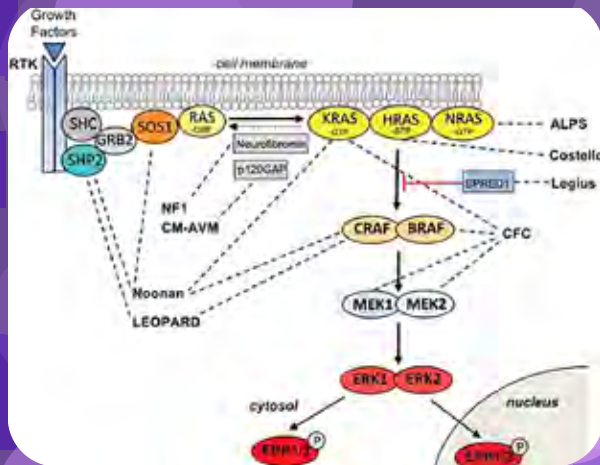


Síndrome de **NOONAN**

GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES



GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES

AUTORES: Begoña Ezquieta Zubicaray y Atilano Carcavilla Urquí

BEGOÑA EZQUIETA ZUBICARAY



Doctora en Farmacia y especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica acreditada en Genética Humana por la AEGH.

Adjunta del Servicio de Bioquímica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y responsable del laboratorio de Diagnóstico Molecular. Ha publicado extensamente en relación con el diagnóstico molecular de enfermedades hereditarias, particularmente el síndrome de Noonan y la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC, liderando diversos proyectos financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, en los que han colaborado grupos clínicos de diversos hospitales del ámbito nacional, que han permitido el desarrollo y validación analítica y clínica de metodología para el diagnóstico de las enfermedades mencionadas.

Ha organizado jornadas científicas y participado en mesas y encuentros con el experto en congresos y es miembro activo de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales en las que coordina o participa en los grupos de trabajo relacionadas con su actividad, HSC en SEEP y Genética Molecular en SEQC.

ATILANO CARCAVILLA URQUÍ

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid.

Formación especializada de postgrado en Pediatría y Áreas específicas en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares con una tesis doctoral dedicada a las RASopatías.

Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Toledo, con dedicación fundamental a la Endocrinología Pediátrica.

DEPOSITO LEGAL SA 622-2015

FECHA Diciembre 2015

Nº EJEMPLARES: 1.000

AUTORÍA: Begoña Ezquieta Zubicaray y Atilano Carcavilla Urquí

Coordinación: Inmaculada González García

GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES

- Consejera de Sanidad Gobierno de Cantabria.
MARÍA LUISA REAL GONZÁLEZ
- Alcalde del Ayuntamiento de Torrelavega
JOSÉ MANUEL CRUZ VIADERO
- Presidente FEDER, (Federación Española de Enfermedades Raras)
JUAN CARRIÓN TUDELA

ÍNDICE

GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES		
<u>RASopatías: trastornos relacionados con el Síndrome de Noonan que afectan a la vía RAS</u>		
1	SÍNDROME DE NOONAN	10
1.1	Problemas frecuentes en el Síndrome de Noonan	13
1.2	Causa Genética	22
1.3	Correlación genotipo-fenotipo (mutación-síntomas)	25
1.4	Recomendaciones en la atención a los pacientes con Síndrome de Noonan	28
2	SÍNDROME LEOPARD	32
2.1	Problemas frecuentes en el Síndrome LEOPARD	33
2.2	Causa Genética	36
2.3	Correlación genotipo-fenotipo	37
2.4	Particularidades en la atención a los pacientes con Síndrome LEOPARD	37
3	SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO	39
3.1	Problemas frecuentes en el Síndrome Cardiofaciocutáneo	40
3.2	Causa Genética	44
3.3	Correlación genotipo-fenotipo	44
3.4	Particularidades en la atención a los pacientes con Síndrome Cardiofaciocutáneo	44

4	SÍNDROME DE COSTELLO	46
4.1	Problemas frecuentes en el Síndrome de Costello	47
4.2	Causa Genética	49
4.3	Correlación genotipo-fenotipo	49
4.4	Particularidades en la atención a los pacientes con Síndrome de Costello	50
5	NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1	51
5.1	Problemas frecuentes en Neurofibromatosis tipo 1	52
5.2	Causa Genética, correlación genotipo-fenotipo y criterios diagnósticos	55
5.3	Variantes de la Neurofibromatosis tipo 1: el Síndrome de Legius	55
5.4	Particularidades en la atención a los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1	56
6	Referencias comentadas	56



MARÍA LUISA REAL GONZÁLEZ

Consejera de Sanidad,
Gobierno de Cantabria



GOBIERNO
de
CANTABRIA

CONSEJERÍA DE SANIDAD

Con el nombre de ‘Rasopatías’ se engloba a un grupo de enfermedades poco frecuentes, por lo que pertenecen al grupo de las denominadas enfermedades raras. Son enfermedades de origen genético que se caracterizan por presentar una mutación que afecta a los genes que codifican las proteínas ‘Ras’, que desempeñan un importante papel en la proliferación y diferenciación de las células, así como en la supervivencia y muerte celular.

Cada uno de los genes que codifican las proteínas de la vía RAS/MAPK, se localiza en un cromosoma distinto y codifica una proteína diferente y, por tanto, sus alteraciones van a provocar enfermedades bien distintas, como el Síndrome de Noonan, el Síndrome cardio-facio-cutáneo, el Síndrome de Costello, la Neurofibromatosis tipo 1, el Síndrome de Legius, el Síndrome Leopard, el Síndrome de malformación capilar- malformación arteriovenosa, el Síndrome linfoproliferativo autoinmune y la Fibromatosis gingival tipo 1.

Todos los pacientes comparten un grado variable de retraso mental o dificultades de aprendizaje, trastornos cardíacos, dismorfismo facial, anomalías cutáneas y, en algunas instancias, predisposición al cáncer.

El hecho de que estas enfermedades sean poco frecuentes, poco conocidas, genera diagnósticos tardíos y muchas veces erróneos, que añaden dificultad al afrontamiento del problema por parte de las familias y cuidadores, ya que pueden sentirse desbordados por la situación.

Afrontar el diagnóstico de la enfermedad, con falta de perspectivas de resolución o con incertidumbre sobre su futuro, genera gran ansiedad y depresión y acelera un desgaste afectivo prolongado que, al asociarse al cansancio y agotamiento físico que conlleva el cuidado y la falta de colaboración y apoyo social, desencadena el denominado “síndrome del cuidador”. Sin duda, una Guía de Orientación constituye una valiosa herramienta para todas esas familias que se ven afectadas cuando uno de sus miembros padece alguna de estas enfermedades poco frecuentes, al poner a su alcance valiosa información sobre recursos disponibles que, de manera individual y anónima, se verían enormemente dificultados para obtener, pres-tándoles, además, orientación para empoderarse como agentes activos en el proceso de enfermedad de su familiar.

La postura de la Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria es la de apoyo constante a este colectivo y a sus familias con un programa especial de abordaje que tenga en cuenta su posición de partida con desventaja respecto a su detección, diagnóstico y tratamiento. El derecho a la salud de todos los ciudadanos cobra especial relevancia en estos pacientes, para quienes todo esfuerzo que acelere la detección precoz de su enfermedad, va a permitir una actuación integral sobre todos los patrones de desarrollo del niño o niña enfermos. Todos juntos, enfermos, familiares, profesionales, instituciones y comunidad aunando esfuerzos, reforzamos nuestras capacidades, logrando mejores resultados en salud para los afectados por estas enfermedades.

Nuestro agradecimiento a los autores por el trabajo realizado en esta Guía de Orientación a las Familias de enfermos con Rasopatías por su esfuerzo noble y generoso que, sin duda, va a aportar a las familias un instrumento para la mejora de sus capacidades como cuidadoras y les ayudará a sentirse partícipes en el proceso de atención sanitaria de sus familiares. Ello redundará, sin duda, en una mejor calidad de vida para las personas enfermas.

