



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Síndrome de Noonan: actualización del tema
a propósito de una observación familiar

Noonan syndrome: an update on the topic
regarding a family case

Autora:

Inés Loreto Gallán Farina

Director:

Prof. Dr. José Ignacio Labarta Aizpún

Departamento de Pediatría

Facultad de Medicina de Zaragoza

Curso 2020 / 2021



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Índice

Resumen	5
Palabras clave	5
Abstract.....	6
Key words	6
Abreviaturas.....	7
Metodología	8
Introducción	9
Criterios diagnósticos: clínica.....	11
i. Rasgos faciales.....	12
ii. Alteraciones oftalmológicas	12
iii. Hipoacusia.....	13
iv. Características dermatológicas	13
v. Patología cardiovascular.....	13
vi. Retraso en el crecimiento y talla baja.....	14
vii. Dificultades en la alimentación y metabolismo	16
viii. Desarrollo psicomotor	16
ix. Habilidades cognitivas y psicosociales.....	17
x. Malformaciones esqueléticas.....	17
xi. Patología genitourinaria y fertilidad	18
xii. Alteraciones linfáticas.....	18
xiii. Trastornos hematológicos	19
xiv. Procesos tumorales.....	19
xv. Patología autoinmune	21
Aspectos genéticos	21
i. Métodos para el diagnóstico genético.....	21
ii. Diagnóstico prenatal	22
iii. Correlación genotipo – fenotipo.....	23
<i>PTPN11</i>	24
<i>SOS1</i>	25
<i>KRAS</i>	26
<i>NRAS</i>	26
<i>RAF1</i>	27
<i>BRAF</i>	27

<i>RIT1</i>	28
<i>LZTR1</i>	29
<i>SOS2</i>	30
<i>MAP2K1 y MAP2K2</i>	30
<i>RASA2</i>	30
<i>SPRY1 y MAP3K8</i>	30
<i>A2ML1</i>	31
<i>MRAS</i>	31
Diagnóstico diferencial: RASopatías	31
i. Neurofibromatosis tipo 1	32
ii. Síndrome de Legius	32
iii. Síndrome de Noonan con lentigos múltiples	33
iv. Síndrome de Costello	34
v. Síndrome cardiofaciocutáneo	34
vi. Síndrome Noonan-like con cabello anágeno suelo	35
vii. Síndrome Noonan-like asociado a PPP1CB	36
viii. Síndrome Noonan-like asociado a CBL	36
ix. Otras RASopatías	37
x. Otros síndromes.....	37
Consejo genético	37
Seguimiento y tratamiento	38
i. Vista y audición	39
ii. Cardiovascular	39
iii. Crecimiento: tratamiento con hormona de crecimiento	41
iv. Aspectos endocrinológicos.....	44
v. Desarrollo neurológico y cognitivo	44
vi. Musculoesquelético	45
vii. Genitourinario	45
viii. Linfático	45
ix. Hematológico	46
x. Vigilancia tumoral.....	46
xi. Riesgo anestésico	46

Pronóstico	47
Perspectivas terapéuticas	47
i. Estatinas	47
ii. Inhibidores de MEK.....	48
iii. Inhibición farmacológica de SHP-2	48
iv. Inhibidores de tirosina quinasas	48
v. Inhibidores de la farnesil transferasa	49
Caso clínico: Una observación familiar	50
i. Discusión	56
Conclusiones	58
Agradecimientos	59
Bibliografía	60
Anexo 1: Rasgos faciales por edad	67
Anexo 2: Atlas fotográfico	69
Anexo 3: Correlación genotipo – fenotipo	71
Anexo 4: Diagnóstico diferencial.....	75
Anexo 5: Abordaje en función del área afectada	79
Anexo 6: Abordaje en función de la edad	82
Anexo 7: Recomendaciones para el tratamiento con rhGH	84

Resumen

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético del desarrollo, con gran variabilidad clínica y etiológica, que afecta a 1 de cada 1000-2500 nacidos vivos. Se caracteriza por dismorfia facial, defectos cardiacos incluyendo estenosis pulmonar (EP) y miocardiopatía hipertrófica (MCH), talla baja, discapacidad intelectual, deformidades torácicas, criptorquidia, tendencia al sangrado, displasias linfáticas y predisposición al cáncer. Si bien su diagnóstico se basa en criterios clínicos, las nuevas técnicas moleculares han permitido determinar la causa en el 75-80% de los casos. Los genes responsables conforman o regulan la vía de transducción de señales RAS-MAPKinasas, siendo los más frecuentemente implicados *PTPN11*, *SOS1* y *RAF1*. Progresivamente, se han identificado otros genes causantes como *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *RIT1*, *LZTR1*, *MAP2K1/2*, *SHOC2*, *SOS2*, *RASA2*, *SPRY1*, *MAP3K8*, *A2ML1*, *MRAS*, *PPPCB1* y *CBL*. La desregulación de esta vía es el sustrato común de los síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos o RASopatías, cuya clínica se superpone con la del SN. La mayoría de los niños con SN se desarrollan con normalidad, aunque algunos requieren un abordaje multidisciplinar, e incluso seguimiento de por vida, debido principalmente a los defectos cardiacos. Recientemente, ha sido aprobado en España el uso de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) para el tratamiento de la talla baja de niños con SN. Las líneas actuales de investigación buscan nuevas dianas farmacogenéticas que modifiquen el curso de estas patologías.

Palabras clave

“Síndrome de Noonan”, “características clínicas”, “diagnóstico prenatal”, “genética”, “RASopatías”, “tratamiento”, “guía” y “hormona de crecimiento recombinante”.

Abstract

Noonan syndrome (NS) is a genetic developmental disorder with a wide clinical and etiological variability. The incidence of NS is estimated to be between 1:1000 and 1:2500 live births. It is characterized by facial dysmorphia, cardiac defects (most commonly pulmonary stenosis and hypertrophic cardiomyopathy), short stature, intellectual disability, thoracic deformities, cryptorchidism, bleeding, lymphatic dysplasia, and an increased risk of developing tumors. Although its diagnosis is based on clinical criteria, the new molecular techniques have made it possible to determine the cause in 75-80% of cases. Affected genes regulates the RAS-Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK) pathway. The most frequently implicated genes are *PTPN11*, *SOS1* and *RAF1*. Other causative genes are *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *RIT1*, *LZTR1*, *MAP2K1/2*, *SHOC2*, *SOS2*, *RASA2*, *SPRY1*, *MAP3K8*, *A2ML1*, *MRAS*, *PPPCB1* and *CBL*. Dysregulation of this pathway is the common substrate of neuro-facio-cardio-cutaneous syndromes, also known as RASopathies, whose symptoms overlap with that of NS. Most children with NS develop normally, although some require a multidisciplinary approach, and even lifelong follow-up, mainly because of heart defects. The therapy with recombinant human growth hormone has been recently approved in Spain for the treatment of short stature in children with NS. Current investigations are searching for new pharmacogenetic targets to modify the course of these pathologies.

Key words

“Noonan syndrome”, “clinical features”, “prenatal diagnosis”, “molecular genetics”, “genetics”, “RASopathies”, “treatment”, “guideline” y “growth hormone therapy”.

Abreviaturas

A2ML1 - Alpha-2-macroglobulin-like 1

AD - Autosómico dominante

AR - Autosómico recesivo

BRAF - V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog b1

CBL - Cas-br-m murine ecotropic retroviral transforming sequence homolog

GAP - Proteínas activadoras de GTPasa

GEF -Factores de intercambio de nucleótidos de guanina

GH - Hormona de crecimiento

KRAS - V-ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LMMJ - Leucemia mielomonocítica juvenil

LZTR1 - Leucine zipper-like transcriptional regulator 1

MAP2K1/2- Mitogen-activated protein kinase kinase 1/2

MAP3K8 - Mitogen-activated protein kinase kinase kinase; 8

MAPK - Proteína quinasa activada por mitógenos

MC/MAV - Síndrome de malformaciones capilares y malformaciones arteriovenosas

MCCL - Manchas café con leche

MRAS - Muscle ras viral oncogene homolog

NF1 - Neurofibromatosis tipo 1

NRAS - Neuroblastoma ras viral oncogene homolog

PP1C - Proteína fosfatasa 1C

PPPCB1 - Protein phosphatase 1 catalytic subunit beta isoform

PTPN11 - Tyrosine protein phosphatase non-receptor type 11 gene

RAF1 - V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1

RAS - Reticular Activating System

RASA2 - Ras p21 protein activator 2

rhGH - Hormona de crecimiento humana recombinante

RIT1 - Ric-like protein without caax motif 1

RTK - Receptores de tirosina quinasa

SA - Síndrome de Aarskog

SC - Síndrome de Costello
SCFC - Síndrome cardiofaciocutáneo
SHOC2 - Leucine-rich repeat scaffold protein
SHP-2 - *Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2*
SLA - Síndrome linfoproliferativo autoinmune
SLG - Síndrome de Legius
SN - Síndrome de Noonan
SN-CAS - Síndrome Noonan-*like* con cabello anágeno suelto
SNLM - Síndrome de Noonan con lentigos múltiples
SOS1 - Son of sevenless, homolog 1
SOS2 - Son of sevenless, homolog 2
SPRED1 - Sprouty related EVH1 domain containing protein 1
SPRY1 - Sprouty RTK signaling antagonist 1
ST - Síndrome de Turner
SW - Síndrome de Williams
Talla-DE - Desviación estándar de la altura media
TP - Tiempo de protrombina
TTPA - Tiempo de tromboplastina parcial activada
WES - Whole Exome Sequencing

Metodología

Todos los artículos consultados para realizar esta revisión han sido obtenidos de la base **PubMed**, con el criterio temporal de haber sido publicados **entre 2010 y 2021** para ofrecer una visión lo más actualizada posible sobre el tema, con la excepción de *Noonan JA.* (1968) ^[1] y *Van der Burgt et al.* (1994) ^[7] por su carácter histórico en la identificación del trastorno, y las guías de seguimiento y tratamiento de *Van der Burgt I.* (2007) ^[60] y *Allanson JE.* (2007) ^[61] por su utilidad en el manejo clínico. Salvo *Torrello AHA.* ^[27] y varios artículos publicados por *Carcavilla et al.* ^[20,75,77,88], todos los artículos revisados han sido publicados en **lengua inglesa**. Los términos de búsqueda se incluyen en las listas de palabras clave, habiendo sido empleados predominantemente aquellos en inglés por su mayor número de artículos asociado.

Introducción

El síndrome de Noonan (SN; *Mendelian Inheritance in Man* reference 163950) fue descrito por la cardióloga pediátrica **Jacqueline Anne Noonan** en **1968** [1], basándose en la observación de nueve pacientes con estenosis pulmonar asociada a rasgos faciales distintivos, hipertelorismo, baja implantación de las orejas y cuello corto. La baja estatura aparecía como una constante, presentando algunos casos malformaciones esqueléticas, discapacidad intelectual variable, pubertad retardada y criptorquidia. En este contexto clínico, reivindicó dicha asociación como un **nuevo síndrome desligado del previamente conocido como “Síndrome de Turner (ST) masculino”**, debido a que afectaba por igual a ambos sexos y a que no se evidenciaban las anomalías cromosómicas definitorias del ST.

Actualmente, el SN se define como un trastorno multisistémico de origen genético heterogéneo con **expresión variable** y **penetrancia completa** que condiciona el normal desarrollo del individuo afecto. Su prevalencia global se estima en **1 de cada 1000-2500 nacidos vivos**, sin predominancia por sexo [2,3]. En la mayor parte de los casos existe una transmisión familiar de **carácter autosómico dominante** (AD), si bien un porcentaje significativo de casos se atribuye a una mutación *de novo* y se ha identificado recientemente una forma de herencia autosómica recesiva (AR) [4].

Las **características cardinales** incluyen facies dismórfica, cardiopatía congénita con predominio de estenosis pulmonar (EP), miocardiopatía hipertrófica (MCH), retraso en el desarrollo y el crecimiento postnatal, discapacidad intelectual variable, malformaciones esqueléticas y renales, criptorquidia en varones, tendencia al sangrado y displasias linfáticas, y un riesgo aumentado de desarrollar tumores.

Las mutaciones causantes del SN afectan a un **gran número de genes** que codifican proteínas integrales de la **vía RAS-MAPK** (*Reticular Activating System - Mitogen Activated Protein Kinases*), una vía de transducción de señales celulares encargada de estimular la diferenciación, metabolismo, proliferación y supervivencia celular. Alteraciones en la regulación de esta vía van a afectar a los procesos moleculares que controlan la determinación de la organogénesis, la morfología, el crecimiento, la senescencia y la plasticidad sináptica, **provocando el desarrollo de un conjunto de enfermedades agrupadas bajo el término de “RASopatías”**. En consecuencia, el SN comparte patogénesis y características clínicas con otros trastornos como SN con lentigos múltiples (antiguo síndrome de LEOPARD; SNLM; MIM 151100), SN con cabello análogo suelto (SN/CAS; MIM 607721), síndrome de

Costello (SC; MIM 218040), síndrome cardiofaciocutáneo (SCFC; MIM 115150), neurofibromatosis tipo 1 (NF1; MIM 162200), síndrome neurofibromatosis-Noonan (MIM 601321) y síndrome de Legius (SLG; MIM 611431) [5].

La **primera alteración molecular** descubierta como causa del SN fue una mutación de tipo ganancia de función en la línea germinal del **gen *PTPN11***, la cual representa aproximadamente el **50%** de los casos. Dicho gen codifica la proteína SHP-2, una tirosina fosfatasa que media en la activación de la cascada de proteínas RAS tras la unión de factores de crecimiento a los receptores de la superficie celular.

Los otros dos genes principales de este síndrome son ***SOS1* y *RAF1***, que ocasionan el 10-15% y el 5-10% de los casos respectivamente. Gracias a las **nuevas técnicas de diagnóstico molecular** se han identificado otros genes implicados como *KRAS* (2%), *NRAS* (<5%), *BRAF* (<2%), *RIT1* (5%) y *LZTR1* (8%). Asimismo, se han detectado variantes patogénicas de los genes *MAP2K1/2* (<2%), *SHOC2*, *SOS2* (4%), *RASA2*, *SPRY1*, *MAP3K8*, *A2ML1*, *MRAS*, *PPPCB1* y *CBL* como causantes de un pequeño porcentaje de casos de SN o trastornos superponibles [5,6]. Estos genes codifican proteínas RAS (*KRAS*, *NRAS*, *HRAS*) y moduladores de la función RAS (*SHP-2*, *SOS*, *SHOC2*, *NF1*), así como transductores de señales descendentes (*RAF*, *BRAF*, *MEK*, *ERK*) y múltiples reguladores externos de la vía.

A pesar de que actualmente se dispone de test genéticos capaces de identificar la gran mayoría de las mutaciones causantes del SN, **alrededor de un 20% de pacientes con clínica sugestiva continúa sin diagnóstico etiológico**. La **mayoría de los niños con SN alcanzan la edad adulta**, si bien es probable que presenten diversas comorbilidades a lo largo de su desarrollo. Los avances en la comprensión de los mecanismos genéticos y moleculares subyacentes son fundamentales para el correcto diagnóstico y seguimiento de estos pacientes y para establecer nuevas líneas de investigación terapéutica.

En el presente trabajo se realiza una **revisión general del SN** en cuanto a sus aspectos clínicos, etiopatogenia, correlaciones genotipo-fenotipo y otras patologías asociadas, proporcionando una **actualización** de los protocolos de seguimiento y tratamiento a propósito de una **observación familiar** y de la **reciente autorización en España de la terapia con hormona de crecimiento** para el tratamiento de la talla baja en estos pacientes.

Criterios diagnósticos: clínica

Previo al descubrimiento de los mecanismos patogénicos implicados en este trastorno y al desarrollo de nuevas técnicas moleculares lo suficientemente sensibles como para categorizarlos, **el diagnóstico de SN se basó principalmente en las características clínicas observadas**. En este sentido, se establecieron numerosos sistemas de puntuación para ayudar a detectar los casos de la forma más objetiva posible, siendo uno de los más utilizados los criterios de Van der Burgt.

En *Van der Burgt, I et al* [7] se propuso un nuevo sistema diagnóstico donde, en contraposición a los criterios utilizados hasta la fecha, disminuyeron la importancia de la presencia de anomalías faciales, haciendo una **distinción entre la apariencia clásica y hallazgos sugerentes**, y concedieron más peso otras manifestaciones cardinales del síndrome. El mencionado sistema valoraba 6 ítems con dos categorías cada uno (*Tabla 1*).

Característica	Criterio mayor (A)	Criterio menor (B)
1. Rasgos faciales	Típicos (según edad)	Sugestivos
2. Anomalías cardíacas + electrocardiográficas	EP valvular, MCH y/o ECG típico	Otras alteraciones
3. Talla baja	< P3	< P10
4. Deformidades torácicas	<i>Pectus carinatum / excavatum</i>	Tórax ancho
5. Antecedentes familiares	Familiar de primer grado con SN diagnosticado	Familiar de primer grado con SN sugestivo
6. Otros	Todos los siguientes: retraso mental, displasia linfática y criptorquidia	Uno de los siguientes: retraso mental, displasia linfática y criptorquidia

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de SN establecidos por Van der Burgt, I et al [7].

El diagnóstico de SN quedaba definido con: 1A + otro criterio presente entre 2A-6A; o 1B + dos criterios entre 2A-6A o tres entre 2B-6B [7]. Si bien este sistema fue ampliamente utilizado para establecer el diagnóstico de SN en estudios posteriores, la mayoría de los médicos continúan realizando una evaluación más subjetiva [2].

Por otro lado, en el SN existe una **marcada variabilidad fenotípica**, atribuida, en parte, a la diversidad de lesiones moleculares subyacentes. La prevalencia de las características clínicas depende, a su vez, de la edad del paciente, evidenciándose **notables cambios a lo largo de la vida del individuo afecto**. En los recién nacidos, los rasgos faciales clásicos pueden resultar menos evidentes y la talla se encuentra típicamente dentro de la normalidad, siendo hallazgos

sugestivos de SN al nacimiento la presencia de linfedema y exceso de pliegues nucales. Con el desarrollo, ciertas características se vuelven más obvias, como el dimorfismo facial y las deformidades del torácicas, y el crecimiento comienza a detenerse. Los rasgos faciales suelen volverse más difíciles de detectar en la adolescencia y la edad adulta, pudiendo llegar a pasar desapercibidos [2,3].

A continuación, se detallan las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas y que constituyen la base del diagnóstico sindrómico.

i. Rasgos faciales

Los pacientes con SN se caracterizan por tener una serie de rasgos faciales distintivos, que constituyen uno de los pilares fundamentales para su diagnóstico clínico. Presentan facies en triángulo invertido, **frente elevada**, **hipertelorismo**, **pliegue epicántico**, **ptosis palpebral**, **fisuras palpebrales descendentes** (95%), **orejas de implantación baja con rotación posterior** y **hélix engrosado** (90%), cejas arqueadas, nariz con raíz deprimida y punta prominente, picos altos en el labio superior y cuello corto, y pueden desarrollar maloclusión dentaria y paladar ojival. El cabello suele ser grueso y rizado, con una línea de implantación posterior baja en forma de “W”, si bien se han reportado casos de cabello fino y escaso.

Estos rasgos no se expresan de forma constante en el individuo, sino que se acentúan en determinadas edades, volviéndose más sutiles a lo largo de la vida. En los [Anexo 1](#) y [Anexo 2](#) se recogen los rasgos faciales típicos en función de la edad.



Imagen 1. Representación de los rasgos faciales típicos del SN [75].

ii. Alteraciones oftalmológicas

Hasta el 95% de los afectados tendrán al menos un hallazgo ocular característico como **estrabismo** (65%), **errores de refracción** (60%), ambliopía (33%) o nistagmo (10%). Cerca de dos tercios desarrollan cambios en la cámara anterior, incluyendo cataratas. Las anomalías del fondo de ojo son menos frecuentes y han sido informados casos de queratocono y anomalía de Axenfeld-Rieger [3,5].

En una cohorte de 105 pacientes con SN, todos mostraron anomalías múltiples y, a pesar de no poder establecer correlaciones genotipo-fenotipo por el tamaño reducido de la muestra, se vio una clara asociación entre la **discapacidad visual permanente** y mutaciones en los genes **RAF1**, **KRAS** y **SHOC2** [8]. El deterioro

visual permanente se debe probablemente a un trastorno binocular del desarrollo de los nervios ópticos, asociado con nistagmo y estrabismo. La alta prevalencia de estas anomalías hace necesario realizar un examen oftalmológico temprano.

iii. Hipoacusia

Aproximadamente un 35% de los pacientes se ven afectados por una **pérdida** de audición de tipo **neurosensorial**, con deficiencias tanto en el rango de alta (25%) como de baja frecuencia (10%) [3], mientras que el 15-40% deriva de una otitis media.

iv. Características dermatológicas

No es infrecuente que asocien **queratosis pilaris**, fundamentalmente en superficies extensoras y cara, pudiendo llegar a impedir el crecimiento de pelo y cejas [3]. En ocasiones pueden ser graves y semejar las lesiones encontradas en el SCFC [5]. También pueden presentar **trastornos de la pigmentación** cutánea como nevus pigmentados múltiples, lentigos y manchas café con leche (MCCL), llegando a constituir otras entidades nosológicas como el SNLM o el síndrome SN-NF1.

v. Patología cardiovascular

El SN es la segunda causa sindrómica más frecuente de cardiopatía congénita, superada en prevalencia solo por la trisomía 21 [3]. Las anomalías cardiovasculares aparecen en el **70-80% de los pacientes**, siendo lo más común la **estenosis pulmonar** (EP; 50-70%) y la **miocardiopatía hipertrófica** (MCH; 20-30%). El compromiso cardíaco constituye a menudo el **primer síntoma clínico postnatal** sugerente de SN y se presenta de manera variable en función del genotipo.

La **EP** es la anomalía cardíaca más comúnmente asociada con la mutación de **PTPN11** [9]. Se presenta en ocasiones como válvula displásica con engrosamiento fibroso del anillo y las valvas (30%), y puede asociarse con una estenosis supraválvular causada por la fusión de las valvas con la pared de la arteria pulmonar.

