

# Las RAS-patías



Arroyo Carrera I.

1 Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). España

Dir. Corresp.: larroy@telefonica.net

**Resumen:** Los conocimientos recientes en genética molecular han originado la definición de un nuevo grupo de síndromes genéticos congénitos originados por mutaciones germinales en genes que codifican componentes o moduladores de la vía RAS/proteína kinasa activada por mitógeno (MAPK), denominados genéricamente alteraciones de la vía RAS/MAPK, síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos o **RAS-patías**.

Estos síndromes incluyen el relativamente frecuente síndrome de Noonan, la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Legius, el síndrome de Noonan con lentigos múltiples, el síndrome malformación capilar-malformación arteriovenosa, el síndrome cardio-facio-cutáneo y el síndrome de Costello. Globalmente son uno de los grupos más amplios de síndromes malformativos con una frecuencia aproximada de 1/1.000 recién nacidos.

Debido a su mecanismo patogénico común, la desregulación de la vía RAS/MAPK, estos síndromes comparten manifestaciones clínicas que se solapan e incluyen fenotipo craneofacial característico; cardiopatía; anomalías cutáneas, musculoesqueléticas y oculares; retraso de crecimiento y psicomotor; y predisposición a tumores.

Los recientes avances en la identificación del espectro de mutaciones en los genes y las manifestaciones clínicas asociadas han definido correlaciones genotipo-fenotipo, importantes para el manejo clínico de estos pacientes.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos con fármacos que reducen la actividad RAS/MAPK con el fin de disminuir la progresión de los signos y síntomas asociados a estos síndromes.

**Abstract:** The recent knowledge in molecular genetics have led to the definition of a new group of congenital genetic syndromes caused by germline mutations in genes that encode components or regulators of the RAS/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, known under the term RAS/MAPK pathway disorders, neuro-facial-cardial-cutaneous disorders, or RASopathies.

The group comprises the relatively common Noonan syndrome, neurofibromatosis type 1, Legius syndrome, Noonan syndrome with multiple lentiginos, capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome, cardio-facio-cutaneous syndrome, and Costello syndrome. Taken together, they are one of the largest known groups of malformation syndromes with an approximately frequency of 1 in 1,000 newborns.

Because of the common underlying RAS/MAPK pathway dysregulation, these syndromes share numerous overlapping phenotypic features comprising characteristic facial features; cardiac defects; cutaneous, musculoskeletal, and ocular abnormalities; growth retardation, neurocognitive delay and predisposition to malignancies.

The increasing advances about the gene mutations spectrum and associated clinical manifestations have led to a better knowledge of genotype-phenotype correlations, important data for the clinician.

Medical treatment approaches using molecules to reduce RAS/MAPK activity in the RASopathies are under way, in order to ameliorate the progression of signs and symptoms of these disorders.

Recibido:22-12-2013 Aceptado: 16-02-2014

Vox Paediatrica 2014; XXI(1):46-53

## Introducción

Durante los últimos años los avances genéticos han permitido definir un nuevo grupo de síndromes malformativos congénitos, ya identificados clínicamente, y originados todos ellos por mutaciones germinales en genes de la vía **RAS/MAPK**<sup>1-8</sup>.

La vía **RAS/MAPK** es una de las vías de señalización celular más importante. Está implicada en la regulación del ciclo celular, su proliferación, migración, diferenciación, apoptosis y senescencia, todo ello esencial para el desarrollo animal. Los genes RAS son una familia que incluye HRAS, NRAS y KRAS. Las proteínas Ras actúan como llaves, se activan por factores de crecimiento extracelulares y alternan entre una forma activa unida a GTP, y una forma inactiva unida a GDP. En esta activación interviene también GRB2 y SOS. Este balance entre activación/inactivación está regulado con gran precisión. La vía MAPK es una de las cascadas de señalización celular de Ras, caracterizada por su redundancia molecular con diferentes isoformas codificadas por genes distintos. Las proteínas Ras activadas originan la activación de Raf (*ARAF*, *BRAF* y/o *CRAF*). La primera quinasa MAPK de la vía, Raf se fosforila y activa las quinasas MEK1 y/o MEK2, que a su vez fosforila y activa ERK1 y/o ERK2, las últimas efectoras de la vía que ejercen su función sobre un amplio número de sustratos, tanto del núcleo como del citosol, vitales para diversas funciones celulares, entre ellas la expresión génica<sup>1-4,9</sup> (**Figura 1**).