María Luisa Real González
Consejera de Sanidad de Cantabria



JOSÉ MANUEL CRUZ VIADERO

Alcalde del Ayuntamiento
de Torrelavega



La Asociación de Síndrome de Noonan de Cantabria, viene distinguiéndose desde hace tiempo por su indomable labor en pro de todas las personas afectadas por alguna de las patologías encuadradas en el grupo de las denominadas Enfermedades Raras o Poco Frecuentes. Son muchos los aspectos en los que hay que profundizar, para conseguir que los afectados reciban diagnósticos certeros, seguidos de tratamientos adecuados y eficaces, para que los familiares y cuidadores dispongan de los medios y recursos adecuados para afrontar su difícil tarea, para que los profesionales de la sanidad se familiaricen con los protocolos óptimos de actuación en estos casos y avancen en la detección y tratamiento de los mismos, en fin, para que el conjunto de la sociedad sea consciente de esta realidad no tan 'rara' como su nombre parece indicar, puesto que las estimaciones de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), cifran en tres millones de personas el colectivo afectado de una u otra forma por estas patologías en nuestro país.

Por eso es tan importante disponer de herramientas como la que aquí presentamos, esta Guía de Rasopatías, que clarifica conceptos, presenta itinerarios y dota a los familiares y cuidadores de una información muy necesaria para afrontar su tarea, al tiempo que les transmite un mensaje fundamental: el saber que no están solos, que existen muchas personas en su misma situación que han aprendido ya a intercambiar experiencias, a buscar los foros en los que plantear dudas y sugerencias y a trabajar conjuntamente para obtener los imprescindibles apoyos de las administraciones y concienciar a la opinión pública.

Las Rasopatías están en el origen de un amplio grupo de enfermedades, desconocidas en gran parte para la mayoría de la población. Hablamos del Síndrome de Noonan, el Síndrome cardio-facio-cutáneo, el Síndrome de Costello, la Neurofibromatosis tipo 1, el Síndrome de Legius, el Síndrome Leopard, el Síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa, el Síndrome linfoproliferativo autoinmune y la Fibromatosis gingival tipo 1.

Todo lo relativo a estas afecciones queda perfectamente explicado en esta guía, elaborada por los prestigiosos profesionales e investigadores especializados Begoña Ezquieta y Atilano Carcavilla, con solvencia profesional y claridad expositiva que van a resultar muy útiles para avanzar en la calidad de vida de enfermos y cuidadores.

El Ayuntamiento, y la sociedad de Torrelavega, es consciente de lo que supone convivir con esta problemática, y se ha mostrado siempre dispuesto a colaborar en lo posible para mejorar la situación de estas personas y conocer sus nombres, sus caras y sus circunstancias vitales, porque somos conscientes de que son personas como nosotros, con sus alegrías, ilusiones y ganas de vivir. Nuestro reconocimiento a la Asociación Síndrome de Noonan por su labor infatigable, sabéis que contáis con nuestro apoyo y colaboración para seguir avanzando.

José Manuel Cruz Viadero
Alcalde de Torrelavega



JUAN CARRIÓN TUDELA

Presidente FEDER
(Federación Española de
Enfermedades Raras)



Queridos amigos:

Es para mí un honor poder saludaros a todos vosotros a través de esta Guía de Rasopatías de Orientación para las Familias mediante la cual miles de personas podrán acercarse un poco más a la realidad que rodea a este grupo de patologías y, concretamente, al Síndrome de Noonan.

Desde la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) aplaudimos este tipo de iniciativas que apuestan por la información y el conocimiento; sólo así podemos superar las barreras con las que nos enfrentamos a diario las personas y familias que convivimos con Enfermedades Poco Frecuentes.

Por eso, esta guía no sólo se configura como una fuente informativa sino como un espacio de intercambio de experiencias para la promoción de la autonomía personal, sanitaria y social del paciente.

Además, este proyecto cubre diferentes enfermedades crónicas como la Neurofibromatosis tipo I, Síndrome de Legius, el Síndrome LEOPARD, Síndrome de Costello, Síndrome Cardiofaciocutáneo, Fibromatosis Gingival, Malformación Capilar Arteriovenosa, y Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune. Como resultado, son muchas las personas que podrán beneficiarse de esta iniciativa de la Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria.

De hecho, gracias a esta guía, los profesionales y especialistas así como la sociedad en general, podrán conocer más a fondo la realidad que rodea a las rasopatías y agilizar los procesos sanitarios.

Es muy necesario continuar materializando este tipo de iniciativas, tomar ejemplo como buenas prácticas y hacerlas extensibles a todos los puntos de la geografía española. El trabajo conjunto de todos en una misma dirección es imprescindible si queremos normalizar la imagen de las Enfermedades Poco Frecuentes y de quienes que conviven con ellas; porque las raras son las patologías, no las personas.

Es ineludible el trabajo de la Asociación de Síndrome de Noonan de Cantabria, a quien quiero reiterar mi agradecimiento en nombre de todo el colectivo al que representamos; un colectivo que suma más de tres millones de personas en nuestro país.

Un saludo.

Juan Carrión Tudela
Presidente de la Federación Española
de Enfermedades Raras (FEDER).



Síndrome de Noonan

Guía para pacientes con Síndrome de Noonan y otras Rasopatías y sus familiares

Cómo leer esta guía

Esta guía está dirigida a pacientes con RASopatías y sus familias. Pretende aportar información útil para entender los problemas que pueden surgir en la evolución de este grupo de enfermedades, y herramientas para mejorar la comunicación entre las personas con el síndrome, sus personas queridas, y los distintos médicos y demás personal sanitario implicados en su cuidado. Por ese mismo motivo puede ser de utilidad también para el personal sanitario, sea como repaso general para el especialista poco familiarizado con estos trastornos, sea como aproximación centrada en el paciente para aquel más habituado. Se ha pretendido desarrollar en un lenguaje fácil de comprender para todos, pero como toda obra divulgativa, el equilibrio entre rigor y accesibilidad es delicado: puede que a veces el texto sea difícil de entender, otras puede que caiga en simplificaciones. Los autores asumen la completa responsabilidad por estos errores. De cualquier manera, y dado que algunas cuestiones aquí tratadas son complejas, se ha intentado explicar de manera progresiva a medida que iban apareciendo en el texto. Por ese motivo la mayoría de cuestiones generales se explican en el primer capítulo, dedicado al síndrome de Noonan, y posteriormente se van incorporando explicaciones de otros conceptos en las distintas RASopatías. Nuestra recomendación por lo tanto es leerla entera, desde el principio, para que los últimos capítulos sean más fáciles de entender, a la luz de lo explicado en los primeros.

La guía está estructurada en 5 capítulos, uno por cada una de las RASopatías descritas: síndrome de Noonan, síndrome LEOPARD, síndrome cardiofaciocutáneo, síndrome de Costello y Neurofibromatosis tipo 1. En cada uno de los capítulos se repasan los problemas frecuentes y distintivos de cada una de las RASopatías, su causa genética, los datos conocidos de correlación genotipo-fenotipo, y un resumen de las recomendaciones en la atención médica de estos pacientes. Las recomendaciones en el síndrome de Noonan se explican con más detalle, y en las otras RASopatías se repasan las particularidades específicas de cada una de ellas. El objetivo de esta sección no es servir de guía para el seguimiento médico de los pacientes, sino aportar explicaciones que hagan comprensible al paciente y sus familiares las exploraciones necesarias y los especialistas que es probable que sean consultados. El texto de los distintos capítulos está salpicado de cuadros como este que explican detalles de

interés. Para terminar se incluye un listado de referencias bibliográficas comentadas para aquellos que quieran profundizar en los temas desarrollados, más enfocado al personal sanitario.