La **MCH** puede ser congénita o desarrollarse durante la infancia, situándose la edad promedio del diagnóstico en los 5-6 meses [5]. Se asocia típicamente con mutaciones en los genes **RAF1** (60-75%) y **RIT1** (70%), y con el **SNLM** (60-80%) [9]. Suele afectar al ventrículo izquierdo en forma de engrosamiento septal asimétrico o hipertrofia concéntrica y distensibilidad ventricular disminuida. Las repercusiones suelen ser leves, pudiendo **regresar de forma espontánea en el 17%** de casos entre los 1-8 años de vida, si bien se han descrito formas graves con función

diastólica reducida (15%), y la asociación con anomalías de la válvula mitral. Casi el **25% de afectados muere por insuficiencia cardíaca en el primer año de vida**, aunque la tasa de muerte súbita no alcanza a la de la MCH familiar [3]. Otras RASopatías como el SC y el SCFC pueden manifestar también MCH, pero tiende a evidenciarse más precozmente y a ocasionar una alta morbilidad y mortalidad tempranas [8].

Otros defectos estructurales cardíacos frecuentemente observados en pacientes con SN incluyen **comunicación interauricular de tipo ostium secundum** (10-30%), **defectos del tabique ventricular** (5-15%), coartación aórtica (3-10%), estenosis mitral (6%) y tetralogía de Fallot (1-4%) [9,10], habiéndose informado casos raros de anomalías vasculares incluyendo estenosis de una rama de la arteria pulmonar, disección aórtica, dilatación de la raíz aórtica, conducto arterioso persistente (1-6%) y anomalías de las arterias coronarias. En algunos casos, pueden mostrar fenotipos complejos con múltiples defectos, apareciendo la combinación de EP, defectos del tabique atrial y MCH en el 5% de pacientes [11].

En aproximadamente el **90%** de los individuos afectos se documenta un **registro electrocardiográfico anómalo** aún en ausencia de defectos estructurales. La mayoría muestra un patrón característico con complejos QRS anchos predominantemente negativos en las derivaciones precordiales izquierdas y desviación del eje izquierdo, con ondas Q gigantes [1,3].

vi. Retraso en el crecimiento y talla baja

Entre el **50-80%** de pacientes con SN tienen baja estatura [6], siendo esta una de las características principales que facilitan su diagnóstico. Las curvas de crecimiento adaptadas para estos pacientes se establecieron hace más de 25 años, observando patrones de crecimiento similares en ambos sexos y relacionados con el genotipo.

Clásicamente, **el peso y la longitud al nacimiento son normales** o incluso ligeramente aumentados si asocian edema. Sin embargo, durante los primeros años de vida, **los parámetros de crecimiento caen** de forma evidente **por debajo del percentil 3**. La edad media del inicio de la pubertad suele retrasarse, comenzando en el 35% de los niños después de los 13,5 años, y después de los 13 años en el 44% de las niñas, con una edad media de aparición de la menarquia de $14,6 \pm 1,17$ años [3,5,12]. Dado que a menudo el **brote de crecimiento puberal también se retrasa** o está atenuado, la prevalencia de baja talla es mayor durante la edad de la pubertad normal. Este enlentecimiento en el *spurt* puberal, se acompaña, a su

vez, de un **retraso de unos 2 años en la edad ósea**, lo que contribuye a que muchos pacientes muestren cierto crecimiento al final de la adolescencia, llegando en algunos casos a alcanzar una talla normal. **La altura final media del adulto se acerca al límite inferior de la normalidad** (161-167 cm en varones y 150-155 cm en mujeres, con una media alrededor de -2 desviaciones estándar de la población de referencia) ^[5], aunque un gran porcentaje continúa por debajo del percentil 3, lo que debe tenerse en cuenta en las decisiones terapéuticas.

Este patrón puede variar en concordancia con la mutación responsable. El retraso de crecimiento es **más grave en las variantes de *PTPN11* y *RAF1***. Por el contrario, recién nacidos con mutaciones *KRAS* suelen ser grandes para la edad gestacional y los pacientes con *SOS1* o *SNLM*, alcanzan tallas mayores en comparación con otros genotipos ^[12].

Los mecanismos que subyacen al retraso del crecimiento aún no se comprenden en su totalidad, pero parecen relacionarse con una insensibilidad a la hormona del crecimiento (GH) y/o una alteración del desarrollo del cartílago de crecimiento ^[12]. Varios estudios proponen que el retraso del crecimiento se debe a anomalías en el eje de la GH y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), al encontrarse niveles normales o elevados de GH en el suero de pacientes con SN, junto con niveles bajos de IGF-1 sugerentes de **insensibilidad posreceptor a la GH**. Además, se ha descrito que la hiperactivación RAS-MAPK ocasiona una **disminución de la producción sistémica de IGF-1**, con las consiguientes repercusiones sobre el crecimiento. Por otro lado, se está investigando si variantes del gen *PTPN11* pueden tener algún efecto directo independiente del IGF-1 sobre el **cartílago de crecimiento** y el crecimiento óseo longitudinal en estos pacientes, fenómeno que ha sido previamente establecido como responsable de las anomalías óseas observadas en otros trastornos como la metacondromatosis y la acondroplasia ^[12].

Debido a que la causa de la baja estatura en estos niños no ha sido todavía clarificada ^[13], el **tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en el SN continúa siendo un tema controvertido**, aunque sí ha demostrado mejorar el crecimiento y la talla adulta. Asimismo, los avances en el conocimiento de la implicación de la vía RAS-MAPK en este trastorno abren la puerta al desarrollo de nuevas dianas farmacogenéticas específicas.

vii. Dificultades en la alimentación y metabolismo

Alrededor del **75%** de los niños afectados tienen dificultades para alimentarse, lo que puede influir en su crecimiento postnatal. Los problemas más comunes son succión débil, tiempo de alimentación prolongado, reflujo gastroesofágico y vómitos recurrentes, existiendo también informes sobre casos de malrotación intestinal y retraso en el desarrollo motor gastrointestinal. Gran parte de la problemática descrita se resuelve en torno a los 15-18 meses de vida, aunque un **25% de los casos requieren alimentación por sonda o gastrostomía**. Se ha visto que estas dificultades actúan como un marcador temprano de retraso en el desarrollo del lenguaje y el éxito educativo a largo plazo.

Es posible que estos pacientes mantengan un fenotipo magro durante la niñez a pesar de una ingesta calórica diaria normal, lo que parece debido a un **gasto energético aumentado**. Este fenómeno ha sido descrito también en pacientes con SC, constatándose una **menor prevalencia de sobrepeso y obesidad** en adultos con RASopatías en comparación con la población general ^[12]. Además, se ha reportado un amplio espectro de defectos metabólicos asociados con el SN incluyendo la reducción de la masa grasa con resistencia a la obesidad inducida por la dieta, la mejora del metabolismo de los carbohidratos y una sensibilidad a la insulina aumentada. En este contexto, la evidencia reciente confiere a la proteína SHP-2 funciones clave en la regulación del metabolismo energético ^[12,13].

viii. Desarrollo psicomotor

Los hitos del desarrollo psicomotor normal del niño tienden a retrasarse, lo que se ha atribuido en parte a la **hipotonía e hiperextensibilidad articular** que a menudo se observa en estos pacientes. La edad promedio a la que se sientan sin apoyo es de unos 10 meses y comienzan a caminar sin apoyo alrededor de los 21 meses. Aproximadamente el 50% de los niños en edad escolar cumplen criterios para un trastorno de la coordinación y presentan una destreza manual deficiente ^[5].

La edad media de las primeras palabras es de 15 meses, empezando a combinar dos palabras en frases simples hacia los 31-32 meses. El **retraso del lenguaje** se considera relacionado con la capacidad auditiva disminuida, las deficiencias para la percepción y la cognición no verbal, la destreza motora, la baja memoria fonológica y los problemas de articulación, afectando estos últimos al 72% de los niños, pero con buena respuesta a la terapia del lenguaje. Sin embargo, no se ha objetivado la afectación selectiva de ningún aspecto concreto del lenguaje.

ix. Habilidades cognitivas y psicosociales

Las habilidades cognitivas de los niños con SN son claramente heterogéneas, lo que sugiere su posible relación con las características específicas de los múltiples genotipos. La prevalencia de **discapacidad intelectual se estima en torno al 20-25%** ^[3,5], mientras que una gran proporción de casos cursan con una inteligencia dentro de la normalidad y un coeficiente de inteligencia entre 70 y 120. El 10-15% requerirá un entorno educativo especial.

Las **dificultades en el aprendizaje**, la **atención** y el **funcionamiento ejecutivo** son los desafíos neuropsicológicos más evidentes en estos niños. El trastorno por déficit de atención / hiperactividad y los trastornos del lenguaje adquieren una mayor prevalencia en estos pacientes, lo que conlleva un alto riesgo de incapacidad para la lectura y la ortografía. Además, las competencias sociales pueden estar mermadas, apareciendo dificultades para la percepción y reconocimiento de las emociones, con **alexitimia** y problemas de comunicación e interacción con los demás. No se ha observado una asociación con ningún desorden psicológico o conductual concreto, si bien se han reportado casos poco congruentes de trastorno ansioso-depresivo, introversión, abuso ocasional de sustancias y trastorno bipolar.

x. Malformaciones esqueléticas

Las anomalías esqueléticas consisten en **deformidades torácicas** como *pectus carinatum superior y/o excavatum inferior* y pezones espaciados, cúbito y genu valgo, escoliosis (10-15%) y alteraciones vertebrales.

Por otro lado, evaluaciones de la densidad mineral ósea han puesto en evidencia valores disminuidos en pacientes con SN, a pesar del ajuste según el retraso del crecimiento, edad ósea, pubertad y masa corporal. Un estudio defiende el deterioro óseo como un aspecto primario del SN, más que como un hallazgo secundario a otra alteración asociada ^[14], al considerarse un efecto directo de la hiperactivación RAS-MAPK sobre el metabolismo óseo. Asimismo, concluyeron que al desorden metabólico primario se le añade la actividad anómala de las células que intervienen en el remodelado óseo. La **desmineralización ósea** se asocia con un **mayor riesgo de osteoporosis y fracturas** en la edad adulta, aunque se desconoce la incidencia exacta ^[12], con un compromiso predominante de la región lumbar que podría explicar la **predisposición a la escoliosis no distrófica** ^[14].

xi. Patología genitourinaria y fertilidad

El **10%** presentan **anomalías renales leves** que no suelen necesitar tratamiento, cursando más comúnmente como dilatación de la pelvis renal. Casos de duplicidad ureteral, anomalías rotacionales menores, estenosis ureteral distal, hipoplasia, agenesia o ectopia renal unilateral y quistes bilaterales se notifican con una frecuencia menor ^[5,6].

En hasta el **80% de los niños con SN se observa criptorquidia unilateral o bilateral**, lo que puede **comprometer su fertilidad**. Sin embargo, la disfunción gonadal se ha atribuido más a un **defecto primario de las células de Sertoli** que a la propia criptorquidia, lo que sugiere la existencia de un defecto intrínseco que conduce a un hipogonadismo hipergonadotrópico. Esta hipótesis se ve reforzada por el papel de la proteína SHP-2 en el mantenimiento de la función de las células de Sertoli ^[12]. La fertilidad no se ve afectada en las mujeres con SN, lo que puede explicar que la transmisión materna predominante en los casos familiares.

xii. Alteraciones linfáticas

Se estima que menos del 20% de los pacientes padecen algún tipo de alteración linfática, siendo el **linfedema periférico** la más común. A pesar de su baja prevalencia, pueden ser causa de una gran morbilidad. Se notifican con menor frecuencia linfangiectasia pulmonar, intestinal o testicular, derrames quilosos del espacio pleural y peritoneo, linfedema localizado del escroto o vulva y anomalías del desarrollo del sistema linfático como hipoplasia de los vasos de piernas y caja torácica, y aplasia del conducto torácico. Es importante evaluar si el trastorno del flujo linfático central afecta solo al sistema de perfusión linfática pulmonar o afecta a más de un compartimento porque podría tener implicaciones con respecto al manejo terapéutico y el resultado de las intervenciones ^[15].

Ciertos **hallazgos prenatales de naturaleza linfática** sugieren que el recién nacido pueda padecer el SN, como son higroma quístico, polihidramnios e *hydrops fetalis*. La rotura o desplazamiento de los tejidos durante el desarrollo debido al linfedema se postula como causa de parte de las alteraciones morfológicas observadas incluyendo prominencia del trapecio, criptorquidia, pezones espaciados, orejas de implantación baja, hipertelorismo y ptosis.

xiii. Trastornos hematológicos

Los pacientes con SN padecen una gran variedad de trastornos hematológicos, como **diátesis hemorrágica**, trombocitopenia, disfunción plaquetaria y trastornos mieloproliferativos. El problema más comúnmente reportado son las anomalías hemorrágicas secundarias a la **deficiencia de factores de la coagulación**, siendo la más frecuente la deficiencia del factor XI. Los datos disponibles sugieren una posible interacción entre las alteraciones genéticas causantes del SN y la regulación de otros genes implicados en la vía de la coagulación [6]. Estas deficiencias pueden cursar como anomalías de laboratorio asintomáticas (tiempo de protrombina (TP), tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (TTPa) y anomalías de la vía intrínseca); como síntomas leves, como tendencia a hematomas, epistaxis, menorragia y hemorragias articulares [16]; o como hemorragias graves en el contexto de una cirugía. También es frecuente que presenten **hepatoesplenomegalia**, debida posiblemente a una mielodisplasia subclínica [5].

Se ha visto que en estos pacientes la prevalencia de cánceres hematológicos es ligeramente superior a la de la población general, especialmente de **leucemia mielomonocítica juvenil** (LMMJ; MIM 607785), leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda de células B. A pesar de aparecer en mayor proporción, afectan solamente a un grupo reducido de niños con SN. En particular, la LMMJ es un trastorno mieloproliferativo raro de la infancia y que suele seguir un curso más benigno entre los pacientes con SN que en entre los casos aislados, pudiendo llegar a resolverse de manera espontánea [2,17].

xiv. Procesos tumorales

Los mecanismos moleculares causantes del SN afectan a genes que codifican proteínas de la **vía RAS-MAPK** encargadas del control de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Las mutaciones en esta vía tienden a estimular positivamente su actividad, aumentando la proliferación de las células e inhibiendo su apoptosis, lo que desemboca en un riesgo elevado de lesiones tumorales. Se considera que **mutaciones somáticas** de estos genes **son la base de hasta un 20% de todas las neoplasias hematológicas y tumores sólidos esporádicos** incluyendo carcinoma de pulmón, colon, tiroides y vejiga, melanoma, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma [17], e incluso se ha reportado un caso raro de subependimoma en relación con variantes anormales de *PTPN11* [18]. Por otro lado, las **mutaciones en la línea germinal parecen constituir variantes de riesgo intermedio**, condu-

ciendo a un aumento significativo, pero moderado de la predisposición al cáncer con respecto a la población general ^[19].

Por lo tanto, el desarrollo de tumores malignos es una complicación importante que se observa de forma variable en las RASopatías, con lo que resulta esencial conocer los riesgos subyacentes para ofrecer una atención médica adecuada. Dentro de este grupo, el fenotipo neoplásico de la NF1 y el SLG ha sido ampliamente estudiado y merece una discusión aparte al sustentarse sobre mecanismos patogénicos diferentes ^[18,21]. Por el contrario, los riesgos neoplásicos y la incidencia de tumores malignos en las RASopatías del espectro Noonan no están claramente definidos, por lo que se necesitan estudios prospectivos sobre la incidencia precisa, los tipos de tumores más prevalentes y los resultados del tratamiento a largo plazo. De acuerdo con esto, *Kratz et al.* calcularon un **riesgo de cáncer infantil de 8,1 veces superior al de la población general** ^[19]. El riesgo oncológico se incrementa ante las **mutaciones p.Thr73Ile y p.Asp61 del gen *PTPN11***, la variante **p.Thr58Ile de *KRAS*** y diversas mutaciones del **gen *CBL*** ^[20].

Entre las neoplasias hematológicas, la leucemia se notifica con mayor frecuencia, junto con diversos linfomas y algún caso de mastocitosis maligna. El aumento de incidencia de tumores sólidos predomina en forma de **neuroblastoma** y **rabdomiosarcoma embrionario** en asociación con mutaciones en *SOS1*, **tumores gliales de bajo grado** ^[21], y **tumor de Sertoli** en el testículo criptorquídico. Más raramente se refieren casos de angiosarcoma epitelioides maligno en relación con una mutación *PTPN11*, cáncer colorrectal y tumor de Wilms ^[19]. Han sido también informado el desarrollo de sinovitis villonodular pigmentada poliarticular.

Cabe destacar que se han descrito casos raros de lesiones múltiples de células gigantes benignas en mandíbula y maxilar. Este hallazgo fue considerado como una entidad nosológica separada, el **SN-like con lesiones de células gigantes** (MIM 163955), pero actualmente se considera una anomalía ocasional presente en diferentes RASopatías. Se asocia a variantes patogénicas de ***PTPN11* y *SOS1***, siendo la desregulación de la vía RAS-MAPK el evento molecular común que predispone a la formación de granulomas de células gigantes. Estas lesiones aparecen en otros trastornos como querubismo, NF1, síndrome de Ramón y SCFC ^[2]. Se han estimado tasas de recurrencia postquirúrgica de entre 11-49%, con lo que se recomienda aplazar la intervención en los niños hasta alcanzar la madurez física ^[22].

xv. Patología autoinmune

No es infrecuente encontrar anticuerpos antitiroideos en el SN, pero no se ha observado una mayor tendencia al desarrollo de hipotiroidismo [6]. Otras condiciones descritas incluyen lupus eritematoso sistémico, vitíligo y enfermedad celíaca.

Aspectos genéticos

i. Métodos para el diagnóstico genético

Desde la primera definición de SN, su diagnóstico se ha basado principalmente en criterios clínicos mediante la observación de las características clave. Sin embargo, los avances en genética molecular de las últimas décadas han permitido **identificar el gen responsable alrededor del 75-80%** de individuos. Este síndrome cursa típicamente con **estudios cromosómicos normales**, lo que lo diferencia de otros trastornos con clínica similar como el ST.

Las técnicas de diagnóstico molecular han identificado una variante patogénica de ***PTPN11* en el 50%** de los casos, ***SOS1* en aproximadamente el 10-15%**, *RAF1* y *RIT1* cada uno en el 5% y *KRAS* en menos del 5% de pacientes. Se han detectado otros genes cuyas variantes patogénicas pueden originar el SN en menos del 1% de los casos, incluyendo *BRAF*, *NRAS*, *MAP2K1/2* y *LZTR1* [4], junto con los cuales se establece el diagnóstico genético en aproximadamente el 75% de los pacientes con sospecha clínica o familiar de SN [2,3,5]. Varios genes adicionales se han relacionado causalmente con un fenotipo similar al SN, como *SHOC2*, *SOS2*, *RASA2*, *SPRY1*, *MAP3K8*, *A2ML1*, *MRAS*, *PPPCB1*, *CBL* y *NF1*. Como es probable que falten todavía genes por descubrir, el hecho de **no identificar una mutación** de las descritas **no excluye el diagnóstico si la sospecha clínica es alta**.

Por lo tanto, el diagnóstico genético se establece evidenciando una variante patogénica heterocigótica en uno de los genes anteriores o bialélica en el gen *LZTR1*. La mejor opción en un individuo con clínica sospechosa de SN es realizar un **panel multigénico**, el cual suele incluir también genes para el SCFC y SC debido a la significativa superposición fenotípica. Si esta prueba no es posible, se puede recurrir a estudios seriados de un solo gen, comenzando normalmente por una variante patógena sin sentido del gen *PTPN11*, al ser responsable del 50% de casos. Si no es diagnóstica, se pueden valorar otros genes en función del fenotipo predominante (*RAF1* si MCH, *SHOC2* si pelo anágeno suelto, *LZTR1* si sospecha

de herencia AR), si bien resulta más costoso ^[5]. En último lugar, se pueden considerar pruebas genómicas más completas, como la secuenciación del exoma o genoma si las pruebas anteriores no son concluyentes.

ii. Diagnóstico prenatal

El diagnóstico de SN puede sospecharse en el periodo prenatal. Las manifestaciones prenatales pueden ser sutiles e inespecíficas y aparecen típicamente en otras RASopatías. Los hallazgos ecográficos más comunes son **polihidramnios; displasia linfática** con edema, **aumento de la translucencia nugal**, sacos linfáticos yugulares dilatados, **higroma quístico** y, más raramente, *hydrops*; macrosomía; macrocefalia con perímetro cefálico sobre el percentil 90; y otras anomalías como hipotonía, derrame pleural, defectos cardíacos e hidronefrosis ^[3,5,23-26]. Los defectos cardíacos característicos pasan a menudo desapercibidos, puesto que tienden a desarrollarse de forma tardía en el embarazo e incluso después del nacimiento; mientras que arritmias cardíacas e hipoglucemia neonatal se asocian de forma casi específica con el SC.

Por lo tanto, estos trastornos deben considerarse como un posible diagnóstico en un embarazo con cariotipo normal y hallazgos ecográficos prenatales de RASopatía. En concreto, *Bakker et al.* ^[24] afirman que la sospecha de SN surge cuando, después de haberse objetivado un **aumento de la translucencia nugal por encima del percentil 95** para la edad gestacional **en el primer trimestre**, la ecografía del **segundo trimestre muestra un pliegue nugal persistente o higroma quístico** en combinación con al menos una de las siguientes características: *hydrops* fetal, derrame pleural, anomalías cardíacas, polihidramnios o anomalías faciales específicas. *Stuurman et al.* ^[26] sitúan la sospecha ante valores de translucencia nugal $\geq 5,0\text{mm}$ tras descartar anomalías cromosómicas, o ante valores $\geq 3,5\text{mm}$ en presencia de una de las alteraciones anteriores.

Ante un feto con las características mencionadas, estaría indicado realizar un análisis del DNA prenatal. El diagnóstico de SN **se confirma en 1-3% de casos con cariotipo normal y edema de nuca en el primer trimestre** y hasta en el **10% de los fetos con higroma quístico en el segundo trimestre** ^[23-25]. Conocer la causa molecular puede ayudar a los médicos a asesorar a la familiar, planificar opciones de tratamiento y optimizar la atención perinatal.

iii. Correlación genotipo – fenotipo

Todos los genes causantes de SN, exceptuando *LZTR1* y *A2ML1*, codifican componentes o reguladores de la **vía de señalización RAS dependiente de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)**, una cascada metabólica críticamente involucrada en la proliferación, diferenciación y senescencia celular. La alteración de la función de RAS a nivel de la línea germinal tiene consecuencias graves en el desarrollo embrionario dando lugar a síndromes bien caracterizados.

Las **proteínas RAS** son **pequeñas GTPasas monoméricas** que median la transformación de estímulos extracelulares en señales intracelulares según su **acoplamiento a GTP o GDP**, oscilando entre la conformación activa e inactiva respectivamente. Se incluyen las proteínas clásicas KRAS, NRAS y HRAS, y otras como R-RAS, TC21, M-RAS, RAP, RAEB, RAL, RIT1 y RIT2 [27-28].