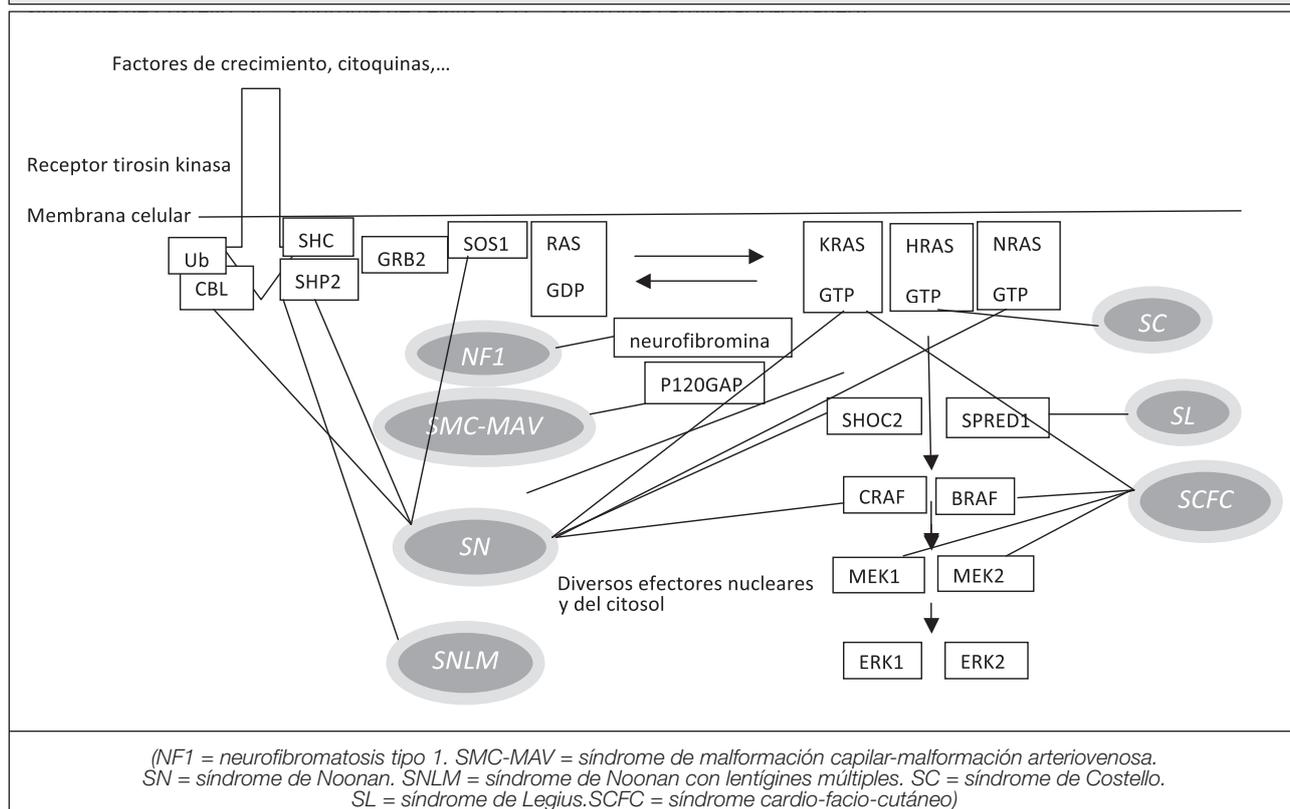
La vía RAS/MAPK ha sido ampliamente estudiada en oncogénesis porque las mutaciones somáticas en KRAS y BRAF son una de las alteraciones genéticas más frecuentes observadas en un amplio número de cánceres<sup>10</sup>. Los genes RAS y RAF son proto-oncogenes, por ello una de las manifestaciones clínicas de las RAS-patías es su predisposición al desarrollo de tumores<sup>11-12</sup>. Sin embargo, con pocas excepciones, las mutaciones somáticas encontradas en tumores son distintas a las germinales de los pacientes con RAS-patías. La desregulación de la vía originada por las mutaciones somáticas es mucho mayor que la originada por las germinales, y se piensa que estas mutaciones encontradas en los tumores son letales si ocurren en la línea germinal<sup>13</sup>.