Cuadro 1: Una guía dirigida a todos y a todas

La presente guía pretende dirigirse a todos/as los/as pacientes con síndrome de Noonan y sus familiares: niños, niñas, mayores, jóvenes, altos, bajos, españoles/as, de otros países...sin embargo, la riqueza de manifestaciones, la diversidad de expresiones del síndrome y las particularidades de cada persona no pueden ser recogidas en una guía. No podríamos incluir la pluralidad de manifestaciones que pueden presentarse en una persona con una RASopatía ni aunque elaboráramos un documento de miles de páginas. Y lo más importante, en cada persona la expresión de estas enfermedades varía en función del resto de su dotación genética, el ambiente en el que se ha desarrollado desde el útero, las experiencias que ha vivido...en una palabra, de su biografía. 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.

RASopatías: trastornos relacionados con el síndrome de Noonan que afectan a la vía RAS

El síndrome de Noonan se conoce desde los años 60 del pasado siglo, pero desde que se identificó su causa genética en 2001 se ha avanzado exponencialmente en el conocimiento de los mecanismos que lo causan. De la mano de esos conocimientos se ha podido dar explicación a otros síndromes con características clínicas compartidas o solapadas como son el síndrome LEOPARD, el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Costello, la Neurofibromatosis tipo 1, y otros problemas menos frecuentes. Por su parecido clínico, este grupo de trastornos ha sido llamado en el pasado “familia de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos”.

El conocimiento de las causas genéticas de estos síndromes ha permitido demostrar que en todos ellos el sustrato común es la alteración en la regulación de una vía de señalización intracelular llamada “vía de las RAS-MAPKinasas”. Las células usan sistemas de señales moleculares encadenadas (“cascadas de señalización”)



zación”) para transmitir y amplificar las señales que les llegan desde el exterior, como los factores de crecimiento, hasta el núcleo celular. La vía de las RAS-MAPKinasas se encuentra implicada en señales que tienen que ver con la multiplicación, crecimiento y muerte celular. Pues bien, todos estos síndromes parecen tener en común un aumento de la señalización a través de esta vía, lo que parece explicar manifestaciones tan dispares de los mismos como el deterioro del crecimiento, los problemas de corazón, o la predisposición a desarrollar tumores. Basados en ese origen común, algunos autores han denominado a este grupo de enfermedades “RASopatías”. Aunque esta denominación no está exenta de limitaciones no cabe duda de que en la actualidad es la más utilizada en el ámbito médico, y la más escueta, motivo por el que la usamos en esta guía para denominar a la familia de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos.

1 SÍNDROME DE NOONAN

Cuadro 2. Síndrome, trastorno, enfermedad...

Cuando se habla de personas con problemas complejos y multifacéticos de causa genética utilizamos la palabra “síndrome”. Síndrome en realidad no significa otra cosa que una conjunción de síntomas (molestias referidas por el paciente) y signos (datos clínicos observados por un médico). Como sinónimos de la palabra “síndrome” esta guía y otros documentos usan palabras como enfermedad, trastorno, entidad...que son puramente descriptivas, y no deben resultar ofensivas para nadie. Lo importante es que hablamos de personas con síndromes, personas con trastornos, personas con enfermedades...no de síndrómicos, trastornados, o enfermos. El hecho de que ocasionalmente se utilice la palabra “paciente” es debido al contexto asistencial del que emanan estas recomendaciones, aunque entendemos que la persona con una RASopatía que acude a consultas puede y debe ser una persona activa, con autonomía y participación en la toma de decisiones, es decir, un “agente” en su contexto social, familiar y laboral.

El síndrome de Noonan es una condición de causa genética. Se debe a alteraciones en la secuencia (mutaciones) de una de las copias de un gen o alelos (aunque para cada gen recibimos dos copias –alelos– de nuestros progenitores, la alteración en solo uno de ellos origina la enfermedad). Se hereda de forma autosómica dominante, lo que significa que las personas que lo padecen lo transmiten a un 50% de su descendencia, con independencia del sexo de ambos. Se considera que su penetrancia es completa, lo que significa que prácticamente no existen portadores sanos. Sin embargo, su expresividad es variable, lo que explica que haya personas con formas muy graves del síndrome, y otras en las que ha pasado desapercibido hasta que le es diagnosticado a uno de sus hijos. Se han descrito casos familiares, en los que los pacientes

heredan el trastorno de uno de sus progenitores, y casos esporádicos o “de novo”, en los que ninguno de los progenitores padece la enfermedad.

Cuadro 3. ¿Sabías que...?. La metáfora de la biblioteca

Cuando hablamos de genes, cromosomas y mutaciones a veces cuesta entender lo que queremos expresar. Además, una cosa es entender cómo se organizan y funcionan los genes, y otra distinta cómo podemos abordar su estudio y utilizar esa información para aportar información valiosa para el paciente. A su vez, ese abordaje es cambiante metodológicamente a lo largo del tiempo, y muy dependiente de la información acumulada relativa a la población.

Para acercarnos a entender lo que es el genoma y sus alteraciones, proponemos una metáfora ilustrativa: la metáfora de la biblioteca. El genoma de una persona es el conjunto de genes de esa persona. Si el genoma de una persona fuera una biblioteca, tendríamos una biblioteca organizada en 46 “estanterías” (los 46 cromosomas, conjunto de cromosomas, ADN superenrollado y empaquetado con proteínas) de distintos tamaños. Las 46 estanterías están organizadas en 23 parejas muy similares (los cromosomas sexuales X e Y y los otros 22 pares de cromosomas; cuando hay dos X es mujer, cuando hay una X y una Y en un varón). Cada estantería tiene multitud de “libros” (los genes). Las instrucciones contenidas en cada uno de los libros se ordenan en “capítulos” y están codificadas, de forma que algunos capítulos contienen las instrucciones reales para la síntesis de proteínas (exones), y otros capítulos contienen partes de texto que la mayoría de las veces no tienen ninguna función conocida (intrones). Curiosamente, solo el 3% de los capítulos contiene instrucciones para la síntesis de proteínas (a día de hoy desconocemos la función de buena parte del 97% de la secuencia genética, que ingenuamente ha sido denominado ADN “basura”, y que entre otras cosas contiene “interruptores” que permiten el inicio de la lectura de los exones). El “idioma” en el que vienen escritos los libros es el código genético, que es una sucesión de letras (A, T, C y G). En ese código, cada combinación de tres letras (tripletes llamados codones) se corresponde con un aminoácido (los aminoácidos son los ladrillos de las proteínas; por ejemplo los codones GAU y GAC se traducen como el aminoácido Aspartato).

Cuando se realiza un cariotipo se hace una foto de la biblioteca entera desde lo alto: esto nos permite ver si falta alguna estantería entera o una parte grande de ella. Sin embargo, en esa foto (el cariotipo) no podremos ver si falta un libro, un capítulo de un libro, ni mucho menos si una de las letras de uno de los capítulos de uno de los libros está mal escrita. El cariotipo nos permite ver si hay 3 copias de la estantería 21 (3 cromosomas 21 en el cariotipo, como en el síndrome de Down) o si hay dos cromosomas X o un X y un Y. Cuando amplificamos y secuenciamos un gen obtenemos el “texto” de varios capítulos de un libro, de forma que podemos ver si una de las letras de uno de los capítulos de uno de los libros está mal escrito (como ocurre en las mutaciones “missense” causantes de la mayoría de casos de síndrome de Noonan –ver cuadro 10). Otros estudios nos permiten averiguar si nos falta un libro entero o casi entero de una de las estanterías (como en las deleciones amplias del gen NF1 causantes de la Neurofibromatosis tipo 1).