Estas proteínas **interactúan con múltiples efectores**, como RAF, BRAF, PI-3 quinasa, RAL-GDS, MEK y RIN1, entre otros, **activando cascadas** tan clínicamente significativas como RAS-RAF-MEK-ERK y PI3K-AKT [29].

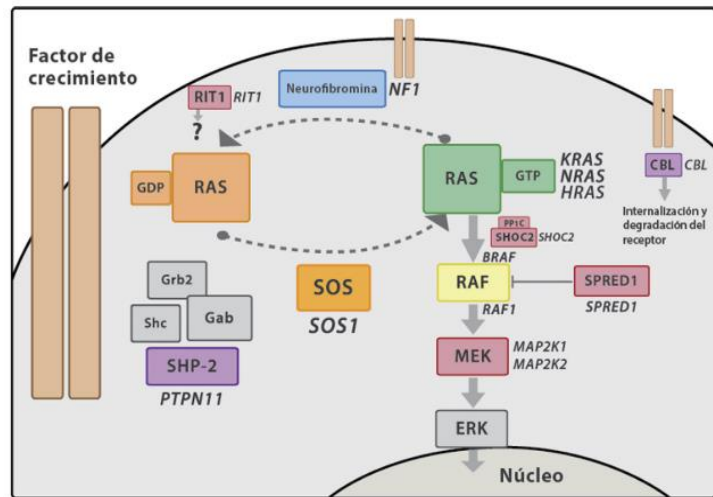


Imagen 2. Esquema de las proteínas integrantes y reguladoras de la vía de transducción de señales celulares RAS-MAPK y sus respectivos genes codificantes [75].

Tras la **estimulación** por parte de factores de crecimiento, citoquinas y hormonas, el receptor celular se une a **proteínas adaptadoras** como SHC, SHP-2 y GRB2 que reclutan **factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF)**, incluyendo el SOS, el cual induce la **disociación del GDP de la proteína RAS y su posterior activación unida a GTP**. Siguiendo la cascada de señalización MAPK, RAS-GTP provoca la **activación de RAF** (ARAF, BRAF, CRAF), la primera MAPK quinasa de la ruta. A continuación, a través de una serie de eventos de fosforilación se activan las **quinasas MEK1 y MEK2**, y finalmente, los **factores ERK1 y ERK2**, que constituyen los efectores finales de la vía con función sobre un gran número de moléculas tanto citosólicas como intranucleares, responsables, a su vez, de controlar las funciones celulares vitales. La actividad de las proteínas RAS se ve

limitada por una actividad GTPasa intrínseca estimulada por las **proteínas activadoras de GTPasa (GAP)**, que determina el intercambio GTP/GDP pasando a la forma inactivada de la proteína [3,6,27-29].

Los componentes de la vía RAS-MAPK han sido estudiados en el contexto de la oncogénesis, ya que su desregulación somática está presente en el 20-30% de los cánceres humanos [17,27-28]. Por lo tanto, las RASopatías **se consideran síndromes predisponentes al cáncer**. Sin embargo, a diferencia del elevado potencial de malignidad de las mutaciones somáticas, la mayoría de las variantes de la línea germinal no activan la vía con tanta intensidad, causando, en su lugar, trastornos en el desarrollo del individuo. Se están investigando fármacos que inhiban esta vía como nuevas terapias contra el cáncer, y se postula que podrían tener también cierto beneficio para los pacientes con RASopatías.

Cada uno de los genes que codifican proteínas de la vía RAS-MAPK se localiza en un cromosoma distinto y su producto proteico es diferente, por lo que su alteración provocará también un fenotipo particular ([Anexo 3](#)). Las **asociaciones genotipo-fenotipo** orientan las posibles complicaciones que puedan desarrollar los individuos con una determinada mutación, permitiendo optimizar su manejo clínico.

PTPN11

PTPN11 (tyrosine protein phosphatase non-receptor type 11 gene; MIM 176876) fue el primer gen que se descubrió como causante del SN. Actualmente, mutaciones de la línea germinal tipo sin sentido en este gen se consideran responsables de aproximadamente el **50%** de casos, siendo **más prevalentes entre sujetos con EP y baja estatura**, y menos comunes en aquellos con MCH o déficits cognitivos graves. Mutaciones en el gen *PTPN11* se asocian, a su vez, con otros trastornos del espectro Noonan como el SNLM y las lesiones múltiples de células gigantes.

El gen *PTPN11* codifica la **proteína SHP-2** (*Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2*), una tirosina fosfatasa ampliamente expresada implicada en múltiples vías de señalización intracelular, incluyendo las vías RAS-MAPK y PI3K-AKT [30]. Por ello, desempeña **funciones clave en las vías de transducción** de señales en respuesta a ligandos extracelulares, controlando diversos procesos del desarrollo, incluidos la **valvulogénesis semilunar** cardíaca [3] y la diferenciación de los **progenitores sanguíneos**.

SHP-2 consta de dos dominios de homología 2 (SH2) N-terminales dispuestos en tándem (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico único (PTP) y una cola C-terminal. La interacción N-SH2-PTP mantiene la proteína en un estado inactivo actuando de interruptor alostérico [2,5]. El **95% de las mutaciones** alteran residuos involucrados en la unión N-SH2-PTP, **favoreciendo un desequilibrio conformacional a favor de la forma activa catalítica**, lo que mejora su actividad basal. El 5% restante se localizan en los dominios SH2 que median la interacción de SHP-2 con otros factores de señalización, con el consiguiente aumento de la afinidad o cambio en la selectividad de unión. Recientemente, se ha identificado un nuevo grupo de variantes anormales que afectan a los residuos Leu261, Leu262 y Arg265 que subyacen a una forma relativamente leve de SN; y mutaciones de tipo pérdida de función asociadas con la **metacondromatosis dominante** [30]. En contraste, las mutaciones asociadas al SNLM afectan dramáticamente la actividad catalítica de la enzima y promueven la señalización mejorada de la vía PI3K-AKT.

El SN por mutaciones *PTPN11* se ha vinculado con una **mayor frecuencia de defectos cardiacos de tipo EP y comunicación interauricular, marcada baja estatura**, deformidades torácicas y diátesis hemorrágica, y no se ha visto afectada la probabilidad de retraso mental. La mayor prevalencia de formas graves de baja estatura se atribuye a un **defecto de señalización posreceptor** que causa una resistencia leve a la GH [6]. Esto podría conllevar la reducción de la eficacia a corto plazo del tratamiento con GH en individuos con esta variante patógena [5].

Por otro lado, los niños afectos están más predispuestos al desarrollo de una **LMMJ**, y tiene aproximadamente **3,5 veces más riesgo de tumores sólidos** [19]. Se han encontrado también mutaciones adquiridas de este gen como un evento somático en otros cánceres hematológicos de la infancia. Sin embargo, la mayoría de las mutaciones germinales tienen menor capacidad carcinogénica.

SOS1

SOS1 (*son of sevenless, homolog 1*; MIM 182530) es el segundo gen que más frecuentemente ocasiona el SN, representando el **10-15%** de los casos. Su producto proteico es un gran **factor de intercambio de nucleótidos de guanina** (*SOS1 RasGEF*) que activa las proteínas RAS al desplazar al GDP, facilitando el paso de a su estado activo unido a GTP. La gran mayoría de las variaciones identificadas son de tipo sin sentido y afectan a múltiples dominios que contribuyen al mantenimiento de la conformación catalítica autoinhibida de la proteína [2]. **Mutaciones en SOS1 anulan la autoinhibición**, promoviendo la activación consti-

tutiva de las proteínas RAS con ganancia de función y mejoría de la actividad de SOS1 RasGEF.

Los individuos heterocigotos para un alelo *SOS1* tienden a exhibir un fenotipo caracterizado por un **mayor desarrollo de anomalías ectodérmicas**, incluyendo cejas escasas, pelo rizado, piel seca y queratosis pilaris [31-32], y **defectos del tabique cardiaco**, pero generalmente asociadas con una **menor prevalencia de discapacidad intelectual y baja estatura** que el SN asociado a *PTPN11* [3]. Se describe también la presencia de ptosis y rasgos faciales prominentes [31]. Por otro lado, *SOS1* parece estar poco relacionado con otros defectos cardiacos, siendo lo más frecuente la displasia valvular con baja mortalidad [32]; y con anomalías coronarias [33]. Fuera del espectro Noonan, se ha informado de una variante con desfase en *SOS1* en una sola familia con **fibromatosis gingival hereditaria**.

KRAS

KRAS, *NRAS* y *HRAS* codifican pequeñas **GTPasas monoméricas** que actúan como interruptores moleculares controlando el flujo de señales intracelulares. Tras la llegada de un estímulo a la superficie celular, las proteínas RAS son activadas por RasGEF, como el SOS1, lo que promueve la liberación de GDP; por el contrario, pueden ser inactivadas por GAP. Mutaciones de la línea germinal en *KRAS* y *NRAS* han sido detectadas en **menos de un 2%** de casos de SN.

En concreto, variantes anormales en *KRAS* (*v-ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; MIM 190070) regulan positivamente la función de la proteína afectando la actividad GTPasa intrínseca y estimulada por GAP. Estas variantes patogénicas de ganancia de función confieren un fenotipo Noonan menos definido y **más cercano al SCFC**, con mayor tendencia a la **gravedad clínica**, incluyendo una **mayor discapacidad intelectual** y una **mayor probabilidad de afectación cardiaca**. Recientemente, se ha estimado un riesgo de desarrollar craneosinostosis de 1 por cada 10 casos publicados de SN por variantes *KRAS*, lo que corresponde con 300 veces el riesgo de la población general [34].

NRAS

Mutaciones en *NRAS* (*neuroblastoma ras viral oncogene homolog*; MIM 164790) interfieren con su función GTPasa estimulando la fosforilación de los efectores MEK y ERK [29]. De manera similar a lo observado en las variantes patógenas *KRAS* de la línea germinal que causan el SN y el SCFC, las alteraciones germinales de *NRAS* parecen alterar residuos diferentes y ser menos activadoras que las mutaciones

somáticas carcinógenas [34,35]. Se han notificado **muy pocos casos** de SN con una variante patógena de NRAS (<5%) como para establecer correlaciones genotipo-fenotipo, no habiéndose observado hasta el momento características particulares.

RAF1

Mutaciones en el gen *RAF1* (*v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1*; MIM 164760) afectan al **5-10%** de individuos con SN. Junto con los genes *BRAF* y *ARAF* forma parte de una familia de **serina-treonina quinasas** que funcionan como **efectores RAS** activando la cascada RAF-MEK-ERK. Puesto que la autoinhibición *RAF1* se consigue mediante la fosforilación del residuo de aminoácidos Ser259 [3], mutaciones que previenen la fosforilación en ese sitio provocan una **ganancia de función** de la quinasa.

La **MCH** aparece sorprendentemente asociada con las variantes patogénicas de *RAF1*, con **más del 90%** [36,37] de los afectados mostrando esta característica en comparación con una prevalencia del 18-20% en la población general con SN. Esta correlación parece ser alelo específica, predominando ante **mutaciones de los residuos Ser259 y Ser621** [2-3]. Mediante la inducción de la mutación *Raf1*^{L613V} en ratones, se ha demostrado que la hipertrofia ventricular se debe a la interacción de los diferentes tipos de células cardíacas, y no solo a un defecto intrínseco del cardiomiocito. La expresión de la mutación *Raf1* en el cardiomiocito mejora la sensibilidad al calcio y la contractilidad, y en los fibroblastos exacerba la fibrosis en respuesta a sobrecarga de presión; mientras que, curiosamente, en el endotelio / endocardio conduce a hipertrofia cardíaca impulsada por las citoquinas TNF e IL6 [35]. En este contexto, la **terapia anti-TNF** se revela como una solución para **normalizar el grosor y la hipertrofia cardíaca**. Recientemente se ha descrito la implicación concomitante de otras dos rutas moleculares: la hiperactivación de MEK1/2 que causa desorden miofibrilar, y el aumento de la señalización ERK5 como responsable del agrandamiento de los cardiomiocitos [37].

Por otro lado, se ha detectado cierta predisposición a las **lesiones cutáneas** hiperpigmentadas con aparición de múltiples nevus, lentigos y MCCL. Asimismo, se ha visto que un tercio de las personas con SNLM no *PTPN11* se deben a variantes patogénicas de ganancia de función en *RAF1*.

BRAF

Perteneciendo a la misma familia que *RAF1* destaca el gen *BRAF* (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog b1*; MIM 164757), que presenta una actividad

quinasa de MEK considerablemente más alta ^[2]. Se han documentado mutaciones de la línea germinal *BRAF* en <2% de sujetos con fenotipo sugerente de SN y SNLM, asociando una mayor prevalencia de **lesiones pigmentadas**. Estas variantes rara vez se observan como mutaciones somáticas oncogénicas, y comúnmente se identifican en el **SCFC**, constituyendo un gen principal de este trastorno.

Mediante **nuevas técnicas moleculares** (*whole exome sequencing; WES*) se han descrito otros genes asociados con el SN. El primer gen identificado por WES fue *RIT1* (Aoki et al. 2013). Posteriormente, se han descrito variantes de los genes *A2ML1* (Vissers et al. 2015), *RASA2*, *SPRY1* (Chen et al. 2014), *SOS2*, *LZTR1* (Yamamoto et al. 2015), *PPP1CB* (Gripp et al. 2016) y *MRAS* (Higgins et al. 2017).

RIT1

RIT1 (*ric-like protein without caax motif 1*; MIM 609591) fue descrito por Aoki et al. ^[38] en 2013 como causa de SN en 17 individuos de una cohorte de 180 pacientes (9%) con sospecha de RASopatía, pero sin mutaciones detectables en los genes conocidos hasta la fecha. Posteriormente, otros estudios han identificado nuevas variantes de *RIT1* en sujetos con mutaciones negativas y clínica sugestiva ^[39]. Tras estos estudios, se concluye que *RIT1* es uno de los principales genes del SN, representando al menos el **5% de los casos** confirmados molecularmente.

RIT1 comparte más del 50% de secuencia con otros miembros de la familia RAS, como *HRAS*, *KRAS* y *NRAS*, y se expresa de manera ubicua. Codifica una pequeña **GTPasa** que interactúa con la vía RAS-MAPK y sus efectores ERK. Además, facilita la **supervivencia en respuesta al estrés oxidativo** al activar la cascada p38-AKT-BAD ^[40-41], y está involucrado en la activación de *EPHB2* y *MAPK14* cooperando con el factor de crecimiento nervioso para promover al desarrollo y la **regeneración neuronal** ^[6,41-42]. Mutaciones en este gen resultan en un aumento de la señalización de MEK-ERK. La inhibición de MEK en modelos de pez cebra resulta en una mejora del fenotipo ^[40], lo que podría sugerirse como una nueva diana terapéutica.

Las manifestaciones clínicas de individuos con mutación *RIT1* son consistentes con las del SN, si bien se ha objetivado una **mayor prevalencia de anomalías prenatales**, incluyendo polihidramnios, edema de nuca, derrame pleural, quilotórax, *hydrops* y EP; **MCH (70%)** y anomalías linfáticas, especialmente **linfedema periférico** ^[38-43]; mientras que baja estatura, problemas intelectuales, deformidades torácicas y hallazgos ectodérmicos son menos frecuentes. Pueden presentar alto peso al nacimiento, probablemente como resultado del edema subcutáneo ^[39].

Alteraciones somáticas de *RIT1* han sido identificadas en <2% neoplasias mieloides y adenocarcinomas de pulmón, y se han reportado casos de leucemia linfoblástica aguda [38-39], LMMJ [41] y lesiones múltiples de células gigantes [39].

LZTR1

Mediante la técnica WES, *Yamamoto et al.* [44] detectaron en una cohorte de pacientes con SN sin diagnóstico molecular, variantes patogénicas en los genes **LZTR1 y SOS2 como causantes de un 8% y 4%** de casos respectivamente, expandiendo así el espectro molecular de RASopatías. Recientemente, *Chinton et al.* [45] han identificado mutaciones germinales en del gen *LZTR1* en un 4% de los pacientes de su cohorte, lo que indica que variantes en este gen podrían ser frecuentes entre los casos de SN sin diagnóstico genético.

LZTR1 (*leucine zipper-like transcriptional regulator 1*; MIM 600574), localizado en 22q11.21, codifica una proteína miembro de la superfamilia BTB-Kelch localizada exclusivamente en el aparato de Golgi, con **funciones de ubiquitinación y apoptosis**, pudiendo considerarse como un **gen supresor de tumores**. Este gen no se había asociado previamente con la vía RAS-MAPK. Se ha visto que la **pérdida de función** de *LZTR1* conduce a una disminución de la ubiquitinación de las proteínas RAS que ayuda a limitar la cascada RAS-MAPK y, por lo tanto, a un aumento de la actividad de la vía [46]. Cabe destacar que se han identificado variantes patogénicas debidas **tanto a un patrón de herencia AD (65%), como AR**. Las mutaciones heterocigóticas de *LZTR1* afectan la ubiquitinación y degradación de los componentes de la vía y mejoran la fosforilación de ERK1/2 dependiente de GEF; mientras que las variantes bialélicas suelen influir en la síntesis / estabilidad de proteínas o en su localización subcelular [47]. Además, estudios funcionales han demostrado la asociación de LZTR1 y el complejo RAF1 / SHOC2 / PPP1CB, regulando la vía RAS-MAPK [48].

Los pacientes con esta alteración parecen exhibir rasgos faciales característicos del SN por *PTPN11*, si bien se ha observado una expresión variable de anomalías cardíacas, baja estatura y problemas cognitivos, sugiriéndose una expresión **más grave en las variantes recesivas**, con mayor riesgo de mortalidad sobre todo por enfermedad cardíaca, incluso en el periodo prenatal. Fuera del espectro Noonan, *LZTR1* es reconocido como causante del **síndrome de DiGeorge o síndrome de delección 22q11.2**. Posteriormente, mutaciones somáticas dominantes se han asociado con **glioblastoma multiforme**, mientras que variantes de pérdida de función de la línea germinal predisponen **schwannomas múltiples**.

SOS2

Si bien solo se habían asociado mutaciones del gen *SOS1* como causa de SN, *Yamamoto et al.* [44] identificaron también dos variantes anómalas sin sentido de su homólogo *SOS2* en sujetos con SN y **afectación ectodérmica marcada**, que no habían sido diagnosticados molecularmente.

MAP2K1 y MAP2K2

En **menos del 2%** de sujetos con diagnóstico clínico de SN se han identificado variantes anormales del gen *MAP2K1* (*mitogen-activated protein kinase kinase 1*; MIM 176872), el cual codifica la proteína MEK1, una treonina / tirosina quinasa capaz de activar las proteínas ERK. Junto con la proteína MEK2, codificada por *MAP2K2* (MIM 601263), actúa como **efector de las proteínas RAF**. Mutaciones sin sentido y deleciones en MEK1 y MEK2 se asocian con alrededor del 20% de casos de SCFC, si bien se ha identificado una mutación de la línea germinal de MEK1 en sujetos que muestran un fenotipo que se ajusta al diagnóstico de SN [49].

RASA2

Chen et al. [49] identificaron en tres pacientes con SN, variantes sin sentido de *RASA2* (*ras p21 protein activator 2*; MIM 601589), un miembro de la familia **RAS-GAP** de mamíferos. En particular, demostraron que mutaciones heterocigóticas de tipo **pérdida de función** alteraban residuos altamente conservados del dominio GAP, aumentando significativamente los niveles de ERK en células estimuladas con EGF. Asimismo, se han reportado variantes patológicas de *RASA2* en diversas neoplasias, sugiriendo que pueda actuar como un **gen supresor de tumores**.

SPRY1 y MAP3K8

Continuando con el estudio de *Chen et al.* [49] se describe la asociación del SN con variantes sin sentido de los genes *SPRY1* (*sprouty RTK signaling antagonist 1*; MIM 602465) y *MAP3K8* (*mitogen-activated protein kinase kinase kinase; 8* MIM 191195). *SPRY1* es un regulador negativo de la vía RAS-ERK, que al parecer se une a SHP-2 y RAF1 e inhibe la activación de ERK a través de un mecanismo aún poco claro; mientras que *MAP3K8* es un oncogén que codifica una MAPK quinasa que puede fosforilar y activar MEK. **Se necesitan más estudios** para aclarar el papel patogénico potencial de estos genes.

A2ML1

Por otro lado, *Vissers et al.* [50] reportaron variantes sin sentido de *A2ML1* (*alpha-2-macroglobulin-like 1*; MIM 610627) en dos familias con SN de fenotipo variable. Su producto genético incluye **componentes del complemento e inhibidores de proteasa**, influyendo en los mecanismos de defensa y en la homeostasis epidérmica, y se une al receptor de lipoproteína 1, un activador de la cascada MAPK-ERK que además interactúa con CBL asociado a otras RASopatías. Así, identificaron por primera vez un **factor extracelular con un papel causal en el SN**.

MRAS

Aplicando la técnica WES para el diagnóstico del SN, *Higgins et al.* [51] detectan mutaciones en el gen *MRAS* (*muscle ras viral oncogene homolog*; MIM 608435) en dos pacientes con SN e hipertrofia cardíaca. Ensayos bioquímicos demostraron una activación mejorada de la señalización de la vía RAS-MAPK en células portadoras.

En conclusión, gracias a los recientes avances en las técnicas de secuenciación genética de próxima generación que han permitido secuenciar el exoma de pacientes con RASopatías, se ha podido llegar al diagnóstico etiológico en un gran porcentaje de individuos con SN; si bien todavía **una pequeña proporción de pacientes permanece sin diagnóstico**, y no existe una clara evidencia acerca de las contribuciones específicas al desarrollo del SN de los últimos genes identificados.

Diagnóstico diferencial: RASopatías

En el diagnóstico diferencial del SN es fundamental considerar una familia heterogénea de patologías con las que comparte mecanismo fisiopatológico y entre las que se produce cierta **superposición clínica**, las RASopatías o **síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos**, un grupo de trastornos del desarrollo causados por defectos hereditarios de la vía RAS-MAPK. Con una **prevalencia colectiva de 1 por cada 1000 individuos** [28], constituyen uno de los mayores grupos de síndromes genéticos.

