



Mi Universidad

SX DE NOONAN

José Antonio Jiménez Santis

Cuarto parcial IV

Genetica

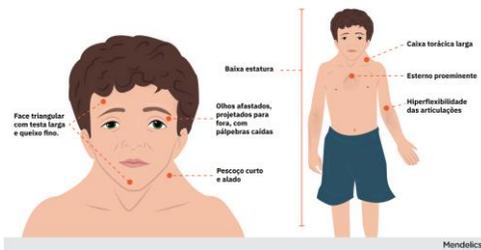
QFB. Hugo Najera Mijangos

Medicina Humana

Tercer semestre grupo "B"

Comitán de Domínguez Chiapas 22 de noviembre del 2024

El síndrome de Noonan es una afección genética que detiene el desarrollo normal en varias partes del cuerpo. Puede afectar a la persona de varias formas, por ejemplo, rasgos faciales inusuales, baja estatura, problemas cardíacos y otros problemas físicos. También puede hacer que los niños se desarrollen más lentamente de lo habitual, por ejemplo, a la hora de caminar, hablar o aprender nuevas cosas. Un gen alterado es el causante del síndrome de Noonan. El hijo hereda del progenitor una copia del gen alterado. Esto se denomina herencia dominante. La afección también puede producirse como un cambio espontáneo. Esto significa que no hay antecedentes familiares. Los médicos tratan este síndrome controlando los síntomas y las complicaciones. Pueden utilizar una hormona de crecimiento para tratar la estatura baja en algunas personas con síndrome de Noonan.



CLINICA

Los síntomas del síndrome de Noonan varían significativamente y van de leves a graves. Estos síntomas pueden estar relacionados con el gen específico que contiene la alteración.

Rasgos faciales

El aspecto de la cara es una de las características clave que llevan a diagnosticar el síndrome de Noonan. Los rasgos faciales pueden ser más fáciles de ver en bebés y niños pequeños, pero cambian con la edad. Estas características distintivas son menos claras en los adultos.

El síndrome de Noonan puede incluir estas características:

- Los **ojos** están muy separados, inclinados hacia abajo y con los párpados caídos. Los ojos pueden ser de color verde o azul claro.
- Las **orejas** están bajas y parece que están inclinadas hacia atrás.
- La **nariz** está hundida en la parte superior, con una base amplia y la punta redonda.
- La **boca** tiene un surco profundo entre la nariz y la boca y picos amplios en el labio superior. El pliegue desde el borde de la nariz hasta la comisura de la boca se vuelve profundamente estriado con la edad. Los dientes pueden estar torcidos. El paladar puede estar muy arqueado. Asimismo, la mandíbula inferior puede ser pequeña.
- Los **rasgos faciales** pueden parecer toscos pero se agudizan con la edad. La cara puede parecer decaída y no mostrar expresión.
- La **cabeza** puede ser grande, con una amplia frente y una línea capilar baja en la parte de atrás de la cabeza.
- La **piel** puede parecer fina y transparente con la edad.

Enfermedad cardíaca

Muchas personas con el síndrome de Noonan nacen ya con un problema cardíaco que provoca algunos de los síntomas clave de la afección. Esto se denomina enfermedad cardíaca congénita. Asimismo, otros problemas cardíacos pueden producirse más tarde.

Algunas formas de enfermedad cardíaca congénita relacionada con el síndrome de Noonan incluyen:

- **Afecciones de la válvula.** La estenosis de la válvula pulmonar es el estrechamiento de la válvula pulmonar. La válvula es la capa de tejido que separa la cavidad inferior derecha del corazón (llamada ventrículo derecho) de la arteria que suministra sangre a los pulmones (llamada arteria pulmonar). La estenosis de la válvula pulmonar es el problema cardíaco más común observado con el síndrome de Noonan. Puede producirse con o sin otros problemas cardíacos.
- **Engrosamiento del músculo cardíaco.** En algunas personas con síndrome de Noonan, se produce un crecimiento o engrosamiento inusual del músculo cardíaco, lo que también se denomina miocardiopatía hipertrófica.
- **Otros problemas cardíacos.** Los problemas con la estructura del corazón pueden implicar un orificio en la pared que separa las dos cámaras inferiores del corazón, los llamados ventrículos. Es lo que se denomina un defecto septal ventricular. Otro defecto que se observa a veces es el estrechamiento de la arteria que transporta la sangre a los pulmones en busca de oxígeno. Es lo que se denomina estenosis de la arteria pulmonar. También puede producirse un estrechamiento del vaso sanguíneo principal conocido como la aorta, que transporta la sangre del corazón al cuerpo. Es lo que se denomina una coartación de la aorta.
- **Ritmo cardíaco irregular.** Puede producirse con o sin otros problemas en la estructura del corazón. La mayoría de personas con síndrome de Noonan tienen un ritmo cardíaco irregular.

Problemas con el crecimiento: El síndrome de Noonan puede afectar al crecimiento normal. Muchos niños con el síndrome de Noonan no crecen a un ritmo normal.

Algunas cuestiones incluyen lo siguiente:

- Un peso normal al nacer pero un crecimiento más lento con el tiempo.
- Trastornos de la alimentación que pueden derivar en una malnutrición y el aumento de peso.
- Niveles de hormona de crecimiento que pueden ser demasiado bajos.
- Retraso en el estirón que se produce normalmente en la adolescencia porque los huesos no alcanzan su densidad o fortaleza máxima hasta más adelante.
- Baja estatura como adulto, que es común, pero algunas personas con el síndrome de Noonan puede que no sean bajas.