## Los diferentes síndromes incluidos en las RAS-patías

Globalmente los síndromes por desregulación de la vía RAS/MAPK son uno de los grupos más amplios en número y frecuencia de los síndromes malformativos afectando a 1 de cada 1.000 recién nacidos. La neurofibromatosis **tipo 1** (*NF1*) fue el primer síndrome cuya causa fue identificada en una mutación en heterocigosis en un gen de la vía<sup>14</sup>, posteriormente se han identificado el síndrome de Noonan<sup>15</sup> (*SN*) y otros.

Todas las RAS-patías presentan un patrón fenotípico común aunque las manifestaciones individuales pueden variar ampliamente en su expresión entre los diferentes síndromes. Las manifestaciones clínicas más importantes son cardiopatía, talla baja y fenotipo cra-

**Figura 1:** Vía metabólica RAS/MAPK y síndromes genéticos asociados a su alteración



neofacial característico<sup>1-8</sup>. Las cardiopatías más frecuentes son estenosis valvular pulmonar asociada frecuentemente a displasia de la válvula, cardiomiopatía hipertrófica y defectos del tabique atrioventricular. El patrón de crecimiento se caracteriza por antropometría normal o ligeramente disminuida al nacimiento con caída postnatal y dificultad para la alimentación. El perímetro cefálico está habitualmente aumentado con macrocefalia absoluta o relativa. Las manifestaciones craneofaciales incluyen frente ancha, hipertelorismo, hendiduras palpebrales con inclinación hacia abajo, ptosis palpebral, pabellones auriculares de implantación baja rotados posteriormente y cuello ancho/pterigium. Estas manifestaciones en muchas ocasiones son poco expresivas al nacimiento. Otras manifestaciones que ocurren frecuentemente son anomalías linfáticas como

linfedema o quilotórax, que pueden presentarse prenatalmente, y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico prenatal (*sobre todo el edema nuczal/higroma quístico*), fenotipo torácico característico con aumento de la distancia intermamilar, pectus carinatum superior y excavatum inferior, criptorquidia, anomalías ectodérmicas que incluyen sequedad cutánea con hiperqueratosis, pelo ralo, de crecimiento lento, rizado y alteraciones de la pigmentación, manchas café con leche y lentigos. También pueden presentar alteraciones oculares (*defectos de refracción, estrabismo, nistagmus*) y diátesis hemorrágica por déficit parcial de factores de la coagulación. El retraso motor con hipotonía es frecuente, así como la afectación cognitiva aunque ésta varía mucho entre las diferentes RAS-patías. También presentan un riesgo aumentado de tumores (**Tabla I**).

**Tabla I.- Manifestaciones clínicas comunes de las RAS-patías**

Fenotipo craneofacial	Frente ancha, hipertelorismo, aperturas palpebrales con inclinación hacia abajo, ptosis, pabellones auriculares de implantación baja/rotados posteriormente, cuello corto, ancho/pterigium colli
Cardiopatía	Estenosis/displasia valvular pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, defectos septales
Alimentación y crecimiento	Dificultades de alimentación, retraso de crecimiento, macrocefalia absoluta o relativa
Genitourinarias	Criptorquidia, anomalías renales menores
Ectodérmicas (piel y anejos)	Hiperqueratosis, pelo ralo, rizado, de crecimiento lento, lesiones hiperpigmentadas
Musculoesquelético	Deformidad torácica: pectus carinatum superior y excavatum inferior, aumento de la distancia intermamilar, escoliosis
Neurodesarrollo	Hipotonía, dificultad de aprendizaje, retraso mental
Oculares	Defectos de refracción, estrabismo, nistagmus
Linfáticas	Edema nuczal fetal, hidrotórax fetal, hidrops, linfedema pre y postnatal
Coagulación	Diátesis hemorrágica por déficit parcial de factores de la coagulación
Predisposición a tumores	Leucemia mielomonocítica juvenil, otros