Comparten un grado variable de dismorfia facial, talla baja, anomalías cardíacas, trastornos cutáneos, musculoesqueléticos y oculares, retraso mental y predisposición al cáncer. Probablemente, la superposición se deba a que cada alteración repercute sobre el resto de los mediadores de la vía RAS-MAPK [27], con un incremento de la señalización de esta en la mayoría de los casos. A pesar de las similitudes, cada trastorno presenta una **huella clínica y molecular única** que

depende del cambio de aminoácido subyacente, por lo que el análisis genético es esencial para establecer un seguimiento adecuado ([Anexo 4](#)).

i. Neurofibromatosis tipo 1

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1; MIM 162200) fue el primer síndrome reportado como resultado de una mutación en la línea germinal de la vía RAS-MAPK. Es un trastorno neurocutáneo de herencia AD, con un 50% de casos *de novo*. Se debe a mutaciones en el **gen NF1** (*neurofibromin 1*; MIM 613113), el cual tiene el índice de mutaciones espontáneas más alto de todo el genoma [27]. Codifica la **neurofibromina**, una **RasGAP** que regula negativamente la actividad RAS. Las variantes anómalas resultan en la **pérdida de función** de la proteína con haploinsuficiencia, lo que reduce su actividad GTPasa, aumentando la proporción de RAS unido a GTP activo. Afecta a **1 de cada 3000 recién nacidos** [28].

El diagnóstico clínico de NF1 se basa en la presencia de **MCCL, pecas intertriginosas, neurofibromas, nódulos de Lisch en iris, glioma de las vías ópticas, displasias óseas y/o familiar de primer grado afecto**. Menos comúnmente, asocian anomalías cardiovasculares, hipertensión, déficit de vitamina D, malformaciones cerebrales y convulsiones [28]; y pueden tener rasgos craneofaciales dismórficos que recuerdan al SN, deterioro neurocognitivo leve y predisposición a desarrollar ciertas neoplasias. La expresividad clínica es variable y depende de la edad, siendo difícil el diagnóstico de NF1 antes de los 8 años [28].

Puede existir una **superposición fenotípica entre SN y NF1** (MIM 601321), donde los afectados presentan las características ectodérmicas propias de la NF1, con signos de hipertelorismo, retraso del crecimiento, cardiopatías congénitas y deformidades torácicas del SN. Genéticamente, no existe evidencia suficiente para determinar si esta condición se debe a una mutación en el gen *NF1* o en *PTPN11* [51], si bien se ha atribuido mayoritariamente a variantes patogénicas de *NF1*.

ii. Síndrome de Legius

El síndrome de Legius (SLG; MIM 611431) es un trastorno similar a la NF1 debido a una mutación heterocigota e **inhibidora** del **gen SPRED1** (*sprouty related EVH1 domain containing protein 1* MIM 609291), que ocurre en **1 de cada 20000 individuos** [52]. Codifica la proteína SPRED1 que actúa como un regulador negativo de la vía RAS-MAPK al inhibir la fosforilación de RAF. Su dominio de homología 1 (EVH1) se une al dominio GAP de NF1 permitiendo la traslocación de la

neurofibromina a la membrana plasmática y su interacción con RAS-GTP activado. Las mutaciones ligadas al SLG se agrupan en esta interfaz y anulan la unión de NF1 y SPRED1 [53-54], con el consiguiente aumento de la señalización RAS.

Clínicamente, aparecen múltiples **MCCL** y **lentigos intertriginosos** como en la NF1, a lo que se ocasionalmente se asocian **lipomas**, **macrocefalia**, **baja estatura**, **deterioro neurocognitivo leve** y **facies tosca** con rasgos faciales dismórficos similares al SN. Sin embargo, a pesar de su parecido con la NF1, no se ha asociado con como neurofibromas, nódulos de Lisch o tumores del SNC; y no está claro si mutaciones de la línea germinal *SPRED1* predisponen al cáncer.

iii. Síndrome de Noonan con lentigos múltiples

El SN con lentigos múltiples (SNLM; MIM 151100) es un trastorno de herencia AD que se atribuye en el **90%** de los casos a mutaciones sin sentido en el dominio PTP catalítico del gen *PTPN11*, las cuales resultan en una **pérdida de función** en la actividad catalítica del SHP-2, al contrario de lo que ocurre en el SN. Se ha intentado explicar por qué tanto variantes de ganancia de función como de pérdida determinan un fenotipo similar. Por un lado, se han encontrado mutaciones activadoras del **gen *RAF1* en un 10%** de los casos de SNLM, junto a las cuales se ha observado una actividad incrementada de los sistemas MEK y ERK en la vía mTOR [52]; mientras que, por otro lado, un modelo de *Drosophila* in vivo ha sugerido que la actividad catalítica residual en la proteína SHP-2 es suficiente para producir un fenotipo de ganancia de función [28] y la activación continuada de la vía MAPK.

El SNLM fue conocido antiguamente con el acrónimo de **síndrome LEOPARD**, haciendo referencia a sus principales manifestaciones clínicas, como son **lentigos**, **defectos del ECG**, **hipertelorismo ocular**, **EP**, **anomalías genitales**, **retraso del crecimiento** y **sordera** (*deafness*). Así, exhiben un fenotipo muy similar al SN, pero más leve, el cual se va acentuando con el paso de los años. Los lentigos se evidencian a partir de los 4-5 años y su número aumenta alcanzando una mayor tasa de desarrollo en la pubertad. Predominan en el tronco y respetan mucosas. Menos comúnmente se objetivan MCCL (70% [2]) y lesiones hipopigmentadas. Más del **80% presentan alteraciones cardiacas** como defectos del ECG (75%), MCH (80%), EP (10-20%), defectos valvulares (50%), anomalías coronarias (15%) y defectos septales (1-5%) [29, 52]. También asocia **criptorquidia** (50%), talla baja menor del percentil 25 [55] (25%), hipoacusia neurosensorial (20%) y, en ocasiones, retraso mental leve. Hay mayor riesgo de meduloblastoma y neuroblastoma.

iv. Síndrome de Costello

El síndrome de Costello (SC; MIM 218040) es un raro síndrome de anomalías congénitas múltiples debido a una mutación de **ganancia de función** heterocigota en el **gen HRAS** (MIM 190020), generalmente de herencia paterna. En hasta el 80% se detecta una **sustitución p.G12S**, con la variante p.G12A abarcando otro 7% más. Estas sustituciones reducen la actividad de GTPasa intrínseca e inducida por GAP, llevando a la activación aberrante de la vía RAS que condiciona el fenotipo clásico. Mutaciones menos comunes como p.T85I se asocian con un fenotipo más leve, mientras que la p.G12V conlleva una mayor severidad [27].

El SC puede sospecharse en el periodo prenatal ante polihidramnios (90%), macrosomía y parto prematuro (50%) [28]. Tras el nacimiento, se observa un retraso generalizado del desarrollo con **dificultades para la alimentación** y retraso en la ganancia pondero-estatural, necesitando gastrostomía en la mayoría de los casos. Con el crecimiento, los **rasgos faciales se acentúan y se vuelven toscos**, incluyendo típicamente macrocefalia (84%), pliegues epicánticos (82%), nariz corta con puente nasal deprimido y base ancha, labios carnosos, orejas de implantación baja con hélix y lóbulos engrosados, e implantación baja del cabello. Al menos dos tercios presentan **anomalías cardíacas**, como MCH (60%), defectos congénitos (44%) y taquicardia supraventricular (48%) [29], siendo la **arritmia fetal**, junto con la **hipoglucemia neonatal** relativamente específica del SC. A nivel cutáneo destaca una piel blanda arrugada y redundante en el dorso de manos y pies junto con **pliegues palmoplantares profundos, laxitud cutánea** (99%), hiperpigmentación (76%) y **pelo rizado, escaso y corto**. Otros hallazgos son hipotonía con inexpresividad facial, déficit cognitivo moderado, las características **desviación cubital de la muñeca y del quinto dedo de la mano y retracción del tendón de Aquiles**, así como cifoescoliosis y osteopenia [27]; y **déficits variables de la GH**.

Alrededor del 72% desarrollan **papilomas centofaciales periorificiales**, y entre un **15-20% padecerán cánceres**, sobre todo aquellos con mutación p.G12A [27], siendo el rhabdomyosarcoma embrionario el más común, seguido del neuroblastoma, el carcinoma de vejiga y otros menos frecuentes, como el ganglioneuroblastoma.

v. Síndrome cardiofaciocutáneo

El síndrome cardiofaciocutáneo (SCFC; MIM 115150) es un trastorno genético raro, generalmente **de novo**, debido a la sobreestimulación de la vía MAPK atribuida en el **70-80%** a mutaciones germinales del **gen BRAF**. Alrededor del **25%** presentan

variantes patológicas en los **genes MAP2K1/2**, mientras que mutaciones del **gen KRAS** se consideran responsables **1-10%** de los casos. No existe un claro consenso sobre las correlaciones genotipo-fenotipo, si bien se ha observado una menor incidencia de alteraciones cutáneas en aquellos con variantes *KRAS*, y un desarrollo cognitivo normal ante mutaciones en *MAP2K1/2*.

Las características clínicas se superponen notablemente con las del SC y el SN, siendo antiguamente considerado como una **forma severa de SN**; el diagnóstico diferencial se establece mediante análisis molecular, si bien se ha visto una **mayor** prevalencia de **retraso mental y anomalías ectodérmicas** en pacientes con SCFC.

Los **rasgos faciales son más toscos** que en el SN, destacando macrocefalia, frente ancha, constricción bitemporal y crestas supraorbitarias hipoplásicas, fisuras palpebrales hacia abajo, puente nasal deprimido y orejas en rotación posterior con hélix prominente. Es típico la presencia de **alteraciones ectodérmicas** incluyendo cabello escaso y rizado con cejas y pestañas escasas, hiperqueratosis y queratosis folicular generalizada, ictiosis y uleritema ofriógenes en las cejas como hallazgo distintivo. Otras alteraciones frecuentes son **trastornos cardiacos** como EP (40%), MCH (30%) y defectos del tabique auricular (20%) ^[29]; y anomalías oculares y musculoesqueléticas. De forma universal, se ven afectados por un grado variable de **defectos neurológicos** como hipotonía, retraso motor, convulsiones, retraso del habla y dificultades para el aprendizaje. Al contrario que en el resto de RASopatías, no se ha documentado un riesgo aumentado de malignidad en el SCFC.

vi. Síndrome Noonan-like con cabello anágeno suelto

Se ha identificado un subgrupo raro de individuos con SN y cabello anágeno suelto como característica fenotípica distintiva (SN/CAS; MIM 607721). Es causado una mutación única en el **gen SHOC2** (*leucine-rich repeat scaffold protein*; MIM 602775) con **sustitución p.S2G**. Su producto proteico participa en la unión de RAS con efectores inferiores de la ruta como RAF1 y media en la translocación de la proteína fosfatasa 1C (PP1C) a la membrana celular permitiendo la desfosforilación del residuo Ser259 de RAF1 ^[28]. Mutaciones en la proteína SHOC2 conducen a su traslocación aberrante a la membrana, favoreciendo la desfosforilación sostenida de RAF1.

Clínicamente, destaca una facies similar al SN, **cabello de crecimiento lento, escaso y frágil, retraso neurológico** significativo, comportamiento **hiperactivo, anomalías cerebrales** y baja estatura asociada a **deficiencias de GH**. Los

hallazgos ectodérmicos también incluyen cejas escasas y uñas distróficas, eczema e ictiosis y la voz es típicamente hipernasal. Los defectos cardíacos son variables [29, 56], con sobrerrepresentación de **displasia de la válvula mitral y defectos del tabique** [2].

vii. **Síndrome Noonan-like asociado a *PPP1CB***

Recientemente, *Gripp et al* [56] han publicado que mutaciones *de novo* sin sentido del **gen *PPP1CB*** (*protein phosphatase 1 catalytic subunit beta isoform*; MIM 600590) condicionan un fenotipo similar al SN/CAS. Codifica la PP1C, una **serina / treonina fosfatasa** que controla el nivel de fosforilación y activación de las proteínas de señalización. Además, forma un complejo con SHOC2 que desfosforila el factor RAF tras la estimulación por parte de MRAS. Se especula que las variantes anómalas de SHOC2, PP1C y MRAS inducen la fosforilación mejorada de MEK al estabilizar la unión del complejo [48,53] y al activar RAF de manera constitutiva.

A pesar de que el reducido número de casos no permite establecer correlaciones genotipo-fenotipo claras, se ha visto que los pacientes una mutación en *PPPCB1* comparten varios rasgos como talla baja, macrocefalia, facies dismórfica, pelo de crecimiento lento y/o escaso, lesiones pigmentarias, defectos cardíacos congénitos y déficit cognitivo variable, **similares al SN/CAS** [57]. Se ha reportado también algún caso de criptorquidia, hipoplasia del nervio óptico y malformaciones de Arnold-Chiari 1 y de Dandy-Walker; sin embargo, no se ha informado ningún caso de cáncer.

viii. **Síndrome Noonan-like asociado a *CBL***

Otra causa poco común de un trastorno genético similar al SN son las mutaciones heterocigotas en el **gen supresor de tumores *CBL*** (*cas-br-m murine ecotropic retroviral transforming sequence homolog*; MIM 165360), el cual codifica una **ubiquitina ligasa E3** que controla la ubiquitinación de los receptores de tirosina quinasa (RTK) [29], lo que regula negativamente la señalización RAS-MAPK, e interactúa por mecanismos poco clarificados con los genes *A2ML1* y *SPRY1*.

Provoca un fenotipo variable con facies tipo Noonan, microcefalia, retraso del desarrollo y lesiones cutáneas hiperpigmentadas. Además, este gen se altera en diversas enfermedades mieloproliferativas por activación constitutiva de RTK y ERK, con lo que estos pacientes presentan **riesgo incrementado de LMMJ**.

ix. Otras RASopatías

Adicionalmente, existen otras patologías causadas por mutaciones germinales en la vía RAS-MAPK, que no producen defectos generalizados del desarrollo, sino que afectan al sistema inmunológico y la formación de los vasos sanguíneos. Se incluyen el **síndrome linfoproliferativo autoinmune** (SLA; MIM 164790) por defecto de apoptosis linfocitaria ante mutaciones en *MRAS*; el **síndrome de malformaciones capilares y arteriovenosas** (MC/MAV; MIM 608354) debido a mutaciones inhibitoras del gen *RASA1* que regula negativamente la vía RAS-MAPK por su actividad de p120-RasGAP [28]; o la **fibromatosis gingival hereditaria** (MIM 135300) por variantes anómalas de *SOS1*. Asimismo, se ha documentado la asociación del desarrollo de **nevus epidérmicos** con mosaicismos de RASopatía [52].

x. Otros síndromes

Mención aparte merece el **síndrome de Turner** (ST) en el diagnóstico diferencial al tratarse de una entidad nosológica que acontece solamente en el sexo femenino y cuyo fenotipo es muy similar al del SN, lo que ocasionó que este último fuera conocido como el “síndrome de Turner masculino” hasta que Jacqueline A. Noonan [1] propuso su distinción como un trastorno independiente.

El ST es el resultado de la pérdida parcial o completa de un cromosoma X o de la presencia de un cromosoma X anormal. Su prevalencia es de 1 por cada 1500-2500 recién nacidas vivas [6]. Cursa típicamente con baja estatura, malformaciones esqueléticas, anomalías cardíacas izquierdas (frente a las típicas lesiones derechas del SN), defectos endocrinos y renales, falta total o parcial del desarrollo sexual e infertilidad, y propensión a enfermedades autoinmunes. Este síndrome constituye desde hace tiempo una indicación para el tratamiento con GH, cuyo uso temprano ha demostrado aumentar la talla adulta en estudios a largo plazo.

Se deben considerar también otros trastornos como el **síndrome de Aarskog** (SA) [58] y el **síndrome de Williams** (SW) [59] que asocian dismorfia facial, baja talla y defectos cardíacos.

Consejo genético

Un paciente con fenotipo sugestivo de SN debe ser evaluado en una consulta especializada de genética, donde se indicará la realización de las pruebas genéticas pertinentes en función de los hallazgos. Es importante puntualizar que **un resultado**

negativo con fenotipo altamente sugestivo no descarta el diagnóstico y se deberá ampliar con el análisis de genes menos prevalentes. Tras la secuenciación de una variante patógena, se debe **ofrecer su estudio a los progenitores**, con el objetivo de precisar el **riesgo de recurrencia** en nuevos embarazos, siendo posible la realización de pruebas preimplantacionales, prenatales o posnatales.

Es aconsejable que las familias afectadas reciban **asesoramiento genético** acerca de la naturaleza, herencia e implicaciones del trastorno. El SN se hereda con mayor frecuencia de forma **AD** y se reconoce un progenitor afectado en el 30-75% de los casos. Ante un **progenitor con SN**, el riesgo de **recurrencia** en otro hermano es el **50%**. En aquellos cuyos padres no están afectados, existe la posibilidad de haber desarrollado el trastorno como resultado de una variante patogénica **de novo**; en este sentido se ha detectado el origen paterno universal de la mutación, y el riesgo para los hermanos del caso índice parece ser bajo (**<1%**), pero mayor que el de la población general, debido a la posibilidad de mosaicismos de línea germinal [6,18]. En contraste, los padres de un individuo con SN por **variantes en LZTR1 de herencia AR** son típicamente heterocigotos y pueden ser asintomáticos o tener rasgos leves de SN. En este caso, cada hermano tiene una probabilidad del **25%** de estar afectado, del 50% de ser portador de la mutación con posibilidad de sintomatología leve, y del 25% de no verse afectado.

Seguimiento y tratamiento

De acuerdo con lo expuesto, el SN es un trastorno generalizado del desarrollo que se caracteriza por su **gran variabilidad clínica**, muy relacionada con el genotipo involucrado en su patogenia. Su manejo deberá ser, por tanto, **multi-disciplinar**, basándose en programas de **intervención temprana** que permitan el diagnóstico y abordaje precoz de las complicaciones. El diagnóstico molecular resulta notablemente más informativo que los criterios clínicos, y constituye una herramienta esencial para estimar el pronóstico y orientar el tratamiento.

El manejo clínico se enfoca en corregir y/o controlar las anomalías del desarrollo, prestando especial atención al **seguimiento cardiológico y al crecimiento**, y en planificar **intervenciones sintomáticas individualizadas** según sea necesario, las cuales no suelen diferir del tratamiento estándar de la población general. En un futuro, se espera disponer de **terapias farmacogenómicas** capaces de subsanar los diferentes defectos moleculares de la vía RAS-MAPK que condicionan el desarrollo de este tipo de patologías.

A continuación, se recogen las **pautas de actuación tras el diagnóstico** de un caso de SN, resumidas en [Anexo 5](#) y [Anexo 6](#). La información ha sido obtenida de **guías clínicas**, incluyendo las primeras pautas del 2007 de *Van der Burgt I.* ^[60] y *Allanson JE.* ^[61]; las directrices desarrolladas por el consorcio europeo Dyscerne en 2010 ^[62] y aquellas presentadas simultáneamente por el consorcio estadounidense y el Grupo de apoyo al SN (*Noonan Syndrome Support Group*) ^[63]; y la más reciente revisión publicada en *The Lancet* en 2013 ^[3]. Dicha información ha sido ampliada con nuevos estudios, especialmente sobre manejo cardiovascular y terapia con GH.

i. Vista y audición

Casi la totalidad de individuos con SN desarrollan un problema oftalmológico, en ocasiones con deterioro visual permanente. Por ello, un **examen ocular detallado** en la infancia y/o en el momento del diagnóstico resulta esencial para prevenir las complicaciones, con **reevaluaciones al menos cada 2 años** o según estime el oftalmólogo si se detectan anomalías.

En cuanto a los defectos de audición, que afectan al 35% de pacientes, se deberá realizar un **cribado auditivo** en la infancia y/o en el momento del diagnóstico con **seguimiento anual en los primeros años**. Además, las infecciones del oído se deben manejar atentamente para minimizar la pérdida auditiva. La sordera congénita puede ser el primer síntoma del SNLM, recomendándose su cribado ^[64].

ii. Cardiovascular

Todos los pacientes deben someterse a una **evaluación cardiológica** en el momento del diagnóstico, incluyendo **ECG** y **ecocardiograma**. Posteriormente, la atención se **individualizará** en función de los trastornos observados. Si se detecta una anomalía, el cardiólogo determinará los intervalos de seguimiento y establecerá las pautas de tratamiento necesarias. Los defectos cardíacos suelen tratarse de la manera estándar para la población general, y es esencial la reevaluación periódica de estos pacientes a pesar de un tratamiento exitoso ante el **riesgo de desarrollar nuevas complicaciones a largo plazo**. Aquellos con ausencia de patología cardíaca en su evaluación inicial **deberán ser reevaluados cada 5 años**, no debiéndose suspender en la edad adulta, incluso si sus evaluaciones en la infancia o la adolescencia fueron normales. Alrededor de un tercio de los adultos con SN requiere medicación para la insuficiencia cardíaca o arritmias, e incluso desfibrilador.

Conocer **el genotipo ayuda a orientar el seguimiento**: existe mayor proporción de EP en pacientes con mutación *PTPN11* o *SOS1*, mientras que la MCH aparece mucho más frecuentemente con un alelo *RAF1* mutado, y las variantes patógenas de *SHOC2* asocian típicamente prolapso de la válvula mitral y defectos septales. También es clave prestar atención a dos comorbilidades durante una evaluación perioperatoria: los trastornos linfáticos, que pueden causar quilotórax en el 10% de casos tras cirugía abierta cardiaca ^[10]; y la diátesis hemorrágica, que, en ocasiones, debe ser valorada por un especialista.

En el **70% de casos, la EP es leve** y solo requiere **seguimiento periódico**, si bien estudios observacionales muestran que casi la mitad de los pacientes necesitan una intervención percutánea o quirúrgica. Si es clínicamente significativa, el tratamiento inicial suele ser la **valvuloplastia con balón**, aunque tiene una tasa de reintervención más alta (65%) que en población general. Esta medida no suele ser efectiva si existe displasia severa, ante la cual puede ser útil la **valvulotomía** quirúrgica, siendo la insuficiencia de la válvula y la disfunción del ventrículo derecho las complicaciones principales de la cirugía. El **pronóstico es excelente** cuando la EP residual es mínima, aunque puede persistir la disfunción ventricular derecha.

El curso clínico de la **MCH puede seguir varios caminos**: mientras que la hipertrofia puede mejorar e incluso resolverse en algunos casos, en otros progresa rápidamente con un desenlace fatal, o no se desarrolla hasta después de la infancia o incluso la vida adulta. Por ello, es importante realizar un seguimiento cardíaco de por vida. El manejo es similar al de cualquier paciente con MCH, incluyendo el uso de **fármacos** β -bloqueantes o antagonistas del calcio. La **miomectomía quirúrgica** se debe valorar en la MCH obstructiva que persiste sintomática a pesar del tratamiento médico, y/o asocia factores como un gradiente ≥ 50 mmHg a través del tracto de salida del ventrículo izquierdo, estenosis subaórtica o anomalías en el aparato mitral ^[9]. Existe una **mortalidad temprana sustancial** asociada a la MCH, con peor pronóstico si los lactantes desarrollan insuficiencia cardíaca congestiva antes de los seis meses de edad (supervivencia a 2 años del 30%).