Problemas de aprendizaje

El síndrome de Noonan no afecta la inteligencia de la mayoría de las personas que lo padecen. Pero pueden tener:

- Un mayor riesgo de problemas de aprendizaje y discapacidad intelectual leve.

- Diferentes problemas mentales, emocionales y de comportamiento, que suelen ser leves.
- Problemas auditivos y visuales que pueden dificultar el aprendizaje.

Enfermedades oculares

Los signos más comunes del síndrome de Noonan son ojos y párpados con peculiaridades, entre ellas:

- Problemas con los músculos del ojo, como la bizquera, también conocida como estrabismo.
- Problemas de refracción, lo que significa que la córnea o el cristalino tienen forma de huevo con dos curvas que no coinciden. Esto puede hacer que la visión sea borrosa o distorsionada, o que resulte difícil ver de cerca o de lejos.
- Movimiento rápido de los globos oculares, también conocido como nistagmo.
- Cataratas, que nublan el ojo.

Problemas de sangrado

El síndrome de Noonan puede causar problemas hemorrágicos y tendencia a la aparición de moretones. Esto se debe a que la sangre de algunas personas con síndrome de Noonan puede no coagular correctamente y tener niveles bajos de las proteínas necesarias para la formación de coágulos. Por eso sangran más de lo normal.

Trastornos linfáticos

El síndrome de Noonan puede causar problemas con el sistema linfático, que drena el exceso de líquido del cuerpo y ayuda a combatir las infecciones. Estos problemas:

- Pueden aparecer antes o después del nacimiento, o empezar en la adolescencia o en la edad adulta. Algunos niños nacen con las manos, los pies y el tejido del cuello hinchados.
- Puede concentrarse en una determinada área del cuerpo o diseminarse.
- La causa más común es que se acumule demasiado líquido en el dorso de las manos o en la parte superior de los pies. Esta concentración de líquido se denomina linfedema.

Afecciones genitales y renales

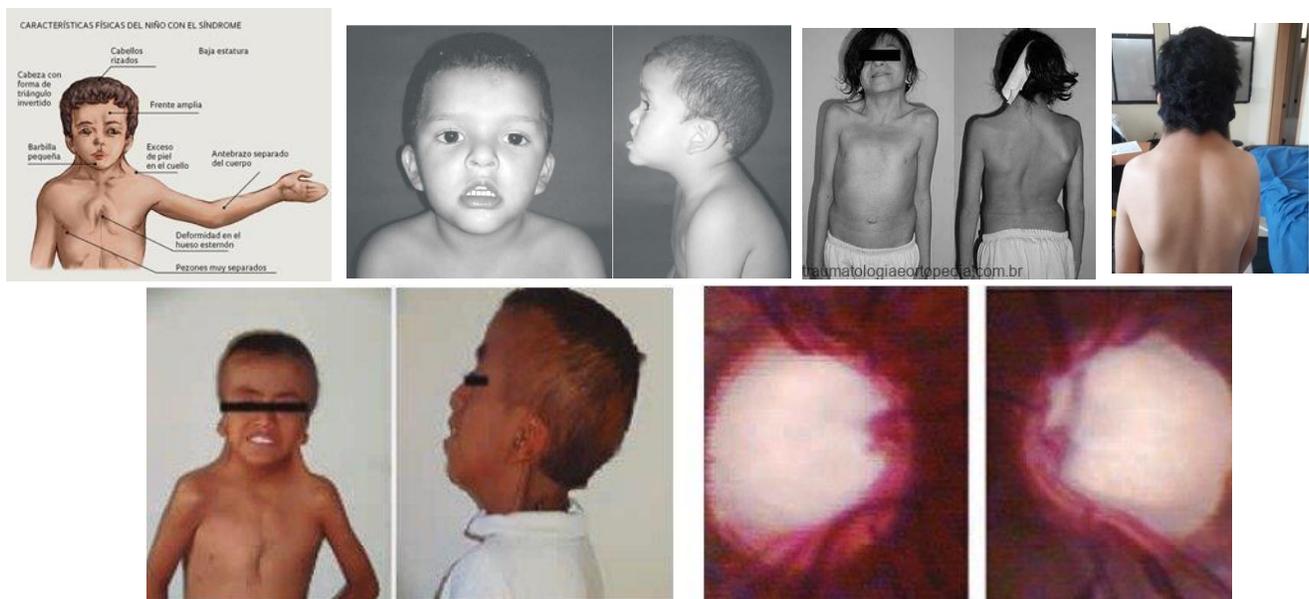
Muchas personas con el síndrome de Noonan tienen problemas con los genitales y los riñones:

- **Testículos.** Es común que los hombres con el síndrome de Noonan tengan testículos no descendidos. Son los testículos que no se han movido a su posición correcta en la bolsa de piel que cuelga debajo del pene, lo que se denomina el escroto.

- **Pubertad.** La pubertad puede retrasarse en los hombres y las mujeres.
- **Fertilidad.** Para la mayoría de mujeres, el síndrome de Noonan no afecta a su capacidad para quedarse embarazadas. No obstante, la fertilidad de los hombres puede que no se desarrolle según lo esperado, a menudo debido a testículos no descendidos.
- **Riñones.** Los problemas renales suelen ser leves y no son comunes.