La frecuencia real del síndrome de Noonan es desconocida, aunque se estima que se encuentra entre los 1:1000 y 1:2500 recién nacidos vivos. Esto significa que el síndrome de Noonan sería algo menos frecuente que el síndrome de Down, pero tanto o más frecuente que el síndrome de Turner (un trastorno parecido al síndrome de Noonan y exclusivo de mujeres en el que también aparecen malformaciones faciales características, cardiopatía congénita y talla baja, debido a la carencia total o parcial de uno de los cromosomas X). Se considera que el síndrome de Noonan es la segunda causa sindrómica más frecuente de cardiopatía congénita (solo por detrás del síndrome de Down), y la primera causa no cromosómica (ya que el síndrome de Down se debe a la existencia de un cromosoma 21 extra mientras que en el síndrome de Noonan el número de cromosomas es normal).

El síndrome de Noonan fue originalmente descrito por la doctora Jacqueline Noonan en 1962, en una presentación para un congreso de una sociedad científica pediátrica americana. Esta cardióloga describió una serie de pacientes con rasgos comunes que incluían una cara característica, talla baja, y una cardiopatía congénita particularmente frecuente: la estenosis pulmonar. En su estudio, la doctora descartó que las pacientes mujeres de la serie tuvieran un síndrome de Turner, haciéndoles un estudio que demostraba que tenían dos cromosomas X. Hasta entonces, se había hablado del “Turner de los varones” para identificar a los varones con síndrome de Noonan; desde aquella descripción se supo que algunas de las mujeres que habían sido etiquetadas de síndrome de Turner tenían en realidad un síndrome de Noonan, dado que tenían un cariotipo normal, y de hecho tenían características propias del síndrome de Noonan.

Tras aquella descripción original, algunos autores empezaron a usar la denominación de síndrome de Noonan en honor a la doctora que lo había descrito, a lo que ella, de natural humilde, se resistió durante años. Finalmente, en 1972 la doctora cedió ante la presión del resto de compañeros, y aceptando la popularidad del término habló del “síndrome de Noonan” por primera vez en un capítulo de un libro de cardiología.

Cuadro 4. ¿Sabías que...? Un poco de historia

Aunque la primera descripción “oficial” de pacientes con síndrome de Noonan corresponde a la Dra Noonan en 1962, existen descripciones en artículos médicos desde 1882. Antes de que se descubriera la causa del síndrome de Turner en 1959 se describieron personas con manifestaciones comunes a ambos síndromes como si tuvieran el mismo trastorno. Y en 1943 un investigador diagnosticó de “Turner de los varones” a aquellos pacientes varones con síndrome de Noonan, una confusión que aún hoy confunde a algunos médicos y pacientes. La realidad es que el síndrome de Turner es un problema debido a la falta de un cromosoma X exclusivo de mujeres y que suele cursar con problemas

de desarrollo sexual, mientras que en el síndrome de Noonan los cromosomas sexuales son normales, la frecuencia es igual en hombres y en mujeres, y los problemas de desarrollo sexual son excepcionales.

1.1. Problemas frecuentes en el síndrome de Noonan

Las manifestaciones características del síndrome de Noonan incluyen problemas de crecimiento, problemas de corazón (cardiopatía congénita), malformaciones faciales que confieren un aspecto facial característico y los testículos no descendidos o criptorquidia en los varones, entre otras menos frecuentes.

Cara típica:

Los pacientes con síndrome de Noonan presentan un patrón de malformaciones menores craneofaciales que configuran un aspecto facial característico, una “cara típica” del paciente con síndrome de Noonan. Como otras manifestaciones del síndrome su gravedad es variable. Algunas veces la cara no es tan típica, y en su aspecto influyen factores como la edad, el origen étnico racial, y por supuesto los rasgos de los progenitores. Esto hace que identificar estos rasgos faciales sea un reto para los clínicos, y que a veces solo un experto entrenado sea capaz de apreciarlos en un determinado paciente. Algunos de los rasgos faciales observados en pacientes con síndrome de Noonan son:

- Hipertelorismo (ojos separados).
- Ptosis palpebral (párpados caídos).
- Oblicuidad palpebral descendente (inclinación del plano de los ojos hacia abajo).
- Epicanto (pliegues en el canto interno del ojo).
- Orejas de inserción baja, antevertidas (de soplillo), rotadas hacia detrás.
- Frente prominente.
- Micrognatia (barbilla pequeña).
- Hélix (pliegue externo de la oreja) grueso.
- Nariz corta, raíz nasal ancha y deprimida, narinas evertidas (orificios de la nariz hacia fuera, “de cerdito”).
- Implantación posterior baja del cabello, que llega hasta la nuca.
- Pterygium colli (cuello ancho, incluso pliegues que van desde debajo de las orejas a los hombros o “cuello alado”).

Cuadro 5. Inclinación palpebral “antimongoloide”

La inclinación de las hendiduras palpebrales hacia arriba, al contrario que en el caso del síndrome de Noonan, es típica del síndrome de Down. Desde su descripción original en 1886 por John Langdon Haydon Down, a los pacientes con síndrome de Down se les llamaba “mongólicos”, por su parecido físico con algunos grupos nómadas del centro de Mongolia, que radicaba precisamente en

esa inclinación de los párpados (llamada así “mongoloide”). Los pacientes con síndrome de Noonan tienen inclinación de las hendiduras palpebrales hacia abajo, u “oblicuidad palpebral descendente”, de ahí que durante años se dijera que tenían inclinación palpebral “antimongoloide”. El doctor Down creía además que las personas con síndrome de Down debían sus características a una “involución” del desarrollo evolutivo a estados más “primitivos”, aunque murió sin conocer la causa del síndrome. Hoy sabemos que ni las personas con síndrome de Down ni las personas de Mongolia (ni de ningún otro grupo étnico o raza) corresponden a un estado evolutivo más primitivo, y las denominaciones “mongólico”, “mongoloide”, (y por supuesto “antimongoloide”) no tienen cabida por inexactas, incluso aunque no resulten ofensivas a todo el mundo.

Los pacientes con síndrome de Noonan suelen tener varios de estos rasgos, y esa combinación es la que otorga el aspecto facial característico o “cara típica”. Sin embargo, no todos los pacientes tienen todos los rasgos, ni aquellas personas que tienen de forma aislada algunas de estas anomalías tienen el síndrome.

Cuadro 6. El significado de las “anomalías” menores

Se considera una anomalía “menor” la presencia de un rasgo físico infrecuente que no constituye un problema médico serio ni tiene consecuencias graves cosméticas para el que lo tiene. Ejemplos de anomalías menores son muchos de los rasgos físicos observados en el síndrome de Noonan, cuando se consideran de manera aislada. La presencia en una persona de un pliegue de epicanto, sin que estén presentes otras anomalías menores no debe preocupar. Muchas de estas anomalías son rasgos comunes en una familia que en ninguno de los miembros de la misma se asocian a problemas serios. Se ha visto que las anomalías menores están presentes en cerca de un 14% de los recién nacidos, y que en estos los defectos mayores (aquellos que requieren tratamiento médico o quirúrgico) no son más frecuentes que en la población general.

Sin embargo, la presencia de dos anomalías menores es menos común (0,8% de los recién nacidos) y en este grupo de personas se identifican defectos mayores con una frecuencia 5 veces mayor. Por último, aquellos con tres anomalías menores son solo un 0,5% de los recién nacidos, y en este subgrupo se ha visto una incidencia de defectos mayores de entre el 20 y el 90%, muchos de los cuales están ocultos.

Por este motivo, la presencia de una anomalía menor aislada no requiere estudio, mientras que está indicado ante la presencia de tres o más.

Problemas de crecimiento:

Las personas con síndrome de Noonan suelen tener un peso y longitud norma-

les al nacer, y es frecuente que durante los dos primeros años de vida tengan dificultad para ganar peso debido entre otros factores a los problemas de alimentación. A partir de los dos años es característico que estos niños crezcan en percentiles bajos de talla y peso. También es frecuente que los niños con síndrome de Noonan tengan un inicio puberal tardío. Mientras que la media de edad de inicio puberal en niñas sanas es de 10 años, y de 11 en los varones, la mayoría de niños con síndrome de Noonan empiezan la pubertad unos dos años más tarde. En cuanto al crecimiento puberal, suele ser pobre en centímetros y muy prolongado, de forma que en estos niños muchas veces no se aprecia un “estirón”. Es también característico que el crecimiento se prolongue más allá de los 18 años en los varones y los 16 años en las chicas, habiéndose descrito casos de varones con síndrome de Noonan que siguen creciendo pasados los 20 años.