Numerosos estudios han tratado de delinear las vías moleculares que conducen a la MCH patológica e identificar formas de revertirla mediante diversas estrategias farmacogenéticas. Hasta la fecha, lo más avanzado es el uso de **inhibidores de MEK**, como *Trametinib*, *Cobimetinib* y *Binimetinib*, que ya habían sido aprobados como terapia de tumores por hiperactivación de la vía RAS-MAPK, en particular para el melanoma por mutaciones *BRAF*. En este sentido, se han llevado a cabo

investigaciones con ratones transgénicos, como las realizadas por *Dhandapany et al.* [65], que consiguieron bloquear la hipertrofia de los cardiomiocitos con inhibidores MEK y/o **ciclosporina** basándose en la interacción de *RAF1* con la calcineurina; y por *Wu et al.* [66], que estudiaron la normalización del crecimiento y de los defectos faciales y cardíacos tras la inhibición MEK en ratones con la mutación *Raf1*^{L613V}.

La primera experiencia clínica de la inhibición farmacológica MEK se encuentra en *Andelfinger et al.* [67], que optaron por el uso de **Trametinib** en dos pacientes de 13 y 14 semanas de edad con SN y MCH grave de inicio temprano causada por mutaciones *RIT1*. Tras 3 meses de tratamiento, observaron una mejora drástica de su estado clínico, incluyendo la **normalización progresiva de la estructura y función cardíaca** y la mejora parcial de la obstrucción valvular, e incluso se objetivó un patrón de recuperación en el crecimiento somático. De todas formas, se trata de una serie de casos limitada en tamaño muestral y espectro alélico, no habiéndose establecido la eficacia y efectos secundarios a largo plazo. Se necesitan estudios adicionales acerca de la dosificación y ventana de tiempo óptimas, y del impacto de la inhibición MEK en otras manifestaciones clínicas.

Por otro lado, gracias a los estudios de *Dhandapany et al.* [68] se ha descrito la posible implicación de la hiperactivación de la **vía PI3K-AKT-mTOR** en el desarrollo de los defectos cardíacos de los pacientes con SNLM, los cuales se han conseguido revertir parcialmente mediante **análogos de la rapamicina** tanto en modelos animales [69] como in vivo, [70] o mediante el **inhibidor AKT alostérico ARQ 092** [71].

iii. **Crecimiento: tratamiento con hormona de crecimiento**

Los niños con SN deberán ser medidos y pesados con regularidad por su pediatra, reflejando estos datos en **tablas de crecimiento apropiadas**, como las recogidas en la guía del grupo Dyscerne [62]. Los parámetros antropométricos se controlarán **tres veces al año durante los primeros años de vida y anualmente a partir de entonces**. En los casos de evidente retraso del crecimiento (desaceleración del crecimiento, altura <-2DE o inapropiada para los antecedentes genéticos) no explicable por alguna comorbilidad, se debe aumentar la frecuencia de monitorización y tratar de **optimizar la nutrición**, realizar pruebas de laboratorio y/o derivar a **endocrinología pediátrica**. Asimismo, se puede valorar la terapia antirreflujo o la alimentación por sonda ante dificultades alimentarias o vómitos recurrentes.

Los informes sobre la dinámica secretora de la GH han sido inconsistentes, sin haberse llegado a demostrar unánimemente un patrón claro de secreción o acción anormal, lo que probablemente refleje la heterogeneidad genotípica del SN. En particular, la baja estatura junto con niveles disminuidos de IGF-1 es típica del SN con mutación *PTPN11*, en contraste con la baja prevalencia en sujetos con *SOS1*. En aquellos con variantes *SHOC2*, destaca la alta prevalencia de deficiencia de GH.

El **tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH)** para mejorar la baja estatura de los niños con SN fue aprobado en **2007** por la *Food and Drug Administration* de **Estados Unidos** en dosis de hasta 0,066 mg/kg por día. Posteriormente, se aprobó para su uso en Suiza (2008), Corea del Sur (2008), Israel (2011), Brasil (2016), Japón (2017) y Dinamarca (2020). **No fue hasta marzo del 2020 que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aprobó una ampliación de la ficha técnica de Norditropin® (rhGH) de Novo Nordisk** ^[72], **para el tratamiento de niños con talla baja y SN**, mediante un mecanismo de reconocimiento mutuo, tras la aprobación en Dinamarca. La reciente aprobación se basa en los resultados del estudio de *Ozono et al.* ^[73], el cual demostró la eficacia del tratamiento con Norditropin® a dosis de 0,033 mg/kg/día (n=25) o 0,066 mg/kg/día (n=26), **al acercarse a los niños con SN a parámetros normales de altura, con un perfil de seguridad favorable**. Partiendo de una desviación estándar de la altura media (talla-DE) de -3,24, el cambio estimado tras 104 semanas de tratamiento fue de 0,84 y 1,47 respectivamente, observando un mayor efecto con las dosis más altas. El hecho de que ambas dosis sean recomendables brinda la posibilidad de utilizar una **dosificación individualizada**, con margen de aumento en función de la respuesta.

En España, el **Ministerio de Sanidad** ^[74] ha establecido una serie de **criterios de inclusión** para indicar el tratamiento con rhGH en el SN: 1) diagnóstico de SN demostrado mediante estudio genético o establecido clínicamente según los criterios de van der Burgt, con una edad superior a 2 años; 2) talla inferior a -2,5 DE; 3) determinaciones analíticas: T4 libre, TSH, anticuerpos antitiroideos, IGF-1 e IGFBP-3, glucemia basal, insulinemia basal y hemoglobina glicosilada, hemograma y cariotipo; y 4) estudios complementarios: ecografía abdominal (descartar hepato y/o esplenomegalia), estudio de función cardíaca (ECG y ecografía), radiografía de tórax (valorar anomalías esqueléticas y grado de escoliosis) y edad ósea. Asimismo, **quedan excluidos** aquellos pacientes que incumplan uno de los criterios de inclusión; presenten enfermedad crónica o sistémica no controlada, malnutrición,

neoplasias hemato-oncológicas activas o deformidades torácicas y escoliosis $\geq 20^\circ$ en el momento del diagnóstico; aquellos con variantes patógenas potencialmente relacionadas con riesgo de padecer LMMJ; y pacientes afectados de otras RASopatías.

Sin embargo, la **evidencia** de la terapia con GH en el SN proviene, en su mayoría, de estudios de casos retrospectivos y observacionales, cuyos datos son difícilmente comparables debido la **heterogeneidad** de diseños y criterios de resultado, y al pequeño tamaño de las muestras. Por lo tanto, se necesitan estudios prospectivos y de mayor duración para determinar los efectos a largo plazo de la rhGH sobre la altura adulta. En conjunto, los datos actuales muestran una **ganancia significativa de talla de $1,4 \pm 0,8$ DE, lo que corresponde a $9,5 \pm 5,4$ cm** ^[75] y permite que un gran porcentaje de pacientes alcance la estatura adulta normal. Este rango es similar al observado en su uso en otras indicaciones, como en las niñas con ST, que pueden ganar una media de 7cm ^[6].

En este sentido, la revisión más actual ha sido llevada a cabo por *Rohrer et al.* ^[76], en la que incluyen un estudio sobre la eficacia (n=84) y la seguridad (n=412) del tratamiento con rhGH en los pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de SN pertenecientes a las bases de datos NordiNet[®] IOS (*NordiNet International Outcome Study*) y ANSWER (*American Norditropin Studies: Web-Enabled Research*) que iniciaron el tratamiento antes de los 18 años, constituyendo **uno de los mayores estudios de seguimiento a largo plazo**. El análisis de eficacia incluyó 84 pacientes con seguimiento de la talla-DE en un periodo ≥ 4 años y se vio que los niños tratados con rhGH lograron un **aumento sustancial de altura durante los primeros 3 años** de seguimiento, con una talla-DE ≥ -2 en el 70,8% y una ganancia media de talla-DE de 1,4 desde el inicio del tratamiento. El estudio de seguridad no evidenció una mayor prevalencia de enfermedades cardíacas, neoplasias u otras comorbilidades.

La mayoría de las **reacciones adversas** notificadas hasta la fecha **no han sido graves** y han sido ya informadas en niños tratados con rhGH por otro motivo. Predominan como dolor de cabeza, artralgias y eventos relacionados con el sitio de inyección. No se documenta ningún efecto adverso de la GH sobre la estructura o función cardíaca, y los datos sobre el riesgo de cáncer son tranquilizadores, si bien **debe tenerse en cuenta la susceptibilidad genética al crecimiento tumoral** cuando se inicia la terapia con GH. Debido a que los datos disponibles son limitados, se recomienda obtener una resonancia magnética (RM) cerebral antes de iniciar la terapia, especialmente en aquellos con mutación *PTPN11*, y monitorizar la función cardíaca y hematológica durante el tratamiento.

Con los datos disponibles en la literatura médica, *Carcavilla et al*^[77] recomiendan **individualizar el tratamiento con rhGH** en pacientes con SN en función de la talla, la edad, las comorbilidades (seguimiento estrecho en caso de MCH y escoliosis porque podrían empeorar con el tratamiento) y el riesgo oncogénico estimado por el genotipo ([Anexo 7](#)). La **dosis recomendada de inicio es 33 mg/kg/día**, pudiendo incrementarse hasta un **máximo de 66mg/kg/día** si la respuesta no es apropiada, con especial atención a los niveles de IGF-1, el metabolismo hidrogenado y otros efectos adversos. La máxima respuesta ocurre en los primeros años de tratamiento y disminuye en los siguientes años, con lo que si no responde de manera adecuada a pesar de 1-2 años de tratamiento a dosis elevadas, buen cumplimiento del tratamiento y ausencia de comorbilidad se deberá considerar suspenderlo.

Varios **factores pueden influir en la ganancia de altura**, como la dosis, la edad y altura al inicio del tratamiento, la duración del tratamiento, la edad de inicio de la pubertad, el peso al nacer y el genotipo ^[76-77]. Se ha observado que individuos con mutación *PTPN11* alcanzan una estatura adulta final menor que aquellos sin dicha mutación, a pesar de una ganancia similar, lo que se ha atribuido a que suelen presentar una talla baja más severa al comienzo del tratamiento y a que ciertas mutaciones en SHP-2 pueden inhibir la producción de GH inducida por IGF-1.

Actualmente, se están llevando a cabo **ensayos clínicos** que evalúan la eficacia y seguridad a largo plazo de la rhGH en el SN (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02713945 y NCT01529840), y el beneficio del tratamiento con *Vosoritide*, un medicamento experimental para tratar la acondroplasia (NCT04219007).

iv. Aspectos endocrinológicos

Los niños con evidencia de **pubertad tardía**, considerada como la ausencia de desarrollo de los senos en las niñas a la edad de 13 años y falta de agrandamiento testicular en los niños a los 14 años, deben ser valorados por un **endocrinólogo pediátrico**. Se puede indicar la administración de **hormonas sexuales** para inducir el desarrollo puberal. Por otro lado, en caso de bocio o síntomas de hipotiroidismo se debe pedir un perfil de **función tiroidea** y de anticuerpos, y se valorará el tratamiento de sustitución con hormona tiroidea si se objetiva hipotiroidismo clínico.

v. Desarrollo neurológico y cognitivo

Si bien la gran **mayoría** de pacientes con SN desarrollan una **inteligencia dentro de los límites de la normalidad**, aproximadamente el 20-25% presentan un grado

variable de discapacidad intelectual, con dificultades para el aprendizaje y las funciones ejecutivas, necesitando programas de **educación especial individualizada en un 10-15%** de los niños en edad escolar. Por lo tanto, es imprescindible evaluar de forma periódica y detallada el desarrollo neurocognitivo de estos niños. Si se observa un retraso, **será fundamental una intervención temprana** desde la infancia que abarque los problemas del habla y la articulación, y **programas de fisioterapia y terapia ocupacional** en caso de retraso motor. En la edad adulta, pueden comentar problemas de atención, inmadurez psicosocial y alexitimia, siendo útil el **apoyo neuropsicológico**. Si se sospecha patología orgánica o estructural se puede optar por **pruebas adicionales** como el electroencefalograma en caso de convulsiones; la RM cerebral y cervical ante síntomas como dolores de cabeza, debilidad, entumecimiento o falta de equilibrio; y la angiografía si cursa con focalidad.

El genotipo se relaciona en cierta medida con la variabilidad de los déficits neurocognitivos, con mayor severidad ante variantes *KRAS* y comportamiento hiperactivo distintivo en los sujetos con *SHOC2*, observándose una menor prevalencia de retraso psicomotor en aquellos con mutaciones en *PTPN11* y *SOS1*.

vi. Musculoesquelético

Debido al alto riesgo de deformidades esqueléticas durante el desarrollo, se recomienda realizar un **examen anual de tórax y espalda**, con radiografía si se detectan anomalías. También se debe prestar una atención al desarrollo dental.

vii. Genitourinario

En todos los pacientes está indicada la realización de una **ecografía renal** en el momento del diagnóstico para evaluar anomalías estructurales. Las malformaciones pueden incrementar el riesgo de infecciones del tracto urinario, con lo que se debe considerar la **profilaxis antibiótica** ante hidronefrosis o infecciones recurrentes. La alta prevalencia de criptorquidia en los niños hace necesaria la **orquidopexia** quirúrgica al año de edad si los testículos no han descendido de manera espontánea.

viii. Linfático

La evaluación y abordaje de los problemas linfáticos son los mismos que en la población general, si bien se debe considerar remitir a los a **clínicas especializadas** en linfedema por su complicado manejo.

ix. Hematológico

En estos pacientes se ha observado una mayor proporción de enfermedades hematológicas, por lo que se debe realizar un **análisis completo del hemograma y la coagulación** en el momento del diagnóstico y a los 6-12 meses de edad si la detección inicial se realizó en la infancia. Si se evidencian síntomas hemorrágicos se debe pedir un estudio del hemograma completo, TP y TPPA. Si los síntomas sugieren un trastorno específico se debe remitir a la consulta de hematología para el **estudio de los factores de la coagulación** (deficiencias más frecuentes en XI, XII y VIII) **y la función plaquetaria**. El tratamiento dependerá de la causa. Debe **evitarse la terapia con aspirina** porque puede exacerbar la diátesis hemorrágica.

También se recomienda realizar estudios hematológicos si se objetiva **hepato y/o esplenomegalia** para descartar un trastorno mieloproliferativo. Algunos niños pueden desarrollar formas agresivas de leucemia en los primeros meses de vida, pero suelen ser de buen pronóstico, estabilizándose o mejorando alrededor del año de edad sin una terapia específica. Cabe destacar que, ante la perspectiva de una **intervención quirúrgica** en un individuo afecto de SN, se debe llevar a cabo una **revaluación preoperatoria intensiva del riesgo de sangrado** durante la misma.

x. Vigilancia tumoral

Los pacientes con RASopatía deben ser controlados para detectar de manera precoz los tumores notificados con mayor frecuencia en esta población. La evaluación debe basarse en los síntomas, los hallazgos bioquímicos y el riesgo individual derivado del genotipo. Sin embargo, **ninguna guía clínica ha establecido un protocolo de cribado** y seguimiento concreto debido a la falta de grandes cohortes.

Por otro lado, los estudios actuales sobre la terapia con rhGH para tratar la talla baja en los niños son SN no han determinado un aumento del riesgo de desarrollo de neoplasias, si bien se recomienda un seguimiento estrecho de estos pacientes.

xi. Riesgo anestésico

Los individuos con SN tienen un riesgo global de hipertermia maligna con la anestesia general similar al de la población general. Sin embargo, se deben evitar los anestésicos asociados con hipertermia maligna en aquellos con fenotipo de SN, miopatía esquelética, MCH y niveles de CK normales o moderadamente elevados.

Pronóstico

Se han establecido numerosas correlaciones genotipo-fenotipo que buscan predecir el pronóstico de los pacientes con SN. Sin embargo, debido a la gran variabilidad clínica que caracteriza este trastorno, no siempre que se identifica una mutación en un gen se va a cumplir que el paciente presente unas determinadas características, por lo que se puede afirmar que el valor pronóstico de los hallazgos genéticos es limitado a nivel individual ^[78]. Generalmente, **no es esperable que aparezcan nuevos problemas médicos en la edad adulta**. Algunos pacientes presentarán diversas comorbilidades consecuencia de su cardiopatía congénita, displasias linfáticas, trastornos hematológicos y/u otras alteraciones asociadas, si bien la mayoría de los adultos con SN no requieren atención médica especial.

La **gran mayoría de los pacientes alcanzan la edad adulta**. Su esperanza de vida de puede verse reducida principalmente por defectos cardíacos graves. En concreto, la presencia de **MCH supone un mayor riesgo de presentar parada cardíaca y muerte súbita** y casi el 25% de afectados muere por insuficiencia cardíaca en el primer año de vida, aunque la tasa de muerte súbita no alcanza a la de la MCH familiar.

Perspectivas terapéuticas

La inhibición de la vía RAS-MAPK, que lleva tiempo siendo objeto de estudio de la oncología, se encuentra ahora en el epicentro de la investigación terapéutica para mejorar la situación de los pacientes con RASopatías. En este contexto, se están publicando numerosos **estudios preclínicos** con resultados favorables.

i. Estatinas

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A, se han sugerido como una terapia potencial dado que **disminuyen la actividad de RAS** al interferir con la vía biosintética del colesterol, la misma vía de la que se deriva la isoprenilación de RAS y su localización en la membrana plasmática. Inicialmente se pensó que los ensayos clínicos con estos fármacos **eran prometedores**, habiéndose probado su eficacia **para el tratamiento de los déficits cognitivos** en modelos de ratón con SN y NF1 ^[79-80]. Además, se observó una mejora significativa en la memoria, atención y eficiencia visual en 24 niños con NF1 que recibieron lovastatina durante 3 meses ^[81].

Desafortunadamente, en estudios posteriores se han obtenido **resultados discordantes** y no se considera que estos hallazgos tengan un impacto detectable en el desarrollo neurocognitivo, a pesar de los cambios observados en la RM (*Chabernaud et al.* [82] detectaron un aumento en la conectividad funcional positiva de largo alcance en estado de reposo en una red cerebral, similar a la observada en el cerebro de los niños con un desarrollo típico).

Sí se ha constatado en un modelo de ratón de acondroplasia [83], que las estatinas son **potencialmente capaces de mejorar el crecimiento y la diferenciación de los condrocitos**, y actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III para evaluar la simvastatina como terapia de las anomalías óseas en niños con SN (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02713945).

ii. Inhibidores de MEK

Múltiples inhibidores de MEK con propiedades variables se encuentran en ensayo o en uso, si bien tienen índice terapéutico estrecho por su toxicidad. **Trametinib**, probado con éxito en dos pacientes con **MCH grave** [67], es muy potente, tiene una vida media larga y causa una toxicidad significativa; mientras que **Selumetinib**, es más débil, pero su vida media es más corta y es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de los **neurofibromas de la NF1** [84]. Además, se ha demostrado que los inhibidores de MEK mejoran el fenotipo de modelos de ratón para NS [66] y SCFC. La **toxicidad** de los inhibidores de MEK se mejora mediante la dosificación intermitente y combinándolos con inhibidores de monómeros RAF, que activan la señalización de ERK en células normales [53].

iii. Inhibición farmacológica de SHP-2

En los casos de SN por mutaciones *PTPN11*, otro enfoque podría ser la inhibición de la actividad de SHP-2 mediante moléculas que ya han sido desarrolladas en el campo de la oncología y probadas en modelos de tumores de ratón [85]. Por otro lado, el bloqueo SHP-2 permite **superar la resistencia a los inhibidores de MEK** que oponen muchos cánceres [53]. Tras la inhibición de MEK, se ha observado una reactivación compensatoria de RAS, la cual puede ser revertida potencialmente mediante el bloqueo de SHP-2 con inhibidores alostéricos como SHP099.

iv. Inhibidores de tirosina quinasas

Las dosis bajas de **Dasatinib**, un inhibidor multidireccional de las quinasas de las familias bcr-abl y Src aprobado para cánceres pediátricos, han demostrado **mejorar**

la función cardíaca en un modelo de ratón de SN *Ptpn11*, y han **impedido la progresión de la MCH** en aquellos con SNLM ^[86]. Este efecto se debe a que inhibe la hiperfosforilación de la glicoproteína transmembrana PZR, la interactúa con SHP-2. Las mutaciones asociadas a SN y SNLM promueven complejos SHP-2 / PZR aberrantes que conducen a una señalización descendente aumentada.

v. Inhibidores de la farnesil transferasa

Por último, la identificación de mutaciones de *HRAS* como la causa molecular del SC planteó la posibilidad de que los inhibidores de la farnesil transferasa pudieran ser beneficios ^[87], como es el caso de ***Tipifarnib***, que, en última instancia, evita que *HRAS* se una a la membrana ^[53].

Caso clínico: Una observación familiar

Se presenta un caso de un paciente de **23 meses** de edad remitido por primera vez a las consultas de Neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (HUMS) a la edad de 4 meses tras objetivarse **hipotonía, microcefalia, plagiocefalia, facies peculiar, leve retraso psicomotor y escasa ganancia ponderal** en un control rutinario por su pediatra de Atención Primaria.

Antecedentes personales

Embarazo normal, gripe A a las 26 semanas de gestación. Nacido a la edad gestacional de **39 semanas + 6 días** mediante parto por cesárea ante presentación de nalgas. Test de APGAR de 9/9. Peso al nacimiento de 2840 g (P10-P25), longitud de 50 cm (P50-P75) y perímetro cefálico de 33 cm (P5-P10). Periodo neonatal normal, fenotipo normal y cribado neonatal superado. **No se palpan los testes** en bolsas ni en canales. Alimentado con biberón desde el nacimiento, consumiendo poca cantidad, sin atragantamientos ni vómitos. No alergias conocidas. Calendario vacunal correcto.

Antecedentes familiares

Padres sanos no consanguíneos. **Madre** de 38 años con leve **ptosis palpebral**, mayor en el lado izquierdo, valorada en la consulta de endocrinología pediátrica del HUMS por **talla baja**, sin indicar tratamiento, alcanzando una estatura adulta final de **150,1 cm. EP congénita** controlada desde los 2 meses de vida que requirió **valvuloplastia percutánea** a los 9 años de edad. Actualmente, presenta EP leve, con insuficiencia pulmonar ligera-moderada e insuficiencia mitral y aórticas leves, tres intervenciones por fibroadenomas mamarios. **Padre** de 38 años sano con **180 cm** de altura. **Hermano** por parte de madre de 7 años aparentemente **sano y talla normal**.