Enfermedades de la piel

Las personas con el síndrome de Noonan pueden tener enfermedades de la piel. Pueden tener distintos problemas que afecten el color y la textura de la piel. También pueden tener un pelo áspero o escaso.



Diagnóstico del Síndrome de Noonan

El diagnóstico del Síndrome de Noonan se basa en la evaluación de los síntomas clínicos característicos, el examen físico y pruebas genéticas para identificar las mutaciones genéticas subyacentes. Dado que los síntomas pueden variar ampliamente en su presentación y gravedad, el diagnóstico preciso puede requerir la consulta con varios especialistas, incluidos genetistas, cardiólogos, endocrinólogos y pediatras.

Es importante destacar que el Síndrome de Noonan puede presentar superposición de síntomas con otros trastornos genéticos, como el Síndrome de Turner y el Síndrome de Costello, por lo que un enfoque multidisciplinario y una cuidadosa evaluación son fundamentales para llegar a un diagnóstico preciso.

El diagnóstico de laboratorio del **síndrome de Noonan** generalmente incluye las siguientes pruebas:

Pruebas genéticas: Se utilizan para identificar mutaciones en genes específicos asociados con el síndrome de Noonan, como el **panel multigénico**, la **secuenciación de exones** y la **secuenciación del genoma completo**.

Ecocardiograma: Para evaluar posibles problemas cardíacos asociados con el síndrome.

Electrocardiograma (ECG o EKG): Para medir la actividad eléctrica del corazón y detectar anomalías.

Análisis de sangre: Para medir los niveles hormonales y evaluar el crecimiento y desarrollo.

Tratamiento del Síndrome de Noonan

El tratamiento del Síndrome de Noonan se centra en abordar los síntomas y complicaciones específicas que presente cada individuo, y puede implicar la colaboración de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud. Algunas opciones de tratamiento incluyen:

Manejo de problemas cardíacos

Las personas con Síndrome de Noonan que presentan problemas cardíacos pueden requerir seguimiento cardiológico regular y en algunos casos, intervenciones quirúrgicas para corregir defectos cardíacos congénitos o tratar complicaciones como la estenosis valvular.

Estimulación del crecimiento

El retraso en el crecimiento puede abordarse con terapia hormonal de crecimiento para mejorar la estatura final en niños y adolescentes con Síndrome de Noonan. Esta terapia debe ser supervisada por endocrinólogos pediátricos para asegurar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Apoyo educativo y psicológico

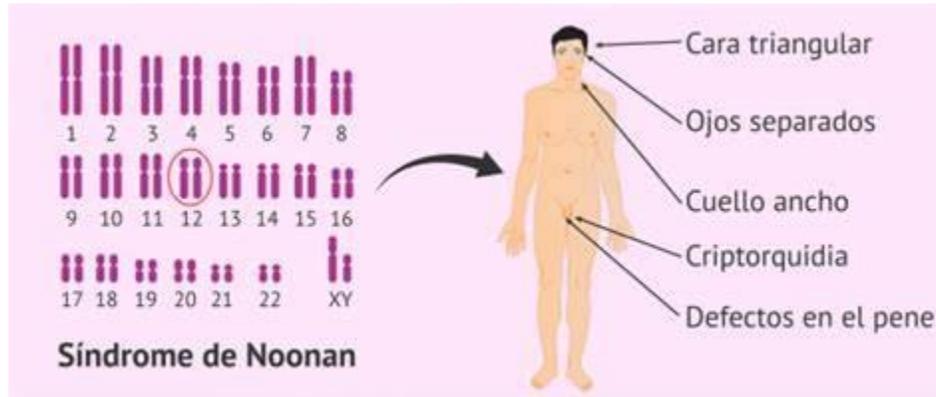
Las personas con Síndrome de Noonan pueden beneficiarse de un apoyo educativo individualizado para abordar sus necesidades específicas de aprendizaje y desarrollo. Además, el apoyo psicológico y la terapia ocupacional pueden ser útiles para ayudar a mejorar la calidad de vida y el bienestar emocional de estas personas.

Monitorización y seguimiento regular

El seguimiento médico regular es fundamental para vigilar la progresión de la enfermedad, detectar posibles complicaciones a tiempo y ajustar el plan de tratamiento según las necesidades cambiantes del paciente. Esto puede incluir pruebas de imagen, pruebas de función cardíaca, evaluaciones genéticas y consultas regulares con especialistas.

CARIOTIPO

El cariotipo del síndrome de Noonan no suele mostrar anomalías estructurales en los cromosomas. El diagnóstico genético se basa más en la identificación de mutaciones en genes específicos como PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, entre otros. Estas mutaciones afectan la vía de señalización RAS-MAPK, que es crucial para el desarrollo y crecimiento celular²



Artículo científico

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante caracterizado por una triada fenotípica característica: anomalías craneofaciales que confieren un fenotipo facial típico, cardiopatía congénita y talla baja¹. Descrito por la doctora Jacqueline Noonan hace más de 50 años, es un trastorno relativamente frecuente, con una incidencia que se estima entre uno por cada 1.000 a 2.500 recién nacidos vivos. Desde el año 2001 se conoce que las mutaciones en genes que codifican para proteínas implicadas en la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinases*) causan el SN y otros trastornos genéticos con fenotipos similares como el síndrome de Costello, el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (SNLM, anteriormente conocido como síndrome LEOPARD) o la neurofibromatosis tipo 1. El solapamiento clínico de estas entidades y el sustrato molecular que comparten ha propiciado que sean agrupadas bajo la denominación de «síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos» o más genéricamente, «rasopatías».