Las personas con síndrome de Noonan tienen talla baja como una de sus manifestaciones, sin embargo no es habitual que sea una talla extremadamente baja, ni es una característica presente en todas las personas con síndrome de Noonan. Por ejemplo, se considera que la talla baja está presente en un 50-70% de los adultos con síndrome de Noonan, y algunas de las personas con síndrome de Noonan tienen un crecimiento normal durante su vida.

Se ha visto que la talla de las personas con síndrome de Noonan puede variar dependiendo del gen responsable (ver apartado de correlación genotipo-fenotipo). Pero no hay que olvidar que la talla y el crecimiento en general son características complejas y multifactoriales, en las que además del síndrome de Noonan influyen toda una serie de factores de origen genético (como las tallas y el desarrollo puberal de sus progenitores y de sus familiares...) y ambiental (tamaño al nacer, factores nutricionales...).

Cuadro 7. ¿Sabías que...? Edad ósea

Cuando se vigila el crecimiento de un niño, es de vital importancia conocer el ritmo de maduración sexual, conocer la edad “biológica” del niño, que no siempre coincide con la edad “cronológica”, como ocurre en los niños que se desarrollan muy pronto o muy tarde. Hasta que comienza el desarrollo sexual del niño (de media a los 11 años en los varones y a los 10 en las mujeres) una prueba orientativa es la “edad ósea”; una radiografía de la mano y la muñeca que se compara con un atlas de fotografías de todas las edades. Inicialmente los huesos de los niños son como cartílagos pendientes de calcificarse (“endurecerse” por la acumulación de calcio). A medida que los niños se desarrollan los huesos se van calcificando, y la comparación de la radiografía del paciente con las del atlas permite establecer la edad biológica del mismo.

En los niños con síndrome de Noonan es habitual que la edad ósea tenga un retraso de 2 años respecto de la edad cronológica, y como se ha comentado el crecimiento tardío es la norma. Este retraso permite esperar que el niño alcance finalmente una talla algo mayor de lo que puede parecer durante su infancia.

Problemas de alimentación:

Es frecuente que los niños con síndrome de Noonan muestren dificultades para la alimentación en los primeros años de vida en forma de vómitos repetidos, dificultad para las tomas, escasa succión, o rechazo de determinados alimentos. También son comunes la dificultad para la masticación y la aversión a sabores concretos. La mayoría de estos problemas se resuelven espontáneamente a partir de los 2 años de vida hasta desaparecer por completo a los 4-5 años, aunque en algunos casos pueden requerir el uso de nutrición por sonda nasogástrica (un tubo de plástico que se introduce por la nariz y se deja alojado en el estómago) o incluso gastrostomía (un acceso directo al estómago desde la pared del abdomen adyacente donde se deja un “botón” que se abre cuando se quiere introducir el alimento). En otras ocasiones el apoyo de un logopeda puede ser de utilidad, ya que los grupos de músculos que se emplean en la articulación del habla son los mismos que los que se emplean en el proceso de la alimentación.

Problemas de corazón:

Una de las características más frecuentes del síndrome de Noonan (presente en más del 80%) es la presencia de anomalías del corazón desde el nacimiento (cardiopatía congénita). Las mutaciones que originan el síndrome de Noonan parecen afectar al desarrollo normal del corazón, condicionando la aparición de problemas en sus válvulas, los tabiques que separan sus cámaras (defectos septales), o el grosor y función de su pared muscular, entre otros problemas. De nuevo la cardiopatía congénita no está presente en todos los pacientes con síndrome de Noonan, y cuando aparece su gravedad es muy variable: desde trastornos leves que pasan desapercibidos hasta que se hacen pruebas específicas, hasta cardiopatías graves que comprometen la vida del paciente y requieren intervenciones quirúrgicas en los primeros días de vida. Las más frecuentes son la estenosis pulmonar valvular y la miocardiopatía hipertrófica, seguidas de los defectos septales, las anomalías de la válvula mitral, y otros defectos menos frecuentes.

Cuadro 8. ¿Sabías que...? Soplo, ECG, ecocardiografía, cateterismo, cirugía...

Un soplo es un ruido detectado por el médico al escuchar los latidos del corazón con el fonendoscopio (auscultación, “echar las gomas”). El soplo puede significar que hay un trastorno en el corazón, aunque a veces aparece como consecuencia de un aumento de la velocidad del flujo sanguíneo (como durante la fiebre), y otras veces no se asocia a ningún tipo de alteración del corazón tras un estudio completo con electrocardiograma y ecocardiograma (soplo funcional).

Un electrocardiograma (ECG) es un trazado en un papel que se obtiene al poner unos electrodos en distintas partes del tórax de una persona y recoger los impulsos eléctricos correspondientes a los distintos movimientos de diferentes

partes del corazón. Esto permite obtener conclusiones acerca del tamaño de algunas cámaras del corazón, la presencia de daño en alguna parte del músculo cardíaco por falta de oxígeno (como en las anginas de pecho y los infartos), y particularmente estudiar las características del ritmo del latido y la conducción del impulso eléctrico a través del corazón. Como otras pruebas en medicina, una alteración en la prueba no siempre significa que haya una alteración en el órgano que se evalúa. La interpretación del ECG, en particular en niños, es una tarea compleja y representa un reto incluso para médicos expertos.

La ecocardiografía o ecocardiograma es una ecografía del corazón que permite ver el tamaño y funcionalidad de las cámaras, el grosor de la pared muscular, la forma y eficacia de las válvulas del corazón, mediante cortes bidimensionales obtenidos por ultrasonidos al aplicar una sonda la mayoría de las veces sobre la superficie del tórax.

El cateterismo cardíaco es un procedimiento invasivo que consiste en introducir un tubo por una vena o arteria (generalmente en la ingle) y avanzar hasta el corazón, lo que permite estudiar al detalle la funcionalidad cardíaca y también realizar tratamientos (por ejemplo hinchar un balón y dilatar así un espacio estrecho, como ocurre en la estenosis pulmonar valvular).

En la cirugía cardíaca para acceder al interior de la caja torácica a menudo es necesario abrir el tórax cortando por el centro el esternón (esternotomía media). Para poder ver las válvulas, corregir estrecheces o deformidades de las mismas, o arreglar defectos en las paredes que separan aurículas y ventrículos entre sí, es preciso abrir el corazón, para lo que este no puede ser quien propulse la sangre en el organismo, que de otra manera se perdería a través del corte durante la cirugía. Para ello durante la cirugía se saca la sangre por un vaso sanguíneo, se mete en una máquina con una bomba, y se vuelve a introducir en el cuerpo por otro vaso sanguíneo, saltándose el corazón (circulación extracorpórea).

La estenosis pulmonar valvular es la cardiopatía congénita más frecuente en los pacientes con síndrome de Noonan. El término estenosis hace referencia a un estrechamiento, en este caso de la válvula pulmonar, que regula la salida de la sangre desde el ventrículo derecho del corazón hacia los pulmones. Hasta en un 30% de los casos la válvula es también displásica, lo que significa que tiene una forma anómala.

La miocardiopatía hipertrófica es el segundo trastorno más frecuente en los pacientes con síndrome de Noonan. Se trata de un engrosamiento anómalo de la pared muscular del corazón, que puede repercutir en su función de bombeo, o condicionar la aparición de trastornos en el ritmo cardíaco ("arritmias"). Este problema de corazón se trata con más detalle en el capítulo dedicado al síndrome LEOPARD.