**Tabla II.- Síndromes genéticos de la vía RAS/MAPK (RAS-patías)**

Síndrome	Gen de la vía RAS/MAPK	Proteína	Función de la proteína
Noonan	PTPN11 SOS1 RAF1 KRAS NRAS SHOC2 CBL	SHP2 SOS1 CRAF KRAS NRAS SHOC2 CBL	Fosfatasa RasGEF Kinasa GTPasa GTPasa Andamiaje E3, ubiquitin ligasa
Neurofibromatosis tipo 1	NF1	Neurofibromina	RasGAP
Legius	SPRED1	SPRED1	SPROUTY-related, EVH1 domain-containing protein 1
Noonan con lentiginos múltiples	PTPN11 RAF1	SHP2 RAF1/CRAF	Fosfatasa Kinasa
Malformación capilar-malformación arteriovenosa	RASA1	p120-RasGAP	RasGAP
Cardio-facio-cutáneo	BRAF MAP2K1 MAP2K2 KRAS	BRAF MEK1 MEK2 KRAS	Kinasa Kinasa Kinasa GTPasa
Costello	HRAS	HRAS	GTPasa

La heterogeneidad genética de las diferentes RAS-patías es muy amplia con mutaciones descritas en 14 genes de la vía. Un mismo síndrome puede estar originado por mutaciones en varios genes (*por ejemplo se han identificado 7 en el síndrome de Noonan*), y mutaciones en un mismo gen pueden originar síndromes distintos (por ejemplo se han identificado mutaciones en BRAF en pacientes con síndrome cardio-facio-cutáneo, Noonan y Noonan con lentigos múltiples)<sup>1-3</sup> (Tabla II).

Los hallazgos genéticos de los últimos años están permitiendo establecer correlaciones fenotipo-genotipo, entre y dentro de los diferentes síndromes de la vía, por lo tanto el estudio genético es fundamental para el diagnóstico diferencial porque nos permitirá estimar el pronóstico individual del paciente.

### Síndrome de Noonan (OMIM 163950)

Es el síndrome más frecuente de las RAS-patías que afecta a 1 de cada 1.000-2.000 recién nacidos. Aunque su fenotipo es variable se caracteriza por manifestaciones craneofaciales que incluyen frente amplia, hipertelorismo, hendiduras palpebrales con inclinación hacia abajo, pabellones auriculares de implantación baja rotados posteriormente y cuello corto y/o alado. Otras manifestaciones clínicas importantes son cardiopatía congénita (50-80%), talla baja (67%), y un grado variable de déficit cognitivo presente en un tercio de los pacientes (CI medio 80-90). Además presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer que en un estudio holandés se ha cuantificado en un aumento de 3,5 veces respecto a la población general<sup>16</sup>. También pueden presentar alteración de la coagulación, anomalías ectodérmicas, displasias linfáticas y criptorquidia<sup>17</sup>.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y hemos de tener en cuenta que éstas varían según la edad del paciente. Al nacimiento los hallazgos faciales son menos expresivos, la talla suele ser normal y predominan las manifestaciones linfáticas, linfedema y cuello ancho alado. El retraso de crecimiento, la deformidad torácica y las manifestaciones faciales se hacen evidentes en los primeros años, pero son menos expresivas posteriormente. Respecto a la talla muchos pacientes experimentan una recuperación en la adolescencia siendo la talla final normal en el 50% de los casos sin tratamiento farmacológico<sup>18</sup>. No se ha demostrado un patrón anómalo de secreción de hormona de crecimiento (GH) en la mayoría de los pacientes, por lo que en el momento actual no está clara la indicación de tratamiento con GH en aquellos casos sin déficit demostrado de GH.

La variabilidad clínica puede explicarse en parte por la alteración genética de base. El gen PTPN11 fue el primer gen causal identificado del SN<sup>15</sup> y es el más frecuente, aproximadamente el 50% de los casos. Actualmente se han identificado otros 6 genes causales del SN, que son: SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, SHOC2 y CBL. Todas las mutaciones identificadas en estos genes son germinales heterocigotas y codifican varios

componentes o proteínas asociadas de la vía RAS/MAPK. Las mutaciones en PTPN11 alteran la estabilidad de la forma catalítica inactiva de SHP2, afectando a la habilidad de la proteína para pasar de la conformación activa a inactiva produciendo un aumento de señal de la vía RAS/MAPK.

Los pacientes con mutación en PTPN11 tienen más frecuentemente estenosis pulmonar y menos frecuentemente cardiomiopatía hipertrófica<sup>19</sup>, y el sangrado es más frecuente.