El presente trabajo pretende sintetizar el conocimiento actual de esta entidad, y proponer unas pautas de actuación a seguir en estos pacientes desde la infancia a la etapa adulta.

Descripción clínica

El SN se caracteriza por una afectación multisistémica con alta heterogeneidad y expresión clínica variable.

Rasgos craneofaciales

Se caracteriza por una facies peculiar que cambia con la edad, siendo más llamativa en la niñez y más sutil en la etapa adulta². Los rasgos característicos son facies en forma de triángulo invertido (frente ancha que se estrecha hacia la barbilla), baja implantación de las orejas con rotación posterior y hélix engrosado (90%), fisuras palpebrales descendentes (95%), hipertelorismo, ptosis palpebral, cejas arqueadas en forma de diamante, iris usualmente de color azul o verde-azulado, nariz con raíz deprimida y punta bulbosa, filtrum largo y profundo, picos altos en el labio superior (recuerda el arco de Cupido), cuello corto, y baja implantación del cabello en forma de W (55%) (fig. 1). En recién nacidos se puede observar exceso de piel nugal.

Figura 1.

Ilustración esquemática del aspecto facial típico en el síndrome de Noonan.

(0.07MB).

Manifestaciones cardiovasculares

La afectación cardíaca es una de las principales características. Su frecuencia se estima entre 70-80%^{1,3}, aunque su diagnóstico prenatal es infrecuente. Se describe un amplio espectro de alteraciones siendo la más común la estenosis pulmonar frecuentemente con válvulas displásicas (50-60%), la miocardiopatía hipertrófica (20%)⁴, usualmente presente en etapas tempranas de la vida⁵, defectos del septum atrial (6-10%) y ventricular, estenosis de la rama de la arteria pulmonar, anomalías de la válvula mitral, arterias coronarias, coartación de la aorta y, menos frecuente, la tetralogía de Fallot o ductus arterioso permeable.

Se han documentado alteraciones electrocardiográficas (50%)⁶. A menudo muestran complejos QRS anchos con un patrón predominantemente negativo en las derivaciones precordiales izquierdas y la desviación del eje izquierdo con ondas Q gigantes, incluso, con estructuras cardíacas normales. Las arritmias son infrecuentes⁷.

Manifestaciones en crecimiento y desarrollo

El crecimiento prenatal no suele verse afectado, aunque hay una mayor prevalencia de recién nacido pequeño para la edad gestacional que en la población general⁸.

Los niños con SN desarrollan un patrón de hipocrecimiento postnatal caracterizado por un crecimiento prepuberal en percentil 3, retraso de inicio puberal con escaso estirón y una talla adulta en torno a -2 desviaciones estándar. El retraso puberal es común con una edad media al inicio de la pubertad de 13,4 años (10,8-16,4 años) en los niños y 13 años (10,9-15 años) en las niñas. La edad ósea tiene un retraso medio de 2 años. Se han desarrollado curvas de crecimiento específicas para niños con SN⁹, ninguna de ellas en población española.

Algunos autores han encontrado perfiles hormonales sugestivos de insensibilidad a la hormona de crecimiento en pacientes con SN, con niveles de IGF1 e IGFBP-3 disminuidos y respuestas de hormona de crecimiento al estímulo en el límite alto¹⁰. Otros estudios

sugieren que la hiperactivación de RAS-MAPK podría afectar a la diferenciación de los condrocitos durante el crecimiento óseo, mediante un mecanismo independiente de IGF1¹¹.

Manifestaciones nutricionales y alteraciones en la homeostasis energética

En la etapa neonatal presentan dificultades para la alimentación mostrando succión débil, tiempo de alimentación prolongado, episodios esporádicos de náusea y vómito que, en algunos casos (25%), requieren alimentación por sonda nasogástrica, y reflujo gastroesofágico. Estos síntomas suelen mejorar o resolverse antes de los 15 meses de vida^{12,13}.

Varios estudios han documentado que los pacientes con SN y otras rasopatías tienen tendencia al bajo peso, no solo en los primeros años de vida, sino a lo largo de la vida. Se ha descrito un modelo animal con la variante p.Thr468Met (típica del SNLM) con un fenotipo metabólico que incluye defectos de la adipogénesis, aumento del gasto energético y actividad mitocondrial, mejoría de la sensibilidad a la insulina y resistencia a dieta obesógena¹⁴. Las implicaciones de estos hallazgos son inciertas, si bien cabe esperar que investigaciones futuras aporten datos en relación con esta alteración de la homeostasis energética.

Trastornos genitourinarios y renales

La criptorquidia se describe en 60-80% de los varones¹². Varios estudios han documentado valores más altos de LH y FSH y niveles más bajos de inhibina B y hormona antimülleriana (HAM) en pacientes con SN frente a la población general, con predominio de un patrón hormonal de disfunción de células de Sertoli, tanto en aquellos con antecedente de criptorquidia como en aquellos que no la tuvieron¹⁵. Esta hipótesis se ve reforzada por el papel crítico de SHP2 en el mantenimiento de la función celular de Sertoli. Los estudios muestran, asimismo, mayor frecuencia de infertilidad en los varones con SN.