Los defectos septales pueden ser asintomáticos y manifestarse como un soplo a la auscultación. Hacen referencia a defectos en las paredes que separan las dos aurículas (defecto del septo interauricular o comunicación interauricular o

CIA) o los dos ventrículos (defecto del septo interventricular o comunicación interventricular o CIV) del corazón. Algunos tienen tendencia al cierre espontáneo con el paso del tiempo. Sin embargo, en ocasiones producen problemas en los flujos y presiones de las distintas cámaras del corazón, y precisan corrección por cateterismo o cirugía.

Criptorquidia o maldescenso testicular:

La criptorquidia o maldescenso testicular hace referencia a la ausencia de uno o de los dos testículos en la bolsa escrotal (cripto=oculto; orquis=testículos). Se trata de un problema frecuente en los varones con síndrome de Noonan (cerca de un 70-80%), aunque también es un trastorno frecuente en la población general (3% de los recién nacidos a término, 0,5-1% al año de vida). Durante la infancia, los testículos pueden encontrarse en el canal inguinal a la exploración pero si se traccionan a la base del escroto y permanecen en él, se considera que son “testículos en ascensor”, que por lo tanto no deben operarse. Los varones con “testículos en ascensor” deben ser explorados anualmente para comprobar que el testículo sigue pudiendo ser descendido a escroto.

En la población general padecer criptorquidia en la infancia se asocia a veces a infertilidad posterior; uno de los factores implicados es que la producción de espermatozoides necesita una temperatura menor que la del cuerpo, lo que se consigue al estar los testículos alojados fuera del abdomen. En los varones adultos con síndrome de Noonan es algo más frecuente la infertilidad que en la población general, lo que no siempre está asociado al antecedente de criptorquidia.

Problemas linfáticos:

El sistema linfático es un tipo de circulación paralela a la circulación sanguínea por la que el cuerpo transporta la linfa, un líquido resultante del filtrado de los líquidos que “transpiran” los vasos sanguíneos y quedan en el espacio entre los tejidos (espacio intersticial). Los problemas del sistema linfático pueden condicionar que la linfa no se filtre de ese espacio y quede acumulada, produciendo una hinchazón llamada edema (acúmulo de líquido entre los tejidos del cuerpo), o en este caso, “linfedema”. Este acúmulo se manifiesta a veces en los recién nacidos o lactantes como hinchazón del dorso de los pies y las manos, y de forma excepcional en personas más mayores como edema en las extremidades. El acúmulo de linfa en el espacio entre el pulmón y la pleura se denomina quilotorax, y puede ocurrir en niños con síndrome de Noonan de forma espontánea, o como consecuencia de intervenciones quirúrgicas para corregir problemas cardíacos o deformidades del tórax

Cuadro 9. ¿Sabías que...? Las manifestaciones clínicas del síndrome de Noonan empiezan en el útero: el edema fetal

Durante la vida intrauterina se pueden presentar grados variables de edema fetal o incluso edema generalizado (“hidrops fetalis”). Durante el desarrollo fe-

tal, la formación del sistema linfático comienza por la formación de 5 “sacos” linfáticos. La obstrucción de alguno de ellos puede condicionar la aparición de una masa quística en el cuello en las ecografías prenatales que se llama “higroma quístico”. Cuando la hinchazón no es tan marcada, el acúmulo de linfa en el cuello se manifiesta como un aumento del pliegue nuchal respecto a las medidas habituales de este pliegue. Este aumento puede detectarse en las ecografías fetales que se hacen a la embarazada, y ocasionalmente indican la realización de pruebas para descartar problemas de salud en el feto. Esta hinchazón puede desaparecer posteriormente y dar lugar a un exceso de piel en la zona de la nuca y a cuello alado o “pterygium colli” en el niño. Otras manifestaciones debidas a la interrupción del desarrollo normal de los órganos por el edema fetal son la criptorquidia o falta de descenso testicular, el tórax ancho con aumento de la distancia entre los pezones, las orejas de implantación baja y rotadas hacia detrás, el hipertelorismo y la oblicuidad descendente de las hendiduras de los párpados. La causa del parecido entre las niñas con síndrome de Turner y las personas con síndrome de Noonan radica en que también en el síndrome de Turner es frecuente el edema fetal.

Problemas renales:

Los problemas renales no son una característica distintiva del síndrome de Noonan, sin embargo se diagnostican con más frecuencia que en la población general. Se han descrito casos de ectasia piélica (dilatación de unos “embudos” que recogen la orina producida en los riñones y se juntan en los uréteres, los “cálices renales”), hidronefrosis (dilatación franca de los cálices renales y los uréteres), asociados frecuentemente a reflujo vesiculoureteral (flujo anómalo hacia arriba de la orina desde la vejiga a los uréteres por un fallo de la acción de la válvula de la unión entre uréteres –ureteral- y vejiga -vesículo). En general, se trata de problemas leves que no precisan tratamiento.

Problemas hematológicos (de la sangre):

En las personas con síndrome de Noonan no son infrecuentes los problemas de coagulación, entre otros el déficit de algunos factores de coagulación de la sangre. Estos problemas conducen a una dificultad para frenar el sangrado producido por heridas, y predisponen a la aparición de moratones (hematomas) con facilidad. Es frecuente también que las personas con síndrome de Noonan tengan tendencia al sangrado o a la aparición de hematomas sin que se identifique ninguna alteración en los estudios de coagulación. Esta tendencia al sangrado debe ser conocida por los médicos que se hacen cargo del paciente ante una eventual intervención quirúrgica. También **es conveniente informar de esta particularidad a los dentistas que los traten, así como explicar a los cuidadores (maestros, monitores...) la facilidad de estos niños/as para desarrollar hematomas tras mínimos traumatismos para que no se alarmen.**

Cáncer:

Las personas con síndrome de Noonan tienen un riesgo aumentado de desarrollar cánceres hematológicos (leucemias) y tumores sólidos (neuroblastoma,

gliomas de bajo grado, rhabdomiomas) que se estima en el triple del riesgo de la población general (8 veces la frecuencia de cáncer infantil). Dado que el riesgo de la población general es bajo, el triple de ese riesgo sigue siendo bajo, y en general no se considera al síndrome de Noonan un síndrome con particular predisposición al cáncer como pueda ser la rasopatía síndrome de Costello u otros síndromes con predisposición al cáncer no relacionados con la vía RAS-MAPK como el síndrome de Beckwith-Wideman. Por ello, no existe un protocolo específico de seguimiento para la detección precoz del cáncer en pacientes con síndrome de Noonan. Algunos autores han observado que existe un pico de incidencia en la etapa infantil, y que de forma general el riesgo estimado de desarrollar cáncer antes de los 20 años se situaría en el 4%, aunque son necesarios estudios controlados y a largo plazo para comprobar si estos números son correctos.

Existe un tipo de leucemia muy infrecuente llamado “leucemia mielomonocítica juvenil” que habitualmente tiene mal pronóstico en la población general. En los pacientes con síndrome de Noonan se han diagnosticado con frecuencia alteraciones de las células de la sangre que recuerdan a la leucemia mielomonocítica juvenil pero que tienen un curso mucho más leve y tendencia a la resolución espontánea. Para muchos autores este trastorno no es un cáncer hematológico por su carácter benigno y tendencia a la curación. Sin embargo, otros estudios han recogido casos de niños pequeños con esta leucemia y un desenlace fatal, por lo que este es un asunto delicado que requiere una atención cuidadosa.

Problemas visuales y de audición:

Los problemas visuales son frecuentes en el síndrome de Noonan, aunque se trata de alteraciones comunes en las personas sin rasopatías, y que por lo tanto no contribuyen a facilitar el diagnóstico en estas personas pero deben considerarse en el seguimiento. Las más frecuentes son la miopía, el astigmatismo y el estrabismo.

También son frecuentes los problemas de audición secundarios a otitis medias (infección del oído medio) de repetición, lo que obliga a un manejo enérgico y decidido de los episodios de infecciones del oído para prevenir la posterior pérdida de audición. También se han descrito, aunque menos frecuentemente, casos de sordera secundaria a problemas del oído interno.