En la familia materna, una **hermana de la madre** presenta leve **ptosis palpebral**, talla de **158 cm** y **EP congénita** operada. **Abuela materna** sana con leve **ptosis palpebral** y **EP** detectada tras el diagnóstico de sus hijas. Abuelo materno sano. Por la rama paterna, antecedente de neoplasia de pulmón en ambos abuelos.

En la *Figura 1* se muestra el pedigrí del caso índice para ilustrar mejor las relaciones familiares y la distribución de las manifestaciones clínicas.

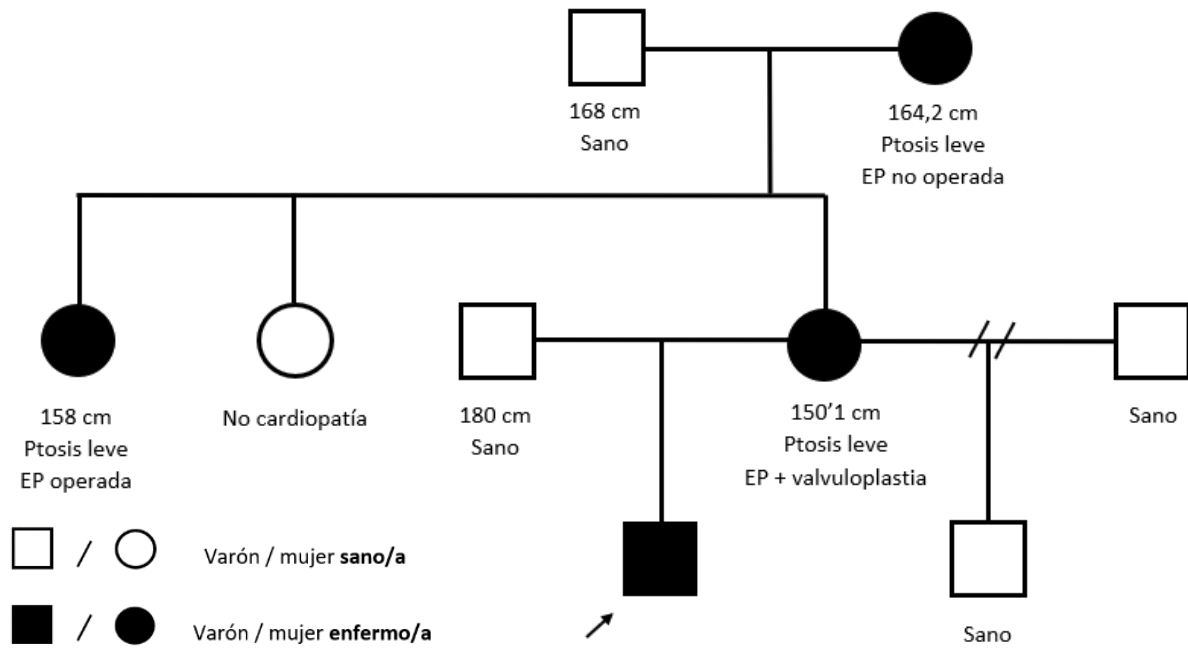


Figura 1. Pedigrí del caso índice para estudio de la distribución familiar de las manifestaciones clínicas identificadas. Se demuestra un claro patrón de herencia AD desde la línea materna.

Exploración física

En la exploración física a los 4 meses de edad, se objetiva plagiocefalia occipital plana de predominio occipitotemporal derecho, fontanela de 3x3 cm, cara triangular, **pabellones auriculares de implantación baja**, **ptosis palpebral** con mayor afectación izquierda, **pliegue transverso único en mano izquierda**, **soplo II/VI** en foco pulmonar, **hipotonía** y reflejos osteotendinosos normales, y **caída ponderal por debajo del percentil 3**. Se remite para valoración multidisciplinar.

Pruebas complementarias

Se realiza una *ecografía transfontanelar* a los 9 meses informada como normal. En la *ecografía escrotal y del canal inguinal* se aprecia testículo derecho de 18 x 7 x 9 mm y testículo izquierdo de 13 x 10 x 9 mm, ambos de características ecográficas normales y ubicados en el canal inguinal profundo, con el consiguiente diagnóstico de **criptorquidia bilateral**.

Evolución

En la primera consulta de *endocrinología pediátrica* se evidencia un **fenotipo sugestivo de SN**, **retraso psicomotor leve** y **testes no descendidos**, y se solicita analítica (normal) y estudio genético materno. En el control al año de edad, continúa

con un **peso por debajo del percentil 3** (7,6 kg), manteniendo una **talla entre los percentiles 25-45** (73,1 cm) y un perímetro cefálico entre P3-P10 (44,5 cm); y se objetiva teste derecho no palpable en bolsa escrotal ni canal inguinal y teste izquierdo reducible a bolsa escrotal, pero sin permanencia, solicitándose valoración por *cirugía pediátrica*. Es **intervenido de criptorquidia bilateral mediante orquidopexia laparoscópica a los 21 meses de edad** por ausencia de descenso testicular espontáneo. En la analítica preoperatoria, los tiempos de coagulación son normales.

La *valoración cardiológica* demuestra soplo protosistólico III/VI de predominio en foco pulmonar, ECG en ritmo sinusal con signos de sobrecarga derecha (desviación del eje a la izquierda y QRS de elevado voltaje en derivaciones precordiales V2-V5) y **EP valvular congénita moderada con foramen oval permeable**.

En el *seguimiento por neuropediatría*, se constata **retraso psicomotor leve** apareciendo la sonrisa social a los 2 meses, el sostén cefálico entre los 3-4 meses, el inicio de la sedestación autónoma a los 8 meses, bisílabos no referenciales a los 8 meses, 15-20 palabras a los 17 meses y primeros pasos a los 17 meses sin deambulación autónoma liberada.

Ante la presencia de clínica sugestiva de SN, a la madre se le realiza un *análisis genético por panel multigénico* donde se identifica en **heterocigosis un cambio nucleotídico c.188A>G en el exón 3 del gen PTPN11, que provoca la aparición de la variante sin sentido p.Tyr63Cys**. Esta mutación supone el cambio del codón 63 del gen *PTPN11*, que codifica para el aminoácido Tirosina, por un codón de Cisteína, lo que afecta a la zona de unión entre el dominio N-SH2 y el dominio fosfatasa catalítico. Ha sido descrita previamente como una **variante patogénica asociada al desarrollo de SN**. Tras este resultado, se secuencia la variante en el paciente, resultando positiva.

Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento periódico por las consultas de endocrinología, neuropediatría, cardiología y oftalmología, y acude al programa de Atención Temprana del IASS. En la *última revisión de neuropediatría a los 23 meses de edad*, continúa con **bajo peso, con peso de 10,3 kg (P3), talla de 86 cm (P50) y perímetro cefálico de 47 cm (P3)**. En la exploración física, se objetiva **paladar ojival**, deformidad torácica incipiente como **pectus carinatum**, orquidopexia izquierda satisfactoria y **descenso incompleto de teste derecho**, lo que requerirá reintervención. Por otro lado, duerme y come bien, se relaciona con

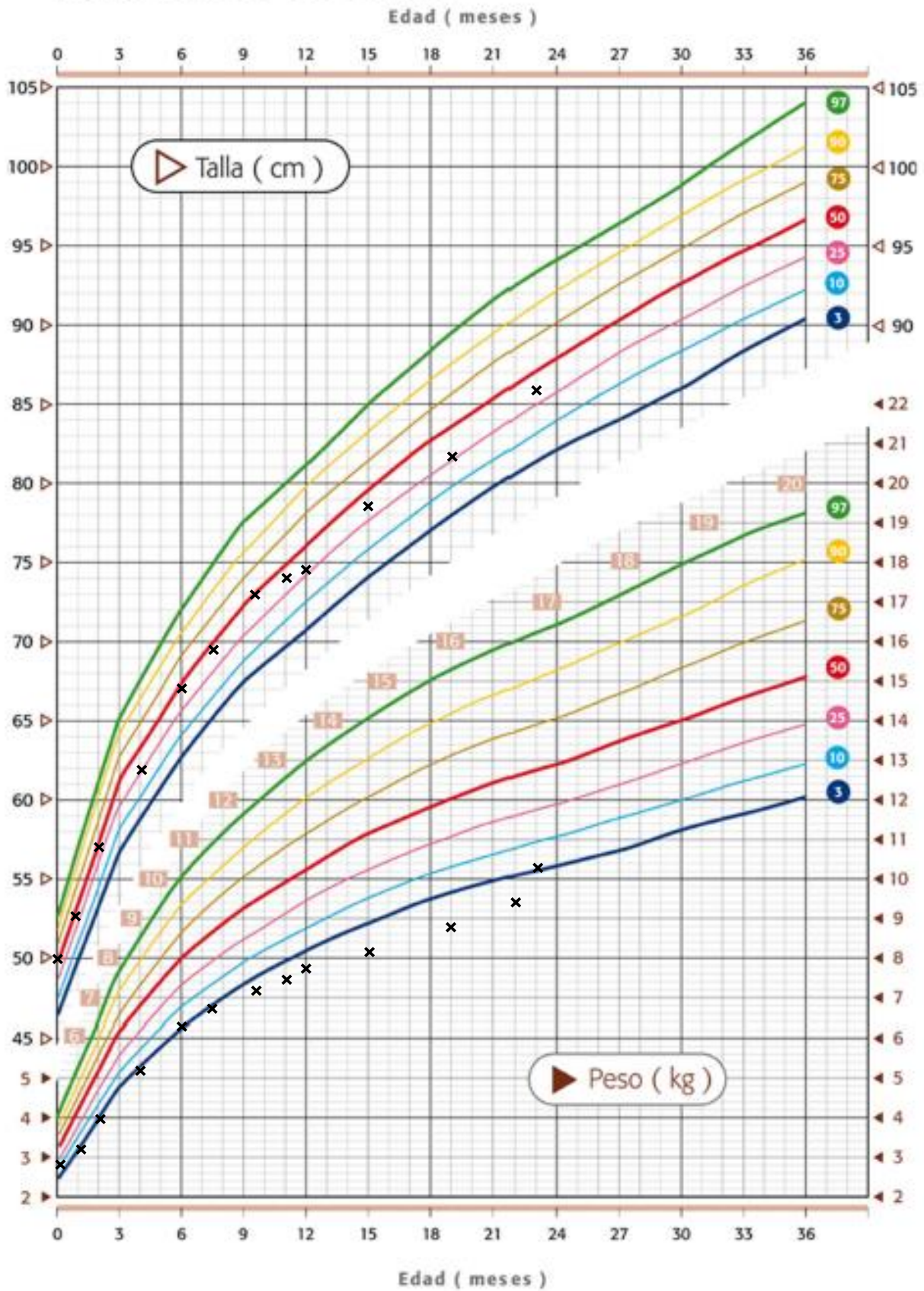
otros niños, empieza a usar la cuchara y avisa para que le cambien el pañal. Además, se observa una **gran progresión en el lenguaje** (habla mucho, reconoce las letras del abecedario y los números del 1 al 10, las figuras y los colores) y ha conseguido la **deambulación autónoma a los 18 meses de edad**, tras las primeras sesiones en Atención Temprana, si bien todavía le cuesta pasar de decúbito supino a la sedestación sin impulso por persistencia de **ligera hipotonía abdominal**, con signo de Gowers negativo.

A continuación, se expone una tabla donde se recogen los valores de los distintos **parámetros antropométricos** medidos durante el seguimiento pondero-estatural del paciente y las respectivas gráficas de crecimiento en talla y peso.

Edad	Talla (cm)	Peso (kg)	Perímetro cefálico (cm)
Nacimiento	50	2,84	33
6 días	50,5	2,78	
14 días	50,0	2,92	
1 mes 2 días	53,0	3,16	
1 mes 15 días		3,57	
2 meses 1 día	57,0	4,07	
4 meses 1 días	62,0	5,29	
4 meses 24 días		5,57	
6 meses 5 días	67,0	6,30	42
7 meses 24 días	69,5	6,74	
9 meses 25 días	73,0	7,12	
11 meses 6 días	74,0	7,47	
12 meses 10 días	74,5	7,69	44,5
15 meses 5 días	78,5	8,17	
19 meses	81,5	8,86	46,5
22 meses 2 días		9,42	
23 meses 12 días	86	10,3	47

Tabla 2. *Parámetros antropométricos del caso índice obtenidos durante en las sucesivas consultas de seguimiento de su desarrollo.*

Niños de 0 a 3 años



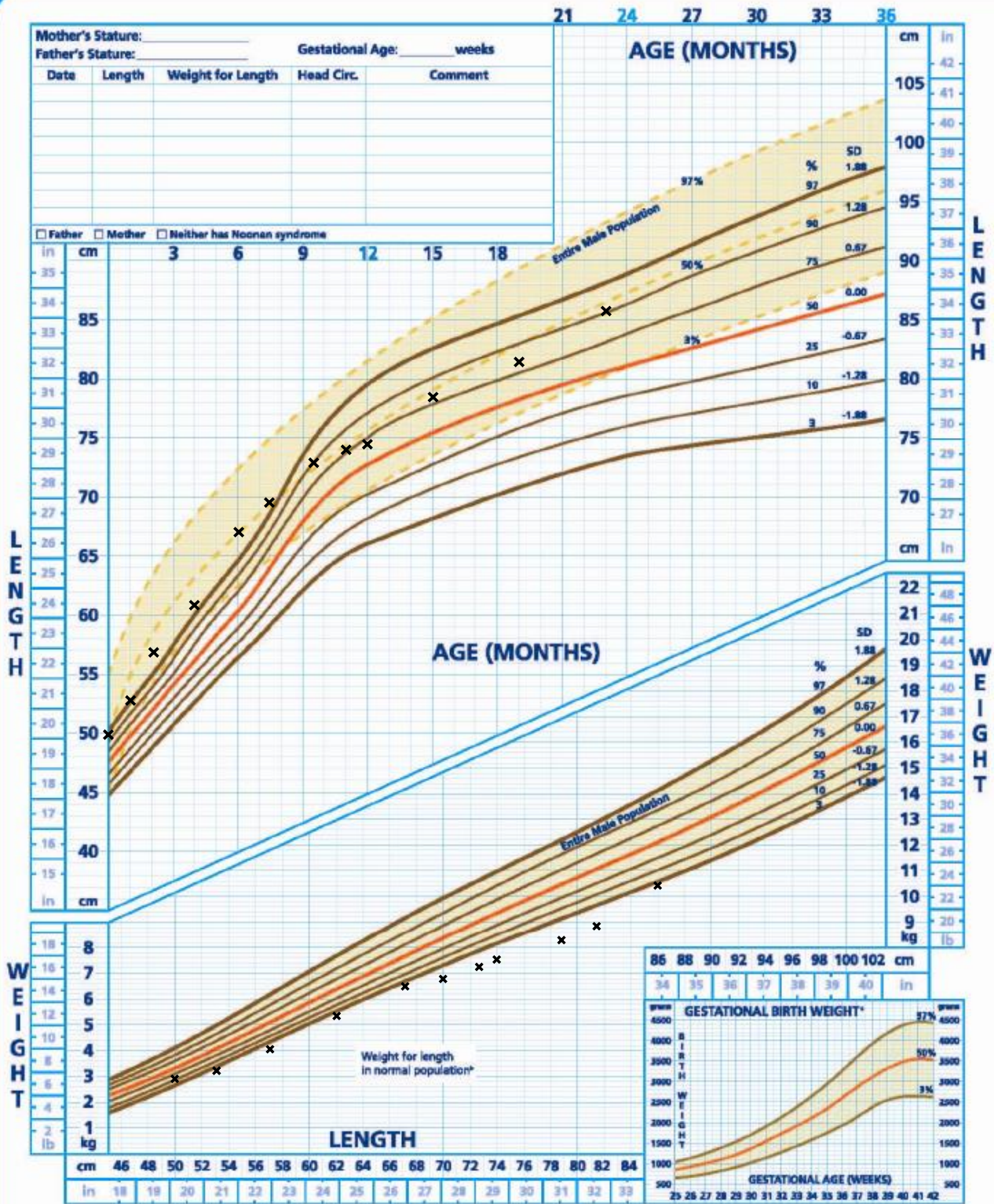
Gráfica 1. Representación de la curva de talla y peso del paciente en la gráfica para niños *sin* SN entre 0 y 3 años publicada por Carrascosa A. para el Estudio Español Transversal de Crecimiento.

NOONAN SYNDROME BOYS

Birth to 36 Months
Length for Age and Weight for Length^{ab}

Name: _____

DOB: _____ ID: _____



Gráfica 2. Representación de la curva de talla y peso del paciente en la gráfica para niños con SN publicada por el Noonan Syndrome Guideline Development Group Dyscerne [62].

i. Discusión

Uno de los aspectos más destacables de este caso es el árbol familiar (*Figura 1*). La presencia de manifestaciones clínicas altamente sugestivas de SN en el caso índice (facies dismórfica, retraso psicomotor, escasa ganancia ponderal, hipotonía y criptorquidia bilateral) **ha permitido el estudio y posterior diagnóstico clínico y/o molecular de otros miembros de la familia** que no habían sido previamente diagnosticados al expresar una **clínica menos marcada** que el paciente en cuestión. El pedigrí familiar se remonta dos generaciones, en donde se puede ver como la abuela materna presenta ya rasgos sugestivos de SN, cuya levedad (altura normal, ptosis leve, EP leve) le ha permitido llevar una vida normal sin complicaciones para su salud. En una tía materna se puede observar un aumento de la gravedad de la sintomatología (menor talla, EP intervenida), incrementándose todavía más en la madre del caso índice (talla baja más severa, EP intervenida e insuficiencia cardiaca posterior). Por lo tanto, en esta familia, el trastorno sigue un **patrón de herencia típicamente AD desde la rama materna**, lo cual se confirma posteriormente al identificar la mutación de *PTPN11* en heterocigosis, y **la expresión clínica se ha ido incrementando en las sucesivas generaciones**.

Por otro lado, llama la atención la **evolución de los parámetros de crecimiento**. Al introducir los valores en la **gráfica para niños sin SN** (*Gráfica 1*), se observa como la talla de este paciente sigue un curso normal constante oscilando entre los percentiles 25 y 50, si bien si el peso no consigue subir por encima del P3, incluso con valores inferiores a partir de los 9 meses. Sin embargo, al aplicar los valores a las **curvas corregidas para niños con SN** (*Gráfica 2*), este paciente presenta una **talla normal – alta** con respecto al resto de niños afectados por SN, situándose la mayor parte de las mediciones entre los percentiles 75 y 90, habiendo superado el P97 en los primeros meses de vida. El peso, en este caso, continúa bajo el P3, al igual que en la gráfica anterior. De esta información se puede deducir la importancia de utilizar gráficas adaptadas a la evolución normal de la población general con SN para tomar decisiones a cerca de su seguimiento y tratamiento pondero-estatural. Este paciente presenta una **talla por encima de la media con SN**, por lo que no cumple los criterios de inclusión para iniciar una terapia con rhGH, si bien se deberá seguir su evolución ante la posibilidad de estancamiento o retraso puberal. En cuanto al peso, **se recomienda tratar de optimizar la nutrición** de este paciente y ampliar el estudio de las dificultades alimentarias que pueda tener para promover la ganancia de peso.

Por último, cabe destacar también la **importancia** que están teniendo los programas de **Atención Temprana en el desarrollo intelectual y psicomotor** de este niño. Tras objetivarse un leve retraso en su desarrollo neurocognitivo, comienza las sesiones de apoyo y estimulación a la edad de 17 meses, obteniendo una **clara progresión tanto a nivel motor** (alcanza la deambulaci3n aut3noma tras las primeras sesiones) **como del lenguaje**. Esto demuestra el gran papel que la detecci3n precoz del s3ndrome y de la asistencia temprana tienen a la hora de ofrecer una educaci3n adaptada a las necesidades del paciente y favorecer su desarrollo normal.

Conclusiones

1. Las **RASopatías** constituyen uno de los mayores grupos conocidos de síndromes malformativos, afectando a **1 de cada 1000 personas**. Se deben a mutaciones de la línea germinal en genes que codifican componentes o reguladores de la **vía RAS-MAPK**.
2. El diagnóstico inicial de un paciente con una determinada RASopatía se basa en el **reconocimiento clínico** de las características fenotípicas del trastorno, las cuales orientan el posterior estudio genético que confirmará el diagnóstico definitivo en una gran proporción de pacientes.
3. A pesar de los recientes avances en las técnicas moleculares, aún **se desconoce la base genética del 25% de casos de SN** y de una fracción indeterminada de individuos con características clínicas que se superponen parcialmente o que sugieren SN.
4. Los mecanismos etiopatogénicos y las consecuencias biológicas de algunas variantes patológicas identificadas en un pequeño porcentaje de casos deben aclararse con mayor precisión.
5. La acumulación progresiva de evidencia acerca de las **correlaciones genotipo-fenotipo** resulta fundamental para orientar el seguimiento y manejo posterior tras el diagnóstico molecular de estos pacientes, permitiendo anticipar el diagnóstico de sus complicaciones.
6. Las RASopatías comparten una **predisposición a ciertas neoplasias malignas**, si bien no está claramente establecida la prevalencia y el riesgo particular en los diferentes síndromes.
7. A pesar de que gran parte de las mutaciones somáticas que condicionan la hiperactivación de la vía RAS-MAPK se asocian con el cáncer esporádico, se ha observado que **las variantes de la línea germinal no son tan fuertemente oncogénicas**.
8. Debido a que la **inhibición RAS-MAPK** ha sido estudiada en el tratamiento del cáncer, se están desarrollando numerosas terapias moleculares contra esta vía, las cuales se prevé que puedan ser de utilidad para mejorar la progresión clínica de las RASopatías.
9. La **reciente aprobación por la AEMPS del uso de rhGH** en el paciente con SN con talla baja ofrece una herramienta para el tratamiento sintomático no disponible hasta la fecha en nuestro medio.

Agradecimientos

Quisiera agradecer al **Prof. Dr. José Ignacio Labarta Aizpun** por el interés mostrado en la realización de este trabajo, por su dirección y orientación en la estructuración del mismo y la búsqueda de información, por el aporte de material bibliográfico, y por el tiempo dedicado;

a la **Dra. Amparo López Lafuente** por su amabilidad durante la consulta, su ayuda en el desarrollo del caso y su interés al proporcionar bibliografía e imágenes;

y a la **Universidad de Zaragoza** por todos estos años de formación.