Por el contrario, se considera que las mujeres con SN tienen una fertilidad normal (lo que explicaría que en los casos familiares la transmisión más frecuente es materna).

Existen alteraciones renales en 10% de los casos (doble sistema colector, riñón único, estenosis pieloureteral y dilatación de la pelvis renal)¹⁶.

Hipotiroidismo y trastornos autoinmunes

La mayoría de estudios encuentran autoinmunidad tiroidea más frecuente que en población general¹³, aunque similar o discretamente más alta de hipotiroidismo subclínico¹⁷. Otras manifestaciones descritas son enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico, vitíligo y uveítis anterior.

Trastornos musculoesqueléticos

Presentan deformidad torácica (*pectus excavatum* inferior y *carinatum* superior) en 70-95%, así como separación de los pezones, cúbito valgo, genu valgo¹⁸, escoliosis (10-15%) y otras anomalías espinales menos frecuentes: cifosis, espina bífida, anomalías vertebrales y costales. La piel del cuello se aprecia redundante y el trapecio prominente. La hiperextensibilidad articular es común¹³.

Se ha descrito en niños una densidad mineral ósea de cuerpo total más baja en comparación con los controles de edad, sexo, altura y etnia. Sin embargo, la frecuencia de fracturas a esa edad no parece ser superior a la de la población general. La frecuencia de fracturas en el adulto con SN es desconocida, por lo que la trascendencia clínica de estos hallazgos es incierta, y debe ser contrastada con el desarrollo de estudios longitudinales. El análisis de histomorfometría del tejido óseo en niños con SN y modelo de ratón de Noonan podría aclarar aún más la relación entre la vía RAS-MAPK y la homeostasis esquelética¹⁹.

Trastornos oncohematológicos

La tendencia a hematomas y sangrado es frecuente, especialmente en la infancia, aunque las hemorragias graves son raras (3%). Se han descrito tiempo prolongado de sangrado, déficit de factores VIII, XI y XII, plaquetopenia y defectos de la función plaquetaria, de forma aislada o combinada²⁰. A menudo no hay correlación entre los resultados de las pruebas de coagulación y la tendencia al sangrado.

El SN, como el resto de rasopatías, presenta un riesgo aumentado de neoplasias hematológicas y tumores sólidos que, en la actualidad, se estima 8,1 veces superior (IC 95% 3,5-16) al de la población general²¹. Destacan los gliomas (tumores neuroepiteliales disembrionarios), leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma y rhabdomioma. Las sustituciones en el codón 61 y la sustitución 218C >T (*p.Thr73Ile*) en el gen *PTPN11*, la variante *p.Thr58Ile* en *KRAS*, y las alteraciones en el gen *CBL* se asocian a una mayor frecuencia de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ), un trastorno mieloproliferativo grave²². Los casos de LMMJ tienden a tener una presentación precoz y un curso benigno, con casos descritos de resolución espontánea. Un estudio reciente documenta, sin embargo, una mortalidad más alta de la esperada en el SN atribuible a casos de LMMJ neonatal grave²³ y sugiere que este trastorno podría pasar desapercibido dada la evolución fatal de estos casos.

Manifestaciones neurológicas, problemas cognitivos y conductuales

La capacidad cognitiva se encuentra dentro del rango de la normalidad hasta en 80% de los casos²⁴ con un coeficiente intelectual que varía entre 70 y 120^{2,25}. Se han documentado deficiencias en el reconocimiento de las emociones y la incapacidad para expresarlas verbalmente (alexitimia). Se describen trastornos del estado de ánimo, dificultades de comunicación e interacción social, déficit de atención y trastorno de hiperactividad¹³. Las deficiencias del lenguaje son más comunes y cuando están presentes, están asociadas con un alto riesgo de dificultades de lectura y ortografía²⁴.

Manifestaciones orodentales

Se describe paladar alto y arqueado (55-100%), maloclusión dental (50-67%), problemas en la articulación temporo-mandibular (72%) y micrognatia. Se ha descrito maloclusión de clase II y una mayor incidencia de mordida abierta y cruzada posterior en comparación con la población general. Además, se observan dientes permanentes sin erupción y dientes deciduos sumergidos y supernumerarios²⁶. El tumor mandibular de células gigantes es una manifestación infrecuente, pero altamente sugestiva del síndrome.

Trastornos linfáticos

El linfedema está presente en menos de 20%, sin embargo con morbilidad significativa. El linfedema periférico puede ocurrir desde el nacimiento (dorso de manos y pies) pudiendo resolverse en los primeros años de vida²⁷. Otros trastornos menos frecuentes son: hidropesía fetal, linfangiectasia pulmonar, intestinal o testicular, quilotórax y ascitis quillosa, vasos linfáticos hipoplásicos inguinales e ilíacos, aplasia o ausencia del conducto torácico, linfedema en escroto y vulva^{16,28}.

Alteraciones cutáneas

Presentan nevus pigmentados (25%), manchas café con leche (10%) y léntigos. La queratosis pilaris es común (parte superior de los brazos), cuando se presenta en la cara conlleva a ausencia de cejas²⁹. La piel es hiperelástica, el cabello grueso y rizado y las uñas distróficas. En los dedos se observan almohadillas fetales (67%)¹³.