Problemas neurológicos y del desarrollo:

En el síndrome de Noonan no son frecuentes los problemas neurológicos como la epilepsia o las malformaciones cerebrales o cerebelosas, aunque se han descrito en algunos casos. Los niños con síndrome de Noonan pueden presentar retraso psicomotor, lo que significa que presentan una adquisición tardía de los “hitos del desarrollo” (la media de edad a la que empiezan a sentarse son los 10 meses frente a los 6 de la población general, y la media de edad a la que empiezan la marcha sin apoyo son los 21 meses, frente a los 12-18 de la pobla-

ción general). Este retraso se debe principalmente a hipotonía o tono muscular bajo (el tono muscular es la contracción parcial y continua de los músculos cuando están en reposo; un tono muscular bajo ocasiona una flacidez constante del cuerpo parecida a la que tenemos cuando estamos dormidos). De hecho, la discapacidad intelectual no es un rasgo común en las personas con síndrome de Noonan, la mayoría de las cuáles tienen una inteligencia normal. Se ha descrito una cierta torpeza en los movimientos y cierta terquedad de carácter como rasgos frecuentes en los adultos con síndrome de Noonan. Asimismo, algunos investigadores han encontrado que sus pacientes con síndrome de Noonan muestran una dificultad para reconocer y expresar sus emociones, un rasgo del carácter que se ha denominado “alexitimia”.

A pesar de estas consideraciones, **la mayoría de los especialistas con experiencia en la atención de personas con síndrome de Noonan considera que estos niños pueden ser criados y educados por sus padres sin necesidad de ninguna intervención externa especial**, como lo demuestra el hecho de que solo un 10% de ellos precisa educación especial.

Problemas de la boca y los dientes (“orodentales”):

Algunos niños con síndrome de Noonan presentan aparición tardía de los dientes, dentición anómala (escaso esmalte en los dientes, erupción anormal de las piezas dentales, caída precoz de la dentición temporal o “de leche”), maloclusión dental (mal alineamiento de los dientes que ocasiona un mal encaje entre los dientes superiores e inferiores). Por todo ello es conveniente una adecuada higiene dental y acudir a revisiones periódicas con el dentista. Este debe saber en todo momento si el paciente tiene algún problema de corazón, ya que podría necesitar un tratamiento preventivo con antibiótico antes de cualquier intervención, y si tiene algún problema de coagulación, dado el riesgo de sangrado comentado previamente.

Problemas de los músculos y huesos (“musculoesqueléticos”):

Algunas personas con síndrome de Noonan tienen anomalías en el tórax, como el pecho escavado (“pectus excavatum”) como consecuencia de un esternón (el hueso central del tórax donde se unen las costillas) hundido. También pueden tener el esternón prominente, en una deformidad de la caja torácica que se llama “pectus carinatum”. Muchas personas con síndrome de Noonan tienen un tórax amplio, con separación marcada entre los pezones, en analogía a la separación entre los ojos, y que como hemos visto es consecuencia del edema fetal. Otras alteraciones musculoesqueléticas incluyen el “cubitus valgus” (una angulación del codo mayor de la habitual) y el mencionado cuello alado o “pterygium colli”. La mayoría de estos problemas solo tienen repercusión estética y no precisan ningún tratamiento. Un problema musculoesquelético común en la población general y en las personas con síndrome de Noonan es la escoliosis, que sí puede precisar tratamiento si la deformidad es muy marcada o progresiva.

1.2. Causa genética

Historia

Aunque las primeras descripciones de pacientes con síndrome de Noonan probablemente datan de finales del siglo XIX, y desde la década de los 60 del siglo pasado se acuñó una descripción coherente de lo que es el síndrome de Noonan, hasta 2001 no se conocía la causa genética del síndrome. Diez años antes de esa fecha algunos investigadores habían conseguido descartar que los pacientes con síndrome de Noonan tuvieran mutaciones en el gen NF1, (el gen implicado en la Neurofibromatosis tipo 1, una RASopatía con algunos rasgos comunes al síndrome de Noonan). En 1994, otros investigadores habían estudiado a familias muy extensas con varios miembros con síndrome de Noonan, y mediante estudios complejos habían llegado a la conclusión de que el gen implicado en el síndrome de Noonan en esas familias tenía que estar en el brazo largo del cromosoma 12. Finalmente, en 2001 se identificó el gen PTPN11 como responsable del síndrome de Noonan en una proporción importante de pacientes, que actualmente se considera cercana al 50% del total. Dado que PTPN11 es el gen que contiene la información para la síntesis de la proteína SHP2, y SHP2 se encuentra implicada en la vía RAS-MAPKinasa, este hallazgo dio pie a la búsqueda de otros genes implicados en el 50% de pacientes con síndrome de Noonan para los que aún no había gen responsable. De esa forma fueron llegando los descubrimientos de otros genes implicados en el síndrome de Noonan que ahora conocemos: KRAS, SOS1, RAF1, BRAF, MAP2K1, SHOC2, NRAS, CBL, y RIT1. Y aún más recientemente se ha informado de pacientes aislados en los que se han encontrado mutaciones en otros genes como RAS2A2 o SOS2.

A día de hoy, y con el descubrimiento de todos estos genes, se consigue identificar la causa de cerca de un 75-80% de los pacientes con síndrome de Noonan. La lista de genes nunca está del todo actualizada, porque cada año se identifica una nueva persona con síndrome de Noonan y mutaciones, no descritas hasta el momento, en otro gen. Sin embargo, algunos investigadores creen poco probable que se llegue a identificar otro gen que sea responsable de la mayoría de ese 20-25% restante; más bien parece que en estas personas con síndrome de Noonan sin causa aclarada podrían estar implicados una multitud de genes diferentes, cada uno de los cuales se identifique finalmente en muy pocos pacientes (menos del 1% de los casos) o incluso únicamente en pacientes aislados.

No se debe olvidar que todavía hoy **el diagnóstico de síndrome de Noonan es un diagnóstico clínico: esto quiere decir que el diagnóstico no lo da el estudio genético, sino la valoración por un médico experto.** Dado que cerca de un 20-25% de personas con síndrome de Noonan no tienen causa genética identificada, **el estudio genético no puede descartar que una persona tenga el síndrome de Noonan, solo puede confirmarlo.**

Criterios Mayores	Criterios Menores
1. Cara típica 2. Estenosis pulmonar 3. Talla $<P_3$ 4. Pectum carinatum/excavatum 5. Pariente de primer grado afectad@ 6. Tener todos los siguientes: • Retraso mental • Criptorquidia • Displasia linfática	Cara sugestiva Otros defectos cardiacos $<P_{10}$ Tórax ancho Pariente primer grado sugestivo Uno de ellos
Diagnóstico definitivo. Si cumple:	
- 2 criterios mayores o - 1 criterio mayor + 2 criterios menores - o 3 criterios menores	

Entonces, ¿qué sentido tiene hacer el estudio genético? Las principales ventajas de realizar el estudio genético en un paciente con síndrome de Noonan son:

- *Confirmar el diagnóstico en casos límite o dudosos, siendo consciente de que un estudio negativo no descarta el diagnóstico.*

En algunos casos el diagnóstico es muy difícil incluso para el médico experto (casos en los que solo se cumplen algunos signos, niños menores de 1 año). Algunos autores proponen estudiar genéticamente a estos pacientes porque la confirmación permitiría aclarar el diagnóstico y supondría un cambio en el tratamiento del paciente. Sin embargo, en los casos poco seleccionados la probabilidad de encontrar mutaciones baja considerablemente, y aunque el estudio sea negativo, como hemos comentado, esto no permite descartar el diagnóstico.

Estos mismos autores son de la opinión de que confirmar genéticamente el diagnóstico en pacientes con un síndrome de Noonan claro no aporta información y no debería hacerse.