Me gustaría concluir este trabajo con una cita obtenida de la Guía para pacientes con SN y otras Rasopatías y sus familiares elaborada por los Doctores Begoña Ezquieta Zubicaray y Atilano Carcavilla Urquí ^[78]:

“Más allá de la alteración genética responsable y de la expresión clínica del síndrome, cada persona con una RASopatía es única e irrepetible, y su descripción no se agota en el hecho de padecer un síndrome. En definitiva, no es un síndrome, ni una enfermedad, ni una RASopatía. Es una PERSONA que vive CON una RASopatía.”

Bibliografía

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. *A new syndrome with associated congenital heart disease*. Amer J Dis Child. 1968;116:373–80.
2. Tartaglia, M., Gelb, B. D., Zenker, M. *Noonan syndrome and clinically related disorders*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25(1):161–79.
3. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. *Noonan syndrome*. Lancet. 2013; 381(9863): 333–42.
4. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, Biesecker LG. *Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants*. Genet Med. 2018; 20(10):1175–85.
5. Allanson JE, Roberts AE. *Noonan Syndrome*. 2001 [updated 2019 Aug 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021.
6. Chacko E, Graber E, Regelman MO, Wallach E, Costin G, Rapaport R. *Update on Turner and Noonan syndromes*. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012; 41(4):713-34.
7. 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(2):187–91.
8. Van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JRM, Noordam C, Draaisma JM. *Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients*. Eur J Pediatr. 2018; 177(8):1293–8.
9. Pierpont ME, Digilio MC. *Cardiovascular disease in Noonan syndrome*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 30(5):601–8.
10. Linglart L, Gelb BD. *Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment*. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020; 184(1): 73–80.
11. Natraj NS, Patil R, Jadhav S, MC, Y, Reddy B, Manjunath CN. *Combined cardiac anomalies in Noonan syndrome: A case report*. Int J Surg Case Rep. 2020; 72:32–6.
12. Yart A, Edouard T. *Noonan syndrome: An update on growth and development*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018; 25(1): 67–73.
13. De Rocca Serra-Nédélec A, Edouard T, Tréguer K, Tajan M, Araki T, Dance M, Yart A. *Noonan syndrome-causing SHP-2 mutants inhibit insulinlike growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature*. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109(11):4257-6
14. Baldassarre G, Mussa A, Carli D, Molinatto C, Ferrero GB. *Constitutional bone impairment in Noonan syndrome*. Am J Med Genet A. 2017; 173(3):692–8.
15. Biko DM, Reisen B, Otero HJ, Ravishankar C, Victoria T, Glatz AC, Dori Y. *Imaging of central lymphatic abnormalities in Noonan syndrome*. Pediatr Radiol. 2019; 49(5):586–92.

16. Horisberger M, Barg A, Wiewiorski M, Anderson AE, Valderrabano V. *Ankle joint-preserving surgery in a patient with severe haemophilia and Noonan syndrome: case report and literature review*. Haemophilia. 2015; 21(1):105-8.
17. Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML. *Malignancy in Noonan syndrome and related disorders*. Clin Genet. 2015; 88(6): 516–22.
18. Boonyawat B, Charoenpitakchai M, Suwanpakdee P. *A First Case Report of Subependymoma in PTPN11 Mutation-Associated Noonan Syndrome*. Case Rep Neurol Med. 2019; 1–3.
19. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Zenker M. *Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes*. Br J Cancer. 2015; 112(8):1392–7.
20. Carcavlla A, Santomé JL, Galbis L, Ezquieta B. *Síndrome de Noonan*. Rev Esp Endocrinolol Pediatr. 2013; 4 (Suppl).
21. Siegfried A, Cances C, Denuelle M, Loukh N, Tauber M, Cavé H, Delisle MB. *Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature*. Am J Med Genet A. 2017; 173(4):1061–5.
22. Karbach J, Coerdts W, Wagner W, Bartsch O. *Case report: Noonan syndrome with multiple giant cell lesions and review of the literature*. Am J Med Genet A. 2012; 158A(9):2283-9.
23. Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, Curry C, Esplin ED, Fisher J, Homeyer M, Manning MA, Muller EA, Niemi AK, Seaver LH, Hintz SR, Hudgins L. *Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, Cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome*. Am J Med Genet A. 2014; 164(11):2814–21.
24. Bakker M, Pajkrt E, Mathijssen IB, Bilardo CM. *Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype*. Prenat Diagn. 2011; 31:833–40.
25. Bakker M, Pajkrt E, Bilardo CM. *Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan: what next?* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28:355–66.
26. Stuurman KE, Joosten M, Van Der Burgt I, Elting M, Yntema HG, Meijers-Heijboer H, Rinne T. *Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: Update on genetic testing in the NGS era*. J Med Genet. 2019; 56(10):654–61.
27. Torrelo AHA. *Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutáneas*. 2011; 102(6):402–16.
28. Rauen KA. *The RASopathies*. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2013; 14:355–69.
29. Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. *Recent advances in RASopathies*. J Hum Genet. 2016; 61(1):33–9.
30. Pannone L, Bocchinfuso G, Flex E, Rossi C, Baldassarre G, Lissewski C, Pantaleoni F, Consoli F et al. *Structural, Functional, and Clinical Characterization of a Novel PTPN11 Mutation Cluster Underlying Noonan Syndrome*. Hum Mutat. 2017; 38(4):451–9.
31. van Trier DC, Rinne T, Noordam K, Draaisma JM, van der Burgt I. *Variable phenotypic expression in a large Noonan syndrome family segregating a novel SOS1 mutation*. Am J Med Genet A. 2017; 173(11):2968–72.

32. Baban A, Olivini N, Lepri FR, Cali F, Mucciolo M, Digilio MC *et al.* *SOS1 mutations in Noonan syndrome: Cardiomyopathies and not only congenital heart defects! Report of six patients including two novel variants and literature review.* *Am J Med Genet A.* 2019; 179(10):2083–90.
33. Calcagni G, Baban A, De Luca E, Leonardi B, Pongiglione G, Digilio MC. *Coronary artery ectasia in Noonan syndrome: Report of an individual with SOS1 mutation and literature review.* *Am J Med Genet A.* 2016; 170(3):665–9.
34. Addissie YA, Kotecha U, Hart RA, Martinez AF, Kruszka P, Muenke M. *Craniosynostosis and Noonan syndrome with KRAS mutations: Expanding the phenotype with a case report and review of the literature.* *Am J Med Genet A.* 2015; 167(11):2657–63.
35. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts AE, Lepri F *et al.* *A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome.* *Nat Genet.* 2010; 42(1):27–9.
36. Yin JC, Platt MJ, Tian X, Wu X, Backx PH, Simpson JA, Araki T, Neel BG. *Cellular interplay via cytokine hierarchy causes pathological cardiac hypertrophy in RAF1-mutant Noonan syndrome.* *Nat Commun.* 2017; 8:1–11.
37. Jaffré F, Miller CL, Schänzer A, Evans T, Roberts AE, Hahn A, Kontaridis, MI. *iPSC-Derived Cardiomyocytes Reveal Aberrant ERK5 and MEK1/2 Signaling Concomitantly Promote Hypertrophic Cardiomyopathy in RAF1-Associated Noonan Syndrome.* *Circulation.* 2019; 140(3):207-24.
38. 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(1),173–80.
39. Kouz K, Lissewski C, Spranger S, Mitter D, Riess A, Lopez-Gonzalez V *et al.* *Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation.* *Genet Med.* 2016; 18(12), 1226–34.
40. 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(3):359-66.
41. 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; 24(8):1124–31.
42. 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(2):209–22.
43. Milosavljević D, Overwater E, Tamminga S, de Boer K, Elting MW, van Hoorn ME, Rinne T, Houweling AC. *Two cases of RIT1 associated Noonan syndrome: Further delineation of the clinical phenotype and review of the literature.* *Am J Med Genet A.* 2016; 170(7):1874–80.
44. Yamamoto GL, Aguená M, Gos M *et al.* *Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome.* *J Med Genet.* 2015; 52(6):413–21.

45. Chinton J, Huckstadt V, Mucciolo M, Lepri F, Novelli A, Gravina LP, Obregon MG. *Providing more evidence on LZTR1 variants in Noonan syndrome patients*. Am J Med Genet A. 2020; 182(2):409–14.
46. Güemes M, Martín-Rivada Á, Ortiz-Cabrera NV, Martos-Moreno GÁ, Pozo-Román J, Argente J. *LZTR1: Genotype Expansion in Noonan Syndrome*. Horm Res Paediatr. 2020; 92(4):269–75.
47. Pagnamenta AT, Kaisaki PJ, Bennett F et al. *Delineation of dominant and recessive forms of LZTR1-associated Noonan syndrome*. Clin Genet. 2019; 201995(6):693–703.
48. Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno S. *Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1–PPP1CB complexes*. Hum Genet. 2019; 138(1): 21–35.
49. Chen PC, Yin J, Yu HW et al. *Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome*. Proc Natl Acad Sci USA. 2014. 111(31); 11473–8.
50. Vissers LELM, Bonetti M, Paardekooper Overman J. *Heterozygous germline mutations in A2ML1 are associated with a disorder clinically related to Noonan syndrome*. Eur J Hum Genet. 2015; 23(3):317–24.
51. Higgins EM, Bos JM, Mason-Suares H, Tester DJ, Ackerman JP, MacRae CA et al. *Elucidation of MRAS - mediated Noonan syndrome with cardiac hypertrophy*. JCI Insight. 2015; 2(5): e91225.
52. Jafry M, Sidbury R. *RASopathies*. Clin Dermatol. 2020; 38(4):455-61.
53. Gripp KW, Schill L, Schoyer L et al. *The sixth international RASopathies symposium: Precision medicine—From promise to practice*. Am J Med Genet A. 2020; 182(3):597–606.
54. Yan W, Markegard E, Dharmiah S, Urisman A, Drew M, Esposito D et al. *Structural Insights into the SPRED1-Neurofibromin-KRAS Complex and Disruption of SPRED1-Neurofibromin Interaction by Oncogenic EGFR*. Cell Rep. 2020; 32(3):107909
55. Gelb BD, Tartaglia M. *Noonan Syndrome with Multiple Lentigines*. 2007 Nov 30 [Updated 2015 May 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
56. Gripp KW, Aldinger KA, Bennett JT, Baker L, Tusi J, Powell-Hamilton N et al. *A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair*. Am J Med Genet A. 2016; 170(9):2237–47.
57. Bertola D, Yamamoto G, Buscarilli M, Jorge A, Passos-Bueno MR, Kim C. *The recurrent PPP1CB mutation p.Pro49Arg in an additional Noonan-like syndrome individual: Broadening the clinical phenotype*. Am J Med Genet A. 2017; 173(3):824–8.
58. Ahmed A, Mufeed A, Ramachampambathu AK, Hasoon U. *Identifying Aarskog syndrome*. J Clin and Diagn Res. 2016; 10(12):ZD09–11.
59. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. *Williams syndrome*. Paediatr Anaesth. 2019; 29(5):483–90.
60. Van Der Burgt, I. *Noonan syndrome*. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2(1):1–6.
61. Allanson JE. *Noonan syndrome*. Am J Med Genet C Sem Med Genet. 2007; 145(3):274–9.
62. Dyscerne (Noonan Syndrome Guideline Development Group). *Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline*. Universidad de Manchester. 2010.

63. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA. *Noonan syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines*. Pediatrics. 2010; 126(4): 746–759.
64. Gao X, Huang SS, Qiu SW, Su Y, Wang WQ, Xu HY, Yuan YY. *Congenital sensorineural hearing loss as the initial presentation of PTPN11 -associated Noonan syndrome with multiple lentiginos or Noonan syndrome: Clinical features and underlying mechanisms*. J Med Genet. 2020;1–10.
65. Dhandapany PS, Fabris F, Tonk R, Illaste A, Karakikes I, Sorourian M et al. *Cyclosporine attenuates cardiomyocyte hypertrophy induced by RAF1 mutants in Noonan and LEOPARD syndromes*. J Mol Cell Cardiol. 2011; 51(1): 4–15.
66. Wu X, Simpson J, Hong JH, Kim KH, Thavarajah NK, Backx PH, Neel BG, Araki T. *MEK-ERK pathway modulation ameliorates disease phenotypes in a mouse model of Noonan syndrome associated with the Raf1L613V mutation*. J Clin Invest. 2011; 121(3):1009–25.
67. Andelfinger G, Marquis C, Raboisson MJ, Théoret Y, Waldmüller S, Wiegand G et al. *Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome Treated by MEK-Inhibition*. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(17):2237–9.
68. Dhandapany PS, Razzaque MA, Muthusami U, Kunnoth S, Edwards JJ, Mulero-Navarro S et al. *RAF1 mutations in childhood-onset dilated cardiomyopathy*. Nat Genet. 2014; 46(6):635–9.
69. Marin TM, Keith K, Davies B, Conner DA, Guha P, Kalaitzidis D et al. *Rapamycin reverses hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model of LEOPARD syndrome-associated PTPN11 mutation*. J Clin Invest. 2011; 121(3):1026–43.
70. Hahn A, Lauriol J, Thul J, Behnke-Hall K, Logeswaran T, Schänzer A et al. *Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentiginos: Palliative treatment with a rapamycin analog*. Am J Med Genet A. 2015; 167(4):744–51.
71. Wang J, Chandrasekhar V, Abbadessa G, Yu Y, Schwartz B, Kontaridis MI. *In vivo efficacy of the AKT inhibitor ARQ 092 in Noonan Syndrome with Multiple Lentiginos-associated hypertrophic cardiomyopathy*. PLoS ONE, 2017; 12(6):1–10.
72. Novo Nordisk A/S. Norditropin SimpleXx 10 mg/1,5 ml solución inyectable. Ficha técnica. 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62977/FT_62977.html
73. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S. *Efficacy and safety of two doses of norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: A 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients*. Endocrine Journal. 2018; 65(2):159–74.
74. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia; Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. *Criterios para la utilización racional de hormona de crecimiento y el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGFI) humano en niños: versión 2020*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social 2020;1–23. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/pdf/Criterios_HC_IGF1_Ninos_julio20202.pdf

75. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, Gonzalez-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI *et al.* *Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas.* *An Pediatr.* 2020; 93(1):61.e1-61.e14.
76. Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, Birkegård AC, Blair J, Dahlgren J, Júlíusson PB *et al.* *Long-Term Effectiveness and Safety of Childhood Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome.* *Horm Res Paediatr.* 2020; 93(6):380–95.
77. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Ramón-Krauel M, Ezquieta Zubicaray B, Labarta Aizpún JI, Quinteiro González S. *Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento.* *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2020; 11:23-29.
78. Carcavilla Urquí, Ezquieta Zubicaray B. *Guía para pacientes con síndrome de Noonan y otras Rasopatías y sus familiares.* Orphanet. 2015;12–24.
79. Lee YS, Ehninger D, Zhou M, Oh JY, Kang M, Kwak C *et al.* *Mechanism and treatment for learning and memory deficits in mouse models of Noonan syndrome.* *Nat Neurosci.* 2014; 17(12):1736–43.
80. van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, Renard M, Oostenbrink R, Vogels A *et al.* *Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): A randomised, placebo-controlled trial.* *Lancet Neurol.* 2013; 12(11):1076–83.
81. Acosta MT, Kardel PG, Walsh KS, Rosenbaum KN, Gioia GA, Packer RJ. *Lovastatin as treatment for neurocognitive deficits in neurofibromatosis type 1: Phase I study.* *Pediatr Neurol.* 2011; 45(4):241–5.
82. Chabernaud C, Mennes M, Kardel PG, Gaillard WD, Kalbfleisch ML, VanMeter JW *et al.* *Lovastatin regulates brain spontaneous low-frequency brain activity in Neurofibromatosis type 1.* *Neurosci Lett.* 2012; 515(1):28–33.
83. Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M *et al.* *Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes.* *Nature.* 2014; 513(7519):507-11.
84. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A *et al.* *Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas.* *N Engl J Med.* 2016; 375(26):2550–60.
85. Chen YNP, Lamarche MJ, Chan HM, Fekkes P, Garcia-Fortanet J, Acker M *et al.* *Allosteric inhibition of SHP-2 phosphatase inhibits cancers driven by receptor tyrosine kinases.* *Nature.* 2016; 535(7610):148–52.
86. Yi JS, Huang Y, Kwaczala AT, Kuo IY, Ehrlich BE, Campbell SG, Giordano FJ, Bennett AM. *Low-dose dasatinib rescues cardiac function in Noonan syndrome.* *JCI Insight.* 2016;1(20).
87. Rauen KA, Banerjee A, Bishop WR, Lauchle JO, McCormick F, McMahon M *et al.* *Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes: Moving toward clinical trials in RASopathies.* *Am J Med Genet C Sem Med Genet.* 2011; 157(2):136–146.
88. Vikas Bhamhani MD, Maximilian Muenke MD. *Noonan syndrome.* *American Academy of Family Physicians.* 2014; 89(1):37–49.

89. Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu, M, Fansa EK *et al.* *Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis.* Hum Mol Genet. 2014; 23(16):4315–27.

Anexo 1: Rasgos faciales por edad

Características faciales típicas de los pacientes con SN en función de la edad. Los datos para su realización han sido obtenidos de *Roberts et al.* [3] y *Allanson et al.* [5]

<p>Recién nacido*</p>	<p><u>Cara</u>: frente alta.</p> <p><u>Ojos</u>: hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, pliegues epicánticos.</p> <p><u>Nariz</u>: base ancha y corta, puente deprimido, punta orientada hacia arriba.</p> <p><u>Boca</u>: labio superior con surco profundo, picos altos y anchos, micrognatia.</p> <p><u>Cuello</u>: cuello corto, exceso de pliegues nucales, línea de implantación del cabello baja.</p>
<p>Infancia (2-12 meses)</p>	<p><u>Cara</u>: cabeza grande con frente alta y prominente.</p> <p><u>Ojos</u>: hipertelorismo, ojos prominentes, párpados gruesos, ptosis, fisuras palpebrales horizontales.</p> <p><u>Nariz</u>: raíz hundida, base ancha y punta bulbosa.</p>
<p>Niñez (1-12 años)</p>	<p><u>Cara</u>: rasgos faciales toscos y cara alargadas. La apariencia facial a menudo carece de afecto o expresión.</p>
<p>Adolescencia (12-18 años)</p>	<p><u>Cara</u>: forma de triángulo invertido, ancha en la frente, estrechándose hacia un mentón puntiagudo.</p> <p><u>Ojos</u>: menos prominentes y con rasgos más nítidos.</p> <p><u>Nariz</u>: puente alto y delgado.</p> <p><u>Cuello</u>: alargado, acentuación de las membranas cutáneas o <i>pterygium colli</i> y prominencia del músculo trapecio.</p>
<p>Edad adulta (>18 años)</p>	<p><u>Cara</u>: los rasgos faciales distintivos se vuelven sutiles.</p> <p><u>Nariz y labios</u>: pliegues nasolabiales prominentes.</p> <p><u>Piel</u>: delgada, transparente y arrugada.</p>
<p>Común en todas</p>	<p><u>Ojos</u>: iris de color verde azulado, cejas arqueadas.</p> <p><u>Orejas</u>: implantación baja, rotación posterior, pliegues y hélix engrosado</p>

*Los rasgos pueden ser sutiles o ausentes en este periodo.

A continuación, recojo varias representaciones de los rasgos faciales típicos de los pacientes con SN en función de la edad, obtenidos de la revisión realizada por *Vikas Bhambhani et al.* [88].

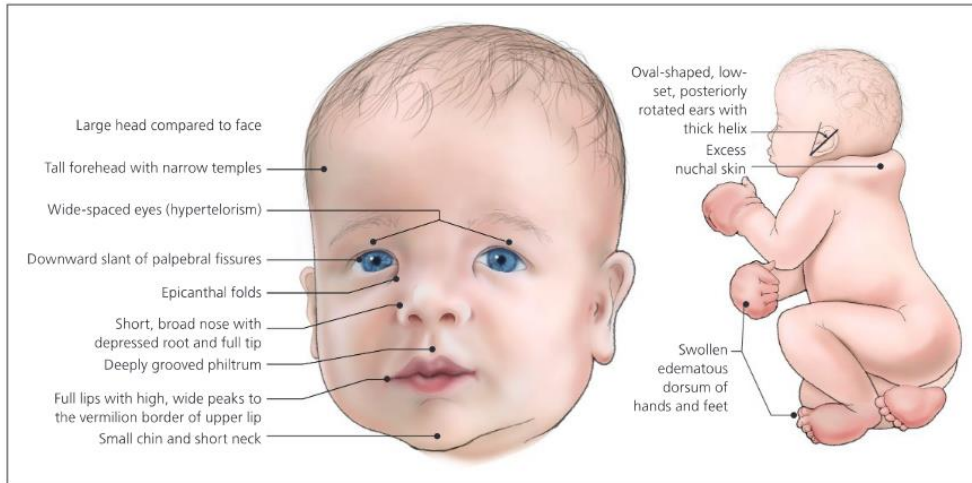


Imagen 3. Recién nacido con SN

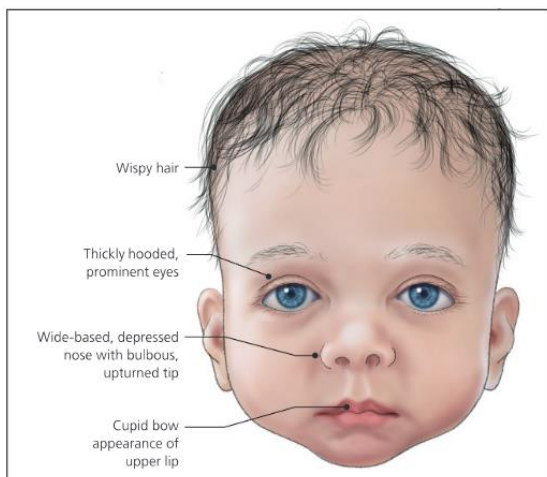


Imagen 4. Infante con SN

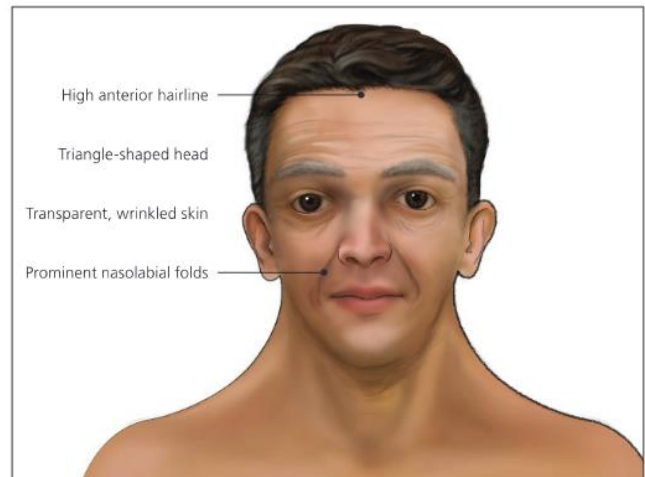


Figura 5. Adulto con SN

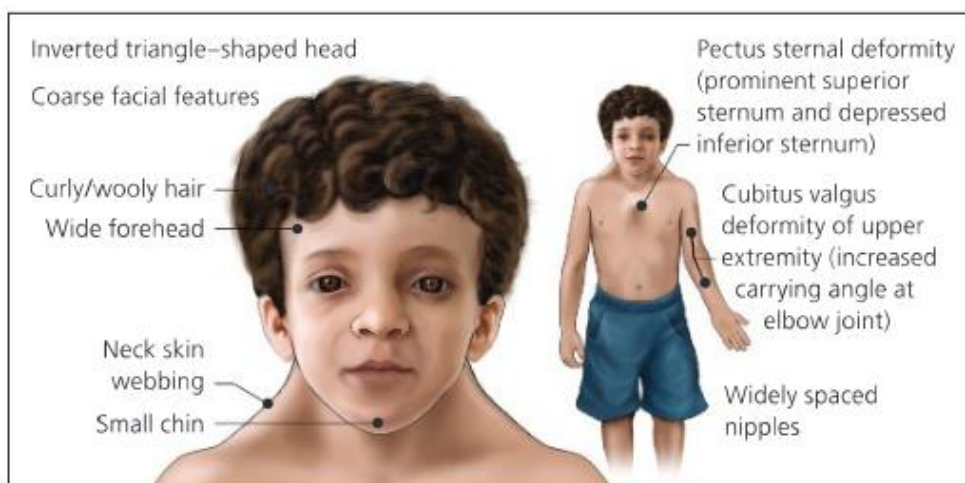


Figura 6. Niño / Adolescente con SN

Anexo 2: Atlas fotográfico

Imágenes de pacientes con SN obtenidas del atlas “*Atlas of Human Malformation Syndromes in Diverse Populations*” establecido por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH *National Human Genome Research Institute*) disponible en <https://research.nhgri.nih.gov/atlas/condition/noonan-syndrome>.