Problemas de vista y audición

Presentan alteración oftalmológica (95%): estrabismo (40-65%), defecto de refracción (60%), ambliopía (33%) o nistagmus (10%). Desarrollan cambios en el segmento anterior (60%), entre ellas, la catarata. Presentan drusas ópticas (20%), hipoplasia del nervio óptico y coloboma^{13,30}. La pérdida de audición debido a otitis media es una complicación frecuente (15-40%). La pérdida auditiva neurosensorial es menos común³¹. Ocasionalmente se han descrito anomalías vestibulares y estructurales del oído interno.

Pronóstico y calidad de vida

Los datos a largo plazo son escasos. Se ha descrito que las dificultades de alimentación en la infancia fueron un marcador temprano de retraso en el lenguaje. En un estudio un tercio de los adultos habían asistido a una escuela para niños con dificultades para el aprendizaje y 20% a escuela convencional con refuerzo educativo. Obtuvieron un grado de certificación (secundaria o nivel educativo más alto) en 43% de los casos. En cuanto a la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud, los resultados publicados no difieren de la población general³².

Los adultos requieren seguimiento cardiológico a largo plazo. La ausencia de síntomas, gasto cardíaco y presión arterial pulmonar normal, así como presión ventricular derecha menor de 100 mm Hg se asocian a pronóstico favorable³³. Aquellos con miocardiopatía hipertrófica tienen la misma tasa de mortalidad anual que aquellos que no presentan SN. La tasa de mortalidad fue de 9% con una edad media de 60 años¹⁵.

Genética del síndrome de Noonan y las rasopatías La vía RAS-MAPK

La vía de las RAS-MAPKinasas es una vía de señalización intracelular ampliamente conocida que vehiculiza la señal de ligandos extracelulares como hormonas, citocinas y factores de crecimiento hasta producir la transcripción en el núcleo celular, participando en procesos de proliferación, diferenciación celular y apoptosis. RAS funciona como un interruptor molecular que estimula la activación secuencial de la cascada de las MAPK, tres niveles de kinasas (RAF, MEK y ERK) que tras una sucesión de fosforilaciones acaban produciendo su efecto mediante modificación transcripcional (fig. 2). La mayoría de las mutaciones descritas en estos genes son de «ganancia de función» y, en la actualidad, se considera que las rasopatías son consecuencia de un aumento de función, o al menos de

una desregulación de la vía RAS-MAPK. La herencia es autosómica dominante, aunque recientemente se han descrito casos debidos a variantes bialélicas en LZTR1 que se transmitirían mediante herencia autosómica recesiva.

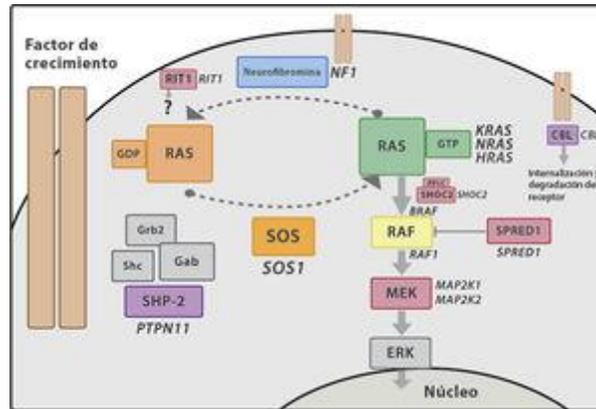


Figura 2.

Cascada de señalización RAS-MAPK. Tras la unión del ligando a los receptores celulares, el fragmento intracelular de estos se fosforila reclutando proteínas adaptadoras como GRB2, formando un complejo con factores de intercambio de guaninas (como SOS) que favorecen el cambio conformacional de la proteína RAS inactiva unida a GDP, a la forma activa unida a GTP. RAS-GTP activa consecuentemente las distintas isoformas de RAF (RAF1, BRAF), MEK (MEK1, MEK2) y, por último, ERK. (0.22MB).

Heterogeneidad genética y validación de variantes

Hasta la fecha se han descrito mutaciones en más de 20 genes distintos en el SN, la rasopatía con mayor heterogeneidad de locus. Sin embargo se trata de un trastorno monogénico, y hasta la fecha la presencia de mutaciones en más de un gen en pacientes con rasopatías sigue siendo una rareza. La [tabla 1](#) resume los genes implicados conocidos en el momento actual. Dado el número creciente de genes implicados y la multiplicidad de laboratorios que ofrecen estudios mediante secuenciación masiva, se hace necesario un esfuerzo para confirmar la implicación de los genes identificados, así como de las variantes identificadas en cada gen. El panel de expertos en rasopatías de la *Clinical Genome Resource (ClinGen)*, fundada por *National Institutes of Health*, ha publicado recientemente una revisión de 19 genes implicados en rasopatías que va en esa dirección³⁴ y aporta una clasificación de la fuerza de la evidencia clínica y experimental entre los distintos genes y los fenotipos a los que se han asociado.

Tabla 1.