Las mutaciones en **SOS1** son las segundas en frecuencia, representando el 15% de los casos. El tipo de cardiopatía es similar al presente en los pacientes con mutaciones en PTPN11 pero es menos frecuente la talla baja y el déficit cognitivo. Las manifestaciones ectodérmicas (*pelo rizado, cejas ralas, queratosis*) son más frecuentes y recuerdan a las presentes en el síndrome cardio-facio-cutáneo<sup>20</sup>. Estas mutaciones alteran la autoinhibición de la actividad SOS1 RasGEF originando una ganancia de función de SOS1 con el aumento subsecuente de la forma activa de Ras y aumento de la señal de la vía RAS/MAPK.

Las mutaciones en RAF1 son responsables de un 5-8% de los casos y están altamente asociadas a la presencia de cardiomiopatía hipertrófica, en un 80-95%, con un claro peor pronóstico<sup>21</sup>. Estas mutaciones ocasionan una ganancia de función de CRAF debido a la fosforilación de los residuos S259 y S621 que regulan CRAF.

Las mutaciones en KRAS representan el 2-3% de los casos, el fenotipo es muy variable con un mayor porcentaje de afectación cognitiva<sup>22</sup>. Las mutaciones en NRAS son < 1% de los casos<sup>23</sup>.

Un grupo de pacientes con SN tienen un fenotipo de pelo característico, cabello anágeno caduco (*OMIM 607721*), el pelo es escaso, fino, se rompe fácilmente y crece despacio. Presentan además una hiperpigmentación difusa cutánea con eczema e ictiosis. El espectro de cardiopatía es distinto con predominio de displasia de la válvula mitral y defectos septales respecto a la estenosis pulmonar. Es más frecuente la talla baja por déficit de GH y el déficit cognitivo con alteración conductual. Estos pacientes son genéticamente homogéneos y tienen una misma mutación en SHOC2, p.S2G, que origina un transporte aberrante de SHOC2 a la membrana celular, la desfosforilación prolongada de RAF1 y una activación mantenida de la vía MAPK<sup>24</sup>.

Hay otro grupo de pacientes con fenotipo de SN que han desarrollado leucemia juvenil mielomonocítica (LJMN) (OMIM 613563) en los que se han identificado mutaciones germinales en el gen CBL. El fenotipo asociado a la mutación en este gen incluye talla baja, retraso cognitivo, criptorquidia, dismorfia facial, manchas café con leche y predisposición a LJMN. La existencia de mutaciones en CBL con penetrancia incompleta, en padres aparentemente sanos que portan la mutación, debe implicar una mayor complejidad en el mecanismo genético que origina el fenotipo<sup>25</sup>.

### **Neurofibromatosis tipo 1 (OMIM 162200) y fenotipos asociados**

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una de las enfermedades autosómicas dominantes más frecuentes, y se presenta en 1 de cada 3.000-4.000 recién nacidos. Sus manifestaciones clínicas incluyen neurofibromas, manchas café con leche, pecas axilares y/o inguinales, nódulos de Lisch, anomalías esqueléticas y vasculares, alteración neuroconductual, macrocefalia y predisposición al desarrollo de tumores<sup>26</sup>. El diagnóstico basado en criterios clínicos está ampliamente aceptado (*NIH Consensus Development Conference, 1988*<sup>27</sup>), aunque estos criterios son menos sensibles y específicos en niños pequeños.

Está causada por mutaciones con pérdida de función o, menos frecuentemente, deleciones del gen NF1, que codifica la GTPasa RAS-específica, neurofibromina, que se identifican en > 90% de los pacientes. La NF1 tiene una penetrancia completa pero con una expresividad variable inter e intrafamiliar.

Existe un grupo de pacientes que cumplen criterios de NF1 que presentan también un fenotipo característico de SN, estos pacientes se incluyeron en el síndrome neurofibromatosis-Noonan (OMIM 601321), y la mayoría tienen mutaciones en el gen NF1. Hoy en día se cree que estos pacientes representan el extremo del espectro de manifestaciones clínicas similares a Noonan en los pacientes con neurofibromatosis, de hecho los pacientes con NF1 presentan con frecuencia manifestaciones que solapan con las presentes en el SN, entre ellas déficit cognitivo, talla baja (20%), cardiopatía y fenotipo facial. Estas manifestaciones evolutivas que solapan con el SN reflejan una desregulación leve, pero generalizada de la vía RAS/MAPK debido a la haploinsuficiencia originada por la mutación germinal en uno de los alelos del gen NF1. Sin embargo las lesiones cutáneas de pigmentación y los tumores típicos que representan los principales criterios clínicos son el resultado de una pérdida de función somática del 2º alelo y la expresión clonal de esas células totalmente desprovistas de la inhibición inducida por neurofibromina de la vía RAS/MAPK<sup>28-29</sup>.