6 meses (China)



2 años (Argentina)



3 años (Nigeria)



3 años (Estados Unidos)



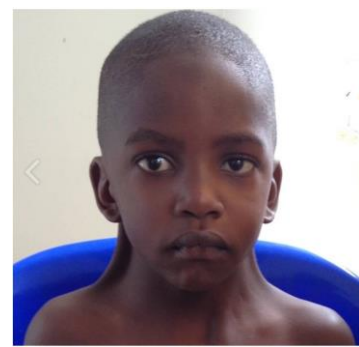
4 años (Sudáfrica)



5 años (Rwanda)



6 años (Sudáfrica)



6 años (Uganda)



Edad desconocida (Malasia)

9 años (Ruanda)



9 años (Argentina)

17 años (Ruanda)



24 años (Estados Unidos)

30 años (Sudáfrica)

30 años (Sudáfrica)

Anexo 3: Correlación genotipo – fenotipo

Se adjunta una tabla en la que se resumen las características propias de cada gen cuyas alteraciones pueden intervenir en el desarrollo del SN. En ella se indican la localización cromosómica, la prevalencia estimada como causante del trastorno, el tipo de herencia, las entidades nosológicas relacionadas con su mutación y las manifestaciones propias del SN que desencadena cada gen de manera particular.

Varios de los genes reflejados han sido identificados recientemente, con lo que la evidencia disponible hasta el momento no es lo suficientemente clara como para establecer correlaciones genotipo-fenotipo, y las reducidas muestras de los estudios no permiten estimar la prevalencia con la que dichas variantes se distribuyen en la población general con SN.

La localización cromosómica, el tipo de herencia y las entidades asociadas han sido obtenidas de la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM; disponible en <https://www.omim.org/about>), de la cual se han recogido también los números de referencia de algunas patologías relacionadas para facilitar su consulta y ampliación. Los datos acerca de la prevalencia y el fenotipo Noonan resultante provienen de los diferentes artículos consultados al respecto que se reflejan en la bibliografía.

Gen	Localización	Prevalencia	Herencia	Entidades asociadas	Fenotipo característico
<i>PTPN11</i>	12q24.13	50%	AD	SN1 (MIM 163950) SNLM1 (MIM 151100) LMMJ (MIM 607785) Metacondromatosis (MIM 156250)	EP (70%) y comunicación interauricular, menor frecuencia de MCH Marcada baja estatura, menor IGF-1 Discapacidad intelectual variable Deformidades torácicas Diátesis hemorrágica y LMMJ
<i>SOS1</i>	2p22.1	10-15%	AD	NS4 (MIM 610733) Fibromatosis gingival hereditaria (MIM 135300)	EP (70%) y defectos del tabique cardiaco Rasgos faciales prominentes Anomalías ectodérmicas tipo SCFC (cejas escasas, pelo rizado y queratosis pilaris)
<i>KRAS</i>	12p12.1	<5%	AD	NS3 (MIM 609942) SCFC2 (MIM 615278) Cánceres somáticos	Mayor discapacidad intelectual Mayor probabilidad de afectación cardiaca Hallazgos ectodérmicos similares al SCFC
<i>NRAS</i>	1p13.2	<1%	AD	NS6 (MIM 613224) Cánceres somáticos Melanosis cutánea	Fenotipo Noonan*
<i>RAF1</i>	3p25.2	5-15%	AD	SN5 (MIM 611553) SNLM2 (MIM 611554) Cardiomiopatía dilatada	MCH (90%) y EP (20%) Lesiones cutáneas hiperpigmentadas (MCCL, múltiples nevos y lentigos)

<i>BRAF</i>	7q34	<2%	AD	SN7 (MIM 613706) SNLM3 (MIM 613707) SCFC (MIM 115150) Cánceres somáticos	Mayor prevalencia de lesiones pigmentadas
<i>RIT1</i>	1q22	5%	AD	SN8 (MIM 615355)	Mayor prevalencia de anomalías prenatales Anomalías linfáticas y alto peso al nacer MCH (70%) Menor frecuencia de baja estatura, retraso mental, anomalías torácicas y ectodérmicas
<i>LZTR1</i>	22q11.21	4% ^[45] -8% ^[44]	AR AD	SN2 (MIM 605275) SN10 (MIM 616564) Síndrome de DiGeorge Schwannomatosis 2	Expresión más grave en variantes recesivas
<i>SOS2</i>	14q21.3	3 familias ^[44]	AD	SN9 (MIM 616559)	Afectación ectodérmica marcada
<i>MAPK1</i>	22q11.22	<2%	AD	SN13 (MIM 619087)	Fenotipo Noonan*
<i>MAP2K1</i>	15q22.31	*	AD	SCFC3 (MIM 615279)	Fenotipo Noonan*
<i>RASA2</i>	3q23	3 pacientes ^[49]		SN	Fenotipo Noonan*
<i>RRAS2</i>	11q15.2	2 pacientes ^[89]	AD	SN12 (MIM 618624)	Fenotipo Noonan* y casos de LMMJ atípica
<i>SPRED1</i>	15q14	<1%	AD	SLG (MIM 611431)	Fenotipo Noonan*
<i>SPRY1</i>	4q28.1	*			Fenotipo Noonan*
<i>MAP3K8</i>	10p11.23	*		Cánceres somáticos	Fenotipo Noonan*

<i>A2ML1</i>	12p13.31	<0,5% ^[50]	AD	SN	Fenotipo Noonan*
<i>MRAS</i>	3q22.3	2 pacientes ^[51]	AD	SN11 (MIM 618499)	Hipertrofia cardiaca
<i>NF1</i>	17q11.2	**	AD	SN-NF1 (MIM 601321) NF1 (MIM 162200) LMMJ	Características ectodérmicas de la NF1 Fenotipo Noonan con hipertelorismo, talla baja, cardiopatías congénitas y deformidades torácicas
<i>SHOC2</i>	10q25.2	<1%	AD	SN/CAS1 (MIM 607721)	Cabello de crecimiento lento, escaso y frágil Hallazgos ectodérmicos Retraso neurológico e hiperactividad Anomalías cerebrales Baja estatura asociada a deficiencias de GH Displasia mitral y defectos septales
<i>PPP1CB</i>	2p23.2	*	AD	SN/CAS2 (MIM 617506)	Facies dismórfica, macrocefalia, talla baja Pelo de crecimiento lento y/o escaso Lesiones pigmentarias, defectos cardiacos y déficit cognitivo variable
<i>CBL</i>	11q23.3	<1%	AD	SN con o sin LMMJ (MIM 613563)	Microcefalia, retraso del desarrollo y lesiones cutáneas hiperpigmentada

*Se han notificado muy pocos casos de SN con dicha mutación como para establecer prevalencias y correlaciones genotipo-fenotipo.

** Superposición clínica entre SN, NF1 y la entidad intermedia SN-NF1.

Anexo 4: Diagnóstico diferencial

La siguiente tabla resume las características principales de las patologías englobadas en la familia de RASopatías y otros trastornos similares al SN, para facilitar su diferenciación y comparación. La información proviene de los diferentes artículos consultados al respecto que se reflejan en la bibliografía.

Síndrome	Genética	Similitudes con SN	Diferencias con SN	Tumores asociados
NF1	<i>NF1</i> (microdeleción)	Algunas personas con mutaciones de <i>NF1</i> tienen rasgos faciales similares a SN y EP, más las características ectodérmicas de NF1	MCCL, pecas intertriginosas, neurofibromas, nódulos de Lisch del iris, glioma de las vías ópticas y displasias óseas	Neurofibromas Neurofibromas plexiformes Glioma de vías ópticas
SLG	<i>SPRED1</i>	Baja estatura Rasgos faciales similares al SN Deterioro neurocognitivo leve	MCCL y lentigos intertriginosos como en NF1 Facies tosca, macrocefalia y lipomas	No aparente predisposición al cáncer
SNLM	<i>PTPN11</i> (90%) (pérdida de función) <i>RAF1</i> (10%)	Baja estatura <u>Facies</u> : hipertelorismo <u>CV</u> : MCH (80%) y EP (10-20%) Criptorquidia (50%)	Lentigos cutáneos múltiples Sordera neurosensorial (20%) Alteraciones del ECG (75%) Anomalías genitales Retraso mental (30%)	Leucemia Meduloblastoma Neuroblastoma
SC	<i>HRAS</i> (80% p.G12S)	Baja estatura (déficit de GH) <u>Facies</u> : puente nasal ancho, ptosis, fisuras palpebrales hacia abajo, pliegues epicánticos, pelo rizado <u>CC</u> : MCH (60%) Deformidad torácica, laxitud articular y malformación de Chiari I	Rasgos toscos y macrocefalia Piel suave con pliegues palmo-plantares profundos Taquicardia atrial multifocal Desviación cubital de la muñeca y del quinto dedo de la mano Retracción del tendón de Aquiles	Papilomas faciales periorificiales Rabdomiosarcoma embrionario Neuroblastoma Carcinoma de vejiga Ganglioneuroblastoma

SCFC	<i>BRAF</i> (70-80%) <i>MAP2K1/2</i> (25%) <i>KRAS</i> (1-10%)	Baja estatura. <u>Facies</u> : hipertelorismo con fisuras palpebrales hacia abajo, pliegues epicánticos, ptosis y base nasal deprimida <u>CC</u> : EP (40%), MCH (30%) y defectos del tabique auricular (20%)	Rasgos toscos y macrocefalia con frente ancha, constricción bitemporal y crestas orbitarias hipoplásicas Cejas y pestañas escasas, ictiosis hiperqueratosis, uleritema ofriógenes Retraso mental moderado Problemas graves de alimentación	No aparente predisposición al cáncer. Reportados casos de neoplasias hematológicas y rabdomiosarcoma embrionario. [17]
SN/CAS	<i>SHOC2</i> (común p.2SG)	Baja estatura (déficit de GH) <u>Facies</u> : dismorfia similar al SN	Cabello escaso y frágil, uñas distróficas, eczema e ictiosis Retraso mental e hiperactividad Displasia mitral (31%) y defectos septales (42%)	No se ha descrito la asociación con el cáncer
SN-like por <i>PPP1CB</i>	<i>PPP1CB</i>	Baja estatura <u>Facies</u> : dismorfia similar al SN Déficit cognitivo variable	Macrocefalia Pelo de crecimiento lento y/o escaso Lesiones pigmentarias	No se ha reportado ningún caso de cáncer
SN-like por <i>CBL</i>	<i>CBL</i>	Retraso general del desarrollo	Microcefalia Lesiones cutáneas hiperpigmentadas	LMMJ
MC/MAV	<i>RASA1</i> (pérdida de función)	<u>CV</u> : tetralogía de Fallot, defectos septales y valvulopatías	Fístulas y MAV múltiples y cerebrales (hemorragia, migrañas, convulsiones) Manchas en vino de Oporto	No está clara la predisposición al cáncer

ST	45X	Baja estatura <u>Facies</u> : ptosis, <i>pterygium colli</i> Aumento de la distancia entre los pezones, anomalías renales y linfedema	Patología cardíaca izquierda Coartación aórtica y/o válvula aórtica bicúspide Disgenesia gonadal, amenorrea Hipotiroidismo y enfermedad Crohn	Menos cáncer de mama Riesgo de gonadoblastoma si presencia de material de cromosoma Y
SA	<i>FGD1</i> (ligado a X)	Baja estatura <u>Facies</u> : hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, ptosis Deformidad torácica y criptorquidia	No anomalías congénitas cardíacas Diversas anomalías genitales, como escroto en forma de chal (90%) Anomalías musculoesqueléticas	No está clara la predisposición al cáncer
SW	Delección 7q11.23	Baja estatura	Estenosis aórtica supravalvular Perfil cognitivo y personalidad típica Facies "élfica" y maloclusión dental Voz ronca y profunda, piel flácida Divertículos en vejiga e intestino	No se considera una condición que predisponga al cáncer

Anexo 5: Abordaje en función del área afectada

Se presenta un protocolo de seguimiento y manejo en función de las distintas patologías y complicaciones que pueden aparecer en el SN. Las siguientes indicaciones están basadas en las guías clínicas de *Roberts et al.* [3], *Van der Burgt I* [60], *Allanson JE* [61], *Dyscerne* [62], *Romano et al.* [63] y *Carcavilla et al.* [78]. Estas pautas representan una serie de evaluaciones que permiten establecer el alcance de la enfermedad y las necesidades individuales de una persona diagnosticada con SN. La detección de anomalías en cualquier sistema conlleva la planificación de un seguimiento periódico individualizado, pudiendo ser necesaria la monitorización de por vida, especialmente en el aspecto cardiológico.

Área	Recomendaciones
General	<ul style="list-style-type: none"> - Examen físico y neurológico completo en el momento del diagnóstico. - Consulta en genética médica para confirmar el diagnóstico molecular y asesoramiento genético. - Evaluación multidisciplinaria del desarrollo anual.
Visión	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación oftalmológica por un especialista en el momento del diagnóstico. - Examen ocular periódico si error de refracción o estrabismo.
Audición	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación auditiva en el momento del diagnóstico. - Seguimiento auditivo. - Reevaluación si otitis media recurrente y retraso en el habla.
Piel	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar la sequedad de la piel evitando baños calientes, jabones perfumados y sequedad ambiental.
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación cardíaca completa (ECG y ecocardiografía) en el momento del diagnóstico. - Evaluación cardíaca periódica si ausencia de anomalías.

<p>Crecimiento y alimentación</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorización de los parámetros auxológicos en las gráficas de crecimiento apropiadas para el SN en función de edad y sexo. - Referir para evaluación dietética y de la deglución si es necesario.
<p>Gastrointestinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación de las dificultades para la alimentación. - Alimentación con sonda si es necesario. - Investigación de reflujo gastroesofágico y/o malrotación intestinal si presenta vómitos frecuentes.
<p>Endocrinológico</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio de la función tiroidea ante signos de hipotiroidismo. - Remitir al endocrinólogo pediátrico en caso de pubertad tardía.
<p>Neurocognitivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación neurológica formal del desarrollo. - RM de cerebro y columna cervical si síntomas neurológicos (descartar hidrocefalia y malformación de Arnold-Chiari). - Evaluación neuropsicológica tras el comienzo de la escuela.
<p>Musculo-esquelético</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación clínica y radiológica de la columna y la caja torácica. - Referir a terapia ocupacional y fisioterapia si se objetiva un retraso en el desarrollo debido a hipotonía.
<p>Genitourinario</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Referir para ecografía renal en el momento del diagnóstico. - Análisis de orina si presenta anomalías estructurales. - Exploración genital para evaluar criptorquidia. - Orquidopexia al año de edad si criptorquidia persistente.
<p>Linfático</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Referir a un centro especializado si se objetiva linfedema

<p>Hematología</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio del hemograma con recuento celular. - Estudio de la coagulación (TP, TTPa, factores) durante la infancia y/o ante cualquier intervención quirúrgica. - Repetición de las pruebas tras 12 meses si la edad del primer cribado es de <12 meses.
<p>Tumoral</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No existe un protocolo específico de seguimiento para la detección precoz del cáncer en el SN, puesto que, aunque se estima el triple de riesgo de neoplasias en estos pacientes que en la población general, dicho riesgo continúa siendo bajo.
<p>Dentición</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda derivar al odontopediatra para una valoración inicial a los 2 años de vida, con revisiones anuales posteriormente.
<p>Anestesia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación prequirúrgica de la coagulación. - Atención especial ante afectación cardiaca hemodinámicamente significativa. - Valoración de las anomalías craneofaciales y/ vertebrales que pudieran dificultar la intubación o anestesia espinal.

Anexo 6: Abordaje en función de la edad

Se presenta un protocolo con las diferentes cuestiones que se deben abordar en un paciente con SN en función de la edad, obtenido de las guías establecidas por *Van der Burgt I* [60] y *Dyscerne* [62].

Recién nacido (desde el nacimiento hasta 1 mes de edad)
<ol style="list-style-type: none">1. Confirmación del diagnóstico según criterios clínicos.2. Estudios genéticos adecuados por la clínica.3. Evaluación cardiológica extensa, incluyendo ecocardiografía.4. Exploración física para documentar la presencia de hepatoesplenomegalia.5. Exploración física para documentar la presencia de criptorquidia en los pacientes masculinos y posterior seguimiento / tratamiento según corresponda por edad.6. Objetivar la pérdida de peso típica de la primera semana de vida.7. Seguimiento de la hipotonía, dificultades en la alimentación y retraso del crecimiento.8. Ofrecer asesoramiento genético a los padres y familiares cercanos.
Primera infancia (de 1 mes a 1 año)
<ol style="list-style-type: none">1. Evaluación del crecimiento y desarrollo 3 veces al año.2. Seguimiento cardiológico por el riesgo de desarrollo de anomalías con el crecimiento.3. Apoyo si dificultades para la alimentación.4. Tratamiento eficaz ante otitis media serosa por riesgo de sordera.5. Evaluación del desarrollo psicomotor para establecer intervenciones precoces.
Infancia (de 1 a 5 años)
<ol style="list-style-type: none">1. Evaluación del crecimiento 3 veces al año, y posteriormente anual.2. Seguimiento cardiológico.3. Evaluación del habla, comportamiento y dificultades en el aprendizaje.

<ol style="list-style-type: none"> 4. Estudio de la coagulación para detectar deficiencias. 5. Inspección de la piel. 6. Valoración de la terapia con rhGH si retraso en el crecimiento y/o déficit de GH.
Niñez (de 5 a 13 años)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación periódica del crecimiento y desarrollo. 2. Seguimiento cardiológico. 3. Determinación de la edad esquelética. 4. Terapia con rhGH si indicación. 5. Control de vista y audición. 6. Seguimiento de las capacidades intelectuales y el rendimiento escolar. 7. Valoración de la adaptación social, sugiriendo contacto con otros pacientes*. 8. Monitorización de la entrada en la pubertad.
Adolescencia (de 13 años a 21 años)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluación de los parámetros auxológicos. 2. Seguimiento cardiológico. 3. Estudio de coagulación (las anomalías hemorrágicas presentes en la infancia a menudo se resuelven con la edad). 4. Terapia con rhGH si indicación hasta alcanzar la estatura adulta. 5. Valoración del rendimiento escolar y profesional. 6. Apoyo psicológico. 7. Asesoramiento genético.

* En España, la **Fundación Española Síndrome de Noonan y otras Rasopatías FEDERAS** ofrece una cobertura nacional para apoyar a pacientes y familiares y e trabajan para defender los derechos e intereses de las personas afectadas por estos síndromes. A nivel regional, se incluyen Asociación Síndrome de Noonan Andalucía, Asociación Síndrome de Noonan Aragón, Asociación Síndrome de Noonan Asturias, Asociación Síndrome de Noonan Cantabria, Creciendo con Noonan (asociación con sede en Madrid), Noelandia (asociación con sede en Burgos) y Síndrome de Noonan Comunidad Valenciana. Se han desarrollado guías informativas para pacientes y familiares ^[78].

Anexo 7: Recomendaciones para el tratamiento con rhGH

Se exponen las recomendaciones para el tratamiento con rhGH en el SN desarrolladas por *Carcavilla et al* [75,77]. Estas recomendaciones parten del hecho de que el tratamiento debe ser **individualizado** en cada paciente en función de su situación personal.

	Recomendaciones
Edad	<ul style="list-style-type: none"> - Mejores resultados con el inicio precoz del tratamiento. - Diferir su inicio hasta los 3-4 años de edad por la mayor frecuencia de déficits nutricionales y el mayor riesgo de síndromes mielodisplásicos en los primeros años de vida.
Talla	<ul style="list-style-type: none"> - No todos los pacientes con SN tienen baja talla, habiéndose documentado una recuperación de estatura espontánea de hasta 1 DE en relación con el retraso puberal. - Mejor respuesta cuanto menor es la talla al inicio del tratamiento.
Comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> - Corregir las deficiencias nutricionales antes de iniciar el tratamiento. - Seguimiento estrecho en pacientes con MCH. Los pocos datos disponibles de pacientes con MCH tratados con rhGH no muestran progresión de la MCH. - Seguimiento estrecho en pacientes con escoliosis porque podría empeorar con el tratamiento. - Seguimiento estrecho en pacientes con antecedente de neoplasias, así como en aquellos con variantes genéticas de alto riesgo.
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis recomendada de inicio: 33 mg/kg/día. - Dosis máxima recomendada: 66 mg/kg/día.