Relación de síndromes relacionados con alteraciones en genes de la vía RAS-MAPK

Síndrome	Manifestaciones	Gen	%	ClinGen	Locus
NoonanMIM #1639501:1000/2500	Anomalías craneofaciales Cardiopatía	PTPN* 11	50	Definitiva	12q24. 1

Síndrome	Manifestaciones	Gen	%	ClinGen	Locus
	congénita (70-80%): Estenosis pulmonar valvular	SO*S1	11	Definitiva	2p22.1
	50-60% Miocardiopatía hipertrófica	RAF*1	5	Definitiva	3p25.1
	20-25% Defectos septales	BRA*F	< 2	Moderada	7q34
	10-20% Talla baja (70%, habitualmente leve)	MAP*2	< 2	Limitada	15q22.31
	Manifestaciones onco-hematológicas	K1	2	Limitada	31
	Tendencia al sangrado. Trastorno mieloproliferativo transitorio en neonatos	KRA*S	1, 5	Definitiva	12p12.1
	Leucemia mielomonocítica juvenil	NRA*S	0, 2	Definitiva	1p15.2
	Discapacidad intelectual (10-30%)	RIT*1	5	Definitiva	1q22
	Habitualmente leve	SHO*C	2	Cuestionada	10q25
	Anomalías del SNC	PPP*1	2	Cuestionada	10q25
	Crisis (5-15%), malformación Chiari I (infrecuente)	CB		Sin pruebas	2p23
	Anomalías musculoesqueléticas	SO*S2		Moderada	14q21.3
	Deformidad torácica, laxitud articular, escoliosis, hipotonía	RR*AS		Limitada	19q13.33
	Vista y audición	RAS*A	2	Limitada	3q23
	Defectos refractivos, estrabismo, hipoacusia (infrecuente)	SP*RY	1	No evaluada	4q28.1
	Trastornos genitourinarios	LZT*R1		Fuerte (AR limitada)	22q11.21
	Criptorquidia. Disfunción de células de Sertoli e infertilidad en varones.	MA*P3		No evaluada	10p11.23
		K8		No evaluada	23
		MY*ST	4	No evaluada	10q22.2
		A2*ML	1	Cuestionada	12p13.21
		RA*SA	1	Cuestionada	5q14.3

Síndrome	Manifestaciones	Gen	%	ClinGen	Locus
Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente LEOPARD)MIM #1511001:100000	Miocardiopatía hipertrófica 60-70%Talla baja < 50%, habitualmente leveCáncer pediátrico < 1%Lentiginosis múltiple, manchas café con lecheHipoacusia neurosensorial 20%	M*RAS		Limitada	3q22.3
				No evaluada	11Q23.3
		CB*L			3
		PTP*N11	90	Definitiva	12q24.1
		RA*F1	< 5	Limitada	3p25.1
		BR*AF	< 1	Limitada	7q34
		BR*AF	75	Definitiva	7q34
		KR*AS	< 5	Fuerte	12p12.1
		MAP*2K1	25	Definitiva	15q22.31
		CardiofaciocutáneoMIM #1151501:200000	Estrechamiento bitemporal, tosquedad facialAnomalías ectodérmicas más frecuentes (hiperqueratosis palmoplantar, nevi melanocíticos múltiples)Discapacidad intelectual de leve a grave > 95%Crisis 50%, hidrocefalia/atrofia cortical, neuropatíaContracturas articulares, escoliosis (30-40%)Anomalías del nervio ópticoTrastornos graves de la alimentación	MA*P2K2	
CostelloMIM #2180401:400000	Miocardiopatía hipertrófica 60-70%. Taquicardia atrial multifocalTosquedad facialTalla baja moderada > 95%Tumores sólidos (15-20%)Piel suave y laxa, pliegues palmo-plantares profundos, lesiones verrucosas y papilomas múltiplesCrisis 20-50%, malformación Chiari I, siringomielia, hidrocefaliaDesviación cubital de la muñecaTrastornos graves de la alimentación	H*RAS	> 95	Definitiva	11p15.5

Síndrome	Manifestaciones	Gen	%	ClinGen	Locus
Noonan-cabello anágeno suelto MIM#607721 Unos 100 casos descritos	Cabello anágeno suelto Displasia válvula mitral, defectos septales Conducta hiperactiva Déficit de GH	SH*OC 2	> 95	Definitiva	10q25
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) MIM#162200 3000	Criterios clínicos de NF1	NF1	> 95	No evaluada	17q11.2
Legius syndrome MIM#6114 31 Unos 200 casos descritos	Criterios cutáneos de NF1 sin neurofibromas	SP*RE D1	> 95	No evaluada	15q14

ClinGen: Evaluación del grado de asociación de los genes a las distintas rasopatías por el panel de expertos en rasopatías de la *Clinical Genome Resource*³⁴ de acuerdo con la clasificación semicuantitativa de Strande de las pruebas genéticas y experimentales: Definitiva (12-18 y constatado en el tiempo); fuerte (12-18); moderada (7-11); limitada (1-6); sin pruebas (0); cuestionada (casos descritos tras la publicación original que cuestionan el papel del gen en la causa de la enfermedad, sin refutarla); refutada. No evaluada: genes no incluidos en la evaluación de la *Clinical Genome Resource*. AR: herencia autosómica recesiva: se han descrito casos infrecuentes de síndrome de Noonan con afectación bialélica de *LZTR1* que parecen transmitirse con este patrón de herencia.

Correlación genotipo-fenotipo

Se han encontrado múltiples correlaciones entre genotipo y fenotipo en el SN, si bien no hay manifestaciones fenotípicas exclusivas de un genotipo, probablemente como consecuencia de factores genéticos y epigenéticos que influyen en la penetrancia y la expresividad. La [tabla 2](#) resume algunas de las asociaciones más aceptadas.

Tabla 2.