#### **Síndrome de Legius (OMIM 611431)**

El síndrome de Legius presenta manifestaciones clínicas de la NF1 y de otras RAS-patías. Presentan manchas café con leche, pecas, retraso cognitivo leve, macrocefalia y fenotipo craneofacial similar al SN, generalmente no muy expresivo, pero no presentan las manifestaciones tumorales frecuentes en la NF1 como neurofibromas, nódulos de Lisch y tumores del sistema nervioso central. No tenemos actualmente datos suficientes para saber si estos pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollo de tumores. El síndrome está originado por mutaciones heterocigotas inactivantes en SPRED1<sup>30</sup>, que codifica un regulador negativo de la vía RAS/MAPK. Al igual que en la NF1 las mutaciones germinales de SPRED1 originan pérdida de fun-

ción sugiriendo que las manifestaciones clínicas similares a Noonan son originadas por haploinsuficiencia.

#### **Síndrome de Noonan con lentigos múltiples (OMIM 151100)**

Antes denominado por el acrónimo LEOPARD (lentigos múltiples, alteraciones EEG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalía genital, retraso de crecimiento y sordera). Estos pacientes tienen el fenotipo craneofacial del SN, habitualmente no muy expresivo, y las otras anomalías asociadas. La aparición de los lentigos múltiples comienza habitualmente en la infancia y aumenta hasta la pubertad donde pueden identificarse miles. Es frecuente también la aparición de manchas café con leche (70-80%). La cardiopatía, presente en aproximadamente el 50% de los pacientes, incluye defectos de conducción progresivos con miocardiopatía hipertrófica en hasta el 80% de los casos. La sordera neurosensorial está presente en el 20%. La frecuencia de talla baja y déficit cognitivo es similar al presente en el SN<sup>31</sup>.

El síndrome es originado por mutaciones específicas del gen PTPN11, principalmente p.Y279C y p.T486M, que tienen un efecto patogénico diferente en la vía al originar una actividad catalítica disminuida del producto génico SHP2, aunque el fenotipo no puede explicarse por una simple pérdida de función por haploinsuficiencia<sup>32</sup>. También se han descrito muy infrecuentemente mutaciones en RAF1 en pacientes con el síndrome.

#### **Síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa (OMIM 608354)**

Es un síndrome de herencia autosómica dominante con malformaciones capilares en múltiples localizaciones que pueden asociarse con malformaciones arteriovenosas y fístulas en múltiples tejidos incluidos órganos internos, puede asociar cardiopatía y presenta una mayor predisposición al desarrollo de tumores similares a los de la NF1<sup>33</sup>. Está originado por mutaciones heterocigotas inactivantes de RASA1, un regulador negativo de la vía RAS/MAPK.

#### **Síndrome cardio-facio-cutáneo (OMIM 115150)**

Las manifestaciones clínicas solapan con el SN, del que se diferencia fundamentalmente por la mayor expresividad de algunas de ellas<sup>6</sup>, principalmente el déficit cognitivo, retraso de crecimiento, alteraciones ectodérmicas y el tipo de cardiopatía. La mayoría de los pacientes presentan retraso mental, leve a profundo, el 50% epilepsia y están descritas malformaciones cerebrales<sup>34</sup>. Las dificultades de alimentación están presentes en la mayoría de los pacientes de forma muy precoz con reflujo gastroesofágico frecuente que requiere cirugía. Las anomalías de piel y anejos están presentes en prácticamente todos los pacientes e incluyen pelo ralo, rizado con cejas escasas, queratosis y aparición de hemangiomas y nevus<sup>35</sup>. Las anomalías musculoesqueléticas y oculares son más frecuentes que en el SN. Actualmente no hay datos concluyentes respecto al

riesgo elevado de tumores en los pacientes con síndrome cardio-facio-cutáneo (SCFC) a diferencia del claramente establecido en la NF1, el SN y el síndrome de Costello, aunque sí hay casos aislados de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, hepatoblastoma y neuroblastoma<sup>1,6,11-12</sup>.

Cuatro genes de la vía **RAS-MAPK** se han identificado mutados en el SCFC36-37, BRAF (75% de los casos), MAP2K1 (MEK1) y MAP2K2 (MEK2) (25%) y KRAS, aunque el papel de KRAS en el SCFC es discutible porque estos pacientes podrían incluirse en el SN.

### Síndrome de Costello (OMIM 218040)

Aunque las manifestaciones clínicas solapan con otras RAS-patías es el síndrome probablemente más homogéneo de todos ellos, clínica y genéticamente<sup>6</sup>. El fenotipo craneofacial es muy expresivo en su evolución con aspecto que recuerda a una enfermedad de depósito: mejillas llenas, macrostomía con labios prominentes. La piel es blanda, redundante, sobre todo en el dorso de manos y pies con surcos palmares y plantares profundos. El pelo es escaso y muy rizado. Es frecuente la aparición de papilomas cutáneos, en el 72% de los casos, su localización más frecuente es perinasa<sup>38</sup>. Las dificultades de la alimentación son graves y el retraso mental es de grado leve-moderado, la cardiomiopatía hipertrófica es frecuente<sup>39</sup>. El riesgo de padecer cáncer es elevado (15-20%), los más frecuentes son el rhabdomyosarcoma embrionario, el carcinoma vesical y el neuroblastoma<sup>40</sup>.

El síndrome de Costello está ocasionado por mutaciones germinales heterocigotas activantes en HRAS<sup>41</sup> y más del 80% de los pacientes tienen la misma sustitución p.G12S, que condiciona una disminución de la actividad GTPasa intrínseca e inducida por GAP que mantiene a RAS en su estado activo.

### Conclusiones

Debido a la relativa alta prevalencia de alguno de estos síndromes, sobre todo el SN y la NF1, la desregulación de esta vía de señalización representa una de las alteraciones más frecuentes que afecta a los procesos del desarrollo. Estos síndromes varían clínicamente entre fenotipos leves que afectan poco a la calidad de vida a síndromes gravemente discapacitantes con mortalidad precoz. Su mecanismo patogénico común es la desregulación de la vía RAS/MAPK que resulta de la mutación de múltiples genes, algunos de los cuales no están todavía identificados. El diagnóstico de todos estos síndromes sigue siendo el reconocimiento del fenotipo clínico. El solapamiento de las manifestaciones clínicas así como la no existencia de ninguna patognomónica sigue haciendo de él un gran reto para el clínico. El estudio genético no solo nos permitirá la confirmación clínica y asesoramiento genético sino que nos ofrecerá información sobre el pronóstico y el manejo clínico, que debe ser realizado por un equipo multidisciplinar. Existen en la literatura recomendaciones para

el seguimiento de estos pacientes<sup>17,42-43</sup>. La mayor descripción de casos con estudio genético nos permitirá tener una mejor correlación genotipo-fenotipo.

El mejor conocimiento de los mecanismos genéticos implicados ha permitido trasladar estos hallazgos al posible tratamiento que pueda compensar la desregulación de la vía. Existen ya estudios animales y modelos in vitro con respuestas prometedoras en la función cognitiva<sup>44</sup> y la cardiomiopatía hipertrófica<sup>45</sup>. Los resultados del primer ensayo clínico en humanos, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, evalúa el efecto de 12 semanas de tratamiento con simvastatina, un inhibidor enzimático que interfiere en la vía de biosíntesis del colesterol y también en la isoprenilación de Ras disminuyendo su actividad, en la función cognitiva en niños con NF1. Los resultados han sido negativos no mejorando la función cognitiva<sup>46</sup>. Otro ensayo clínico ha evaluado el tratamiento con lovastatina en niños con NF1. Este ha demostrado mejoría significativa en la memoria verbal y no verbal, atención y eficiencia visual<sup>47</sup>. Actualmente se está desarrollando un ensayo clínico fase II en pacientes con SN. Otro ensayo clínico está evaluando el efecto de MEK162, un inhibidor de MEK, en la reducción de la miocardiopatía hipertrófica en adultos con SN que la presentan. Este ensayo está basado en datos prometedores con animales evaluando la respuesta del inhibidor en la disminución de la activación de la vía RAS/MAPK<sup>48</sup> con la obtención de mejoría del desarrollo.