Correlación genotipo-fenotipo

Correlación gen-fenotipo	
Gen	Manifestaciones clínicas asociadas
PTPN11	Facies típica. Estenosis pulmonar valvular. Tendencia a hematomas. Criptorquidia. Casos familiares
SOS1	Manifestaciones cutáneas típicas del síndrome cardiofaciocutáneo (queratosis pilar, pelo escaso y/o rizado, cejas escasas) Baja frecuencia de talla baja y discapacidad intelectual

Correlación gen-fenotipo	
Gen	Manifestaciones clínicas asociadas
RAF1	Miocardiopatía hipertrófica (a veces neonatal). Máculas pigmentadas
KRAS	Deterioro cognitivo, alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
BRAF	Deterioro cognitivo, alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
CBL	Mayor frecuencia de LMMJ y tumores sólidos Baja frecuencia de talla baja, cardiopatía congénita o criptorquidia
RIT1	Miocardiopatía hipertrófica (a veces neonatal). LMMJ. Baja frecuencia de talla baja, afectación cutánea y discapacidad intelectual
Correlación variante-fenotipo	
Variante (gen)	Manifestaciones clínicas asociadas*
p.Ser2Gly (<i>SHOC2</i>)	Síndrome de Noonan con cabello anágeno suelto: cabello que se desprende fácilmente a la tracción en fase de crecimiento o anágena, más frecuencia de defectos septales y displasia de la mitral, anomalías ectodérmicas, hiperactividad, voz nasal, déficit de hormona de crecimiento
p.Thr468Met (<i>PTPN11</i>)	Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple: lentiginosis, miocardiopatía hipertrófica, hipoacusia, talla conservada
p.Thr73Ile, sustituciones en p.Asp61 (<i>PTPN11</i>)	Riesgo aumentado de LMMJ

*

Solo se muestran algunas correlaciones a modo de ilustración.

Mientras que la correlación estrecha entre un gen y un fenotipo específico es un marco conceptual atractivo, la experiencia clínica parece sugerir que la realidad es más complicada. Por eso todavía hoy la clasificación de las rasopatías en entidades nosológicas, más que por genes implicados, sigue siendo preferida.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

A pesar del desarrollo de los estudios genotípicos, el diagnóstico del SN es fundamentalmente clínico y en cerca de 20-30% de los pacientes se desconoce la causa genética. La variabilidad en la expresión clínica, el solapamiento con otras entidades, y los cambios en el fenotipo que se observan con la edad hacen que el diagnóstico sea todo un reto, particularmente en el primer año de vida. Los criterios diagnósticos uniformemente aceptados fueron desarrollados por van der Burgt (1994) y revisados en 2007²⁹ (tabla 3).

Tabla 3.

Criterios diagnósticos de síndrome de Noonan

Característica	A = Criterio Mayor	B = Criterio Menor
Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
Cardíaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
Talla*	< Percentil p3	< Percentil p10
Pared torácica	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
Otras	Todos los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

*

Talla de acuerdo con gráficas para la edad y sexo.

Síndrome de Noonan:

1 A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A-6A) o 2 criterios menores (2B-6B);

1 B (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores (2A-6A) o 3 criterios menores (2B-6B).

En el diagnóstico diferencial se deben considerar otras rasopatías, así como otros síndromes no relacionados con la vía RAS-MAPK como el síndrome de Aarskog, el síndrome de Turner, el síndrome de Baraitser-Winter y la familia de las actinopatías. A pesar de que las otras rasopatías deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial, todas ellas presentan una frecuencia mucho menor que el SN, con excepción de la neurofibromatosis tipo 1.

Recomendaciones de seguimiento

Es importante que los diversos especialistas potencialmente implicados en la atención a estos pacientes estén familiarizados con las manifestaciones clínicas y con las posibles complicaciones asociadas al SN. Es conveniente un médico que coordine la actuación de cada uno de ellos. Esta labor puede ser desarrollada por el genetista clínico, o alternativamente por otro médico (pediatra de Atención Primaria, endocrinólogo, o

cardiólogo) particularmente implicado en el seguimiento del paciente, y tiene por objeto abarcar las múltiples facetas que requieren atención y seguimiento. La [tabla 4^{9,28,29}](#) pretende resumir las actuaciones precisas por grupos de edad.

Tabla 4.

Recomendaciones para el seguimiento

	Nacimiento-1 año	1-5 años	6-11 años	12-18 años	Etapas adulta
<i>Diagnóstico</i>					
Evaluación fenotipo	Discutir hallazgos con los padres*				
Estudio molecular ^a	* _f				
Consejo genético	A los padres			Al paciente	Al paciente
<i>Crecimiento</i>					
Alimentación y ganancia ponderal	Cada 1-3 meses ^b ^{b,c}				
Monitorizar crecimiento en tablas generales y específicas ^d	Cada 1-3 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses ^e	Cada 6-12 meses ^e	
Evaluación cardiológica	* + st	* + st	* + st	* + st	* ^{stf}
Evaluación audición ^g	Entre los 6 y 12 meses ^h	Anual	Anual		
Evaluación oftalmológica	* + st				

Bibliografía

1. Allen MJ, et al., eds. Noonan syndrome. In: STATPearls. 10th ed. Stat Pearls Publishing; 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Accessed March 22, 2023.
2. Noonan syndrome. National Organization for Rare Disorders Inc. <http://rarediseases.org/rare-diseases/noonan-syndrome/>. Accessed March 22, 2023.
3. Noonan syndrome. National Organization for Rare Disorders Inc. <http://rarediseases.org/rare-diseases/noonan-syndrome/>. Accessed March 22, 2023.