El futuro terapéutico, pues, puede estar en el uso de tratamientos que reduzcan la activación RAS/MAPK en las RAS-patías y poder así mejorar la progresión de los signos y síntomas asociados a estos síndromes.

### Bibliografía

1. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14:355-369.
2. Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23:443-451.
3. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25:161-179.
4. Rauen KA, Schoyer L, McCormick F, Lin AE, Allanson JE, Stevenson DA, et al. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: from bedside to bench and back. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:4-24.
5. Şimşek-Kiper PÖ, Alanay Y, Gülhan B, Lisewski C, Türkyilmaz D, Alehan D, et al. Clinical and molecular analysis of RASopathies in a group of Turkish patients. *Clin Genet* 2013; 83:181-186.
6. Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide

epidemiological survey. *Am J Med Genet A* 2012; 158A:1083-1094.

7. Digilio MC, Lepri F, Baban A, Dentici ML, Versacci P, Capolino R, Ferese R, et al. RASopathies: clinical diagnosis in the first year of life. *Mol Syndromol* 2010; 1:282-289.

8. Allanson JE, Annerén G, Aoki Y, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype?. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157:129-135.

9. Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* 2006; 24:21-44.

10. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989; 49:4682-4689.

11. Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol* 2013; 97:30-36.

12. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardio-facio-cutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157:83-89.

13. Lee KA, Williams B, Roza K, Ferguson H, David K, Eddleman K, et al. PTPN11 analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Clin Genet* 2009; 75:190-194.

14. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino M, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-186.

15. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genet* 2001; 29: 465-468.

16. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet* 2011; 19:870-874.

17. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010; 126:746-759.

18. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; 123A:68-71.

19. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr* 2004; 144:368-374.

20. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2011; 32:760-772.

21. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39:1007-1012.

22. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet* 2007; 44:131-135.

23. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet* 2010; 42:27-29.

24. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet* 2009; 41:1022-1026.

25. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet* 2010; 42:794-800.

26. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009; 123:124-133.

27. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1988. Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988; 45:575-578.

28. Hüffmeier U, Zenker M, Hoyer J, Fahsold R, Rauch A. A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet A* 2006; 140:2749-2756.

29. Maertens O, Brems H, Vandessompele J, De Raedt T, Heyns I, Rosenbaum T, et al. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum Mutat* 2006; 27:1030-1040.

30. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007; 39:1120-1126.

31. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD syndrome: clinical features and gene mutations. *Mol Syndromol* 2012; 3:145-157.

32. Oishi K, Zhang H, Gault WJ, Wang CJ, Tan CC, Kim IK, et al. Phosphatase-defective LEOPARD syndrome mutations in PTPN11 gene have gain-of-function effects during Drosophila development. *Hum Mol Genet* 2009; 18:193-201.

33. Boon LM, Mulliken JB, Viskula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15:265-269.

- 34.** Yoon G, Rosenberg J, Blaser S, Rauen KA. Neurological complications of cardio-facio-cutaneous syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49):894-899.
- 35.** Siegel DH, McKenzie J, Frieden IJ, Rauen KA. Dermatological findings in 61 mutation-positive individuals with cardiofaciocutaneous syndrome. *Br J Dermatol* 2011; 164:521-529.
- 36.** Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006; 38:294-296.
- 37.** Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science* 2006; 311:1287-1290.
- 38.** Siegel DH, Mann JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development. *Br J Dermatol* 2011; 164:521-529.
- 39.** Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; 155A:486-507.
- 40.** Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C:72-77.
- 41.** Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005; 37:1038-1040.
- 42.** Rauen KA. Cardiofaciocutaneous syndrome. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [internet]. Seattle: University of Washington; 1993-. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1186/>
- 43.** Gripp KW, Lin AE. Costello syndrome. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [internet]. Seattle: University of Washington; 1993-. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>
- 44.** Li W, Cui Y, Kushner SA, Brown RA, Jentsch JD, Frankland PW, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol* 2005; 15:1961-1967.
- 45.** 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; 121:1026-1043.
- 46.** Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, Pluijm SM, Bouman MJ, van der Geest JN, et al. Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:287-294.
- 47.** 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; 45:241-245.
- 48.** Chen PC, Wakimoto H, Conner D, Araki T, Yuan T, Roberts A, et al. Activation of multiple signaling pathways causes developmental defects in mice with a Noonan syndrome-associated Sos1 mutation. *J Clin Invest* 2010; 120:4353-4365.