- *Facilitar el consejo genético en el caso de que los progenitores de la persona afecta tengan deseo de tener descendencia.*

Cuando se diagnostica un niño con síndrome de Noonan, sus progenitores pueden tener el deseo de tener más hijos, y querer saber la probabilidad de que tengan también el síndrome de Noonan. Para responder a esa pregunta hay que aclarar si la mutación causante del síndrome de Noonan ha aparecido “de novo” en el paciente, o si lo ha heredado de su padre o de su madre. La valoración clínica de los progenitores puede descartar razonablemente que pa-

dezcán un síndrome de Noonan, y concluir así que sus futuros hijos no lo tendrán. Sin embargo, las manifestaciones clínicas del síndrome de Noonan tienden a mejorar con la edad, de manera que aparentemente no tenga síndrome de Noonan ninguno de ellos, y resulte que sí lo tiene uno de ellos. En este caso, **si el estudio del paciente identifica una mutación**, el estudio de esa misma mutación en los progenitores sí permite descartar que tengan el síndrome de Noonan, y que sus futuros hijos lo puedan padecer. Si uno de ellos lo padeciera también, el riesgo de que sus futuros hijos lo padezcan sería de un 50%.

- Posibilitar el diagnóstico prenatal (antes del nacimiento) en fetos con o sin malformaciones, hijos o hermanos de personas con síndrome de Noonan.

Conociendo la mutación responsable del síndrome de Noonan en el paciente “índice” (el primer paciente que acude a consulta para estudio), se puede igualmente descartar o confirmar que la padezcan los futuros hijos de esta persona, antes de que nazcan, mientras están desarrollándose en el útero. Para ello se obtienen células del feto por biopsia de las vellosidades coriales (entre la 8ª y la 12ª semanas, o segundo-tercer mes de embarazo) o por amniocentesis (entre la 12ª y la 14ª semanas, o tercer-cuarto mes de embarazo) y se analiza la mutación ya conocida, para descartarla o confirmarla.

- Ayudar en el diagnóstico diferencial.

Las distintas RASopatías tienen manifestaciones muy parecidas; se dice que sus manifestaciones clínicas “se solapan”, dado que una misma manifestación (por ejemplo la miocardiopatía hipertrófica) puede estar presente en cualquiera de las RASopatías. Algunos investigadores recomiendan utilizar el estudio genético para diferenciar entre las distintas RASopatías, sobre todo cuando los pacientes con demasiado pequeños para evaluar algunas de las manifestaciones (por debajo del año de vida es difícil saber si el crecimiento está alterado o no, las alteraciones cutáneas aún no se habrán presentado, etc.).

- Programar tratamiento e informar del pronóstico basándose en las manifestaciones esperables en casos con esa mutación en concreto: la correlación genotipo-fenotipo.

Es sabido que algunas características del síndrome de Noonan son más o menos frecuentes cuando la mutación responsable se encuentra en un gen determinado. Por ejemplo, la mayoría de pacientes con síndrome de Noonan por mutación en RAF1 tienen miocardiopatía hipertrófica. Si el paciente no tiene esa cardiopatía congénita cuando es diagnosticado, el resultado del estudio orienta las exploraciones futuras, dando protagonismo a un seguimiento más estrecho por parte del cardiólogo. Sin embargo, y como veremos a continuación, esa correlación no es tan fuerte como para dar información pronóstica sólida.

Cuadro 10. Mutaciones, cambios, polimorfismos, una letra, 3, p., c., ...¿qué es todo esto?

Las mutaciones descritas en las RASopatías son cambios muy sutiles. Si recordamos la metáfora de la biblioteca planteada en el cuadro 3, la mayoría de las mutaciones descritas en las RASopatías son del tipo de la sustitución de una letra por otra (una C por una G, por ejemplo) en un capítulo de un libro de una estantería. A esto llamamos mutaciones “missense” (o con cambio de sentido, o con sentido erróneo o contrasentido). Es importante saber que estos cambios de letra (mutaciones puntuales) son frecuentes y solo un pequeño porcentaje causa directamente enfermedad. La gran mayoría son variantes sin impacto en las funciones de la célula, otras son variantes sin trascendencia directa pero que originan variabilidad funcional. De manera coloquial, aunque inexacta, decimos que una mutación es un cambio en la secuencia genética (variante) que origina enfermedad. En contraste, un polimorfismo es un cambio en la secuencia genética que no origina por sí mismo una enfermedad. Recordemos que el texto de los libros son instrucciones para construir proteínas; el cambio en una letra provocará un cambio en el aminoácido para el que codifica el triplete en el que se encuentra, siguiendo el código genético. La secuencia genética codificada de C, G, A y T se suele escribir precedida de la letra c, y en estas mutaciones se escribe el número de su posición en la secuencia, la letra original, y la letra que le sustituye (por ejemplo, en el cambio c.922A>G en PTPN11, se sustituye una Adenosina por una Guanosina en la posición 922). La secuencia de aminoácidos en la proteína correspondiente, más popular entre los clínicos, se escribe precedida de la letra p, y en estas mutaciones se escribe el aminoácido original, el número de su posición en la proteína, y el aminoácido que le sustituye (por ejemplo, la mutación más frecuente de PTPN11 en el síndrome de Noonan, p.Asn308Asp). A veces se escribe el símbolo de 3 letras del aminoácido, a veces el de una sola (Asparagina=Asn=N, Aspartato=Asp=D, y se puede escribir p.Asn308Asp, o p.N308D).

1.3. Correlación genotipo-fenotipo (mutación-síntomas)

Es conocida la expresión “FENOTIPO=GENOTIPO+AMBIENTE”. Esta definición viene a expresar que el fenotipo (las manifestaciones observables en un organismo vivo) es resultado de la interacción entre su genotipo (el conjunto de genes que posee, que como hemos visto son las “instrucciones” codificadas para el desarrollo de dicho organismo) y el ambiente en el que se desarrolla. Esta “fórmula” explica que dos personas con el mismo genotipo como pueden ser dos gemelos idénticos tengan diferencias en su fenotipo (desde diferencias físicas sutiles, pasando por rasgos de carácter y personalidad específicos, hasta presencia de enfermedades en uno y no en el otro). En genética clínica, cuando se habla de correlación genotipo-fenotipo, genotipo se refiere a la mutación causal de la enfermedad en una persona concreta, y fenotipo son las manifestaciones visibles de la enfermedad en esa persona, los síntomas. En

ese sentido, un padre y su hijo con síndrome de Noonan comparten el mismo genotipo, pero pueden tener diferencias en su fenotipo (el padre no tuvo criptorquidia, pero su hijo sí). La correlación se establece tras el estudio de muchos pacientes con el mismo “genotipo” (por ejemplo, mutación en el gen SOS1) y la frecuencia de aparición e intensidad de sus manifestaciones clínicas (talla baja, discapacidad intelectual, miocardiopatía hipertrófica...). Para que la correlación sea fuerte tiene que haberse podido estudiar a muchos pacientes, motivo por el que a veces no es posible identificar rasgos específicos asociados a las mutaciones en un determinado gen (la correlación “no se encuentra”). En otras ocasiones, la correlación no se identifica porque las alteraciones en ese gen pueden dar lugar a manifestaciones altamente variables (la correlación “no existe”).

No hay que olvidar que una de las características más notorias del síndrome de Noonan es su variabilidad clínica; las personas con este síndrome tienen expresiones del trastorno muy variadas incluso dentro de una misma familia. Por este motivo, no siempre que se identifica una mutación en un gen se va a cumplir que el paciente presente unas determinadas características. Y también por ese motivo, el valor pronóstico (la capacidad para predecir qué manifestaciones va a tener durante su vida) de la causa genética del síndrome en una determinada persona, es limitado.

A continuación, algunos ejemplos de correlación genotipo-fenotipo aceptados a día de hoy:

Mutaciones en PTPN11: El primer gen que se identificó, sigue representando el 50% de los casos diagnosticados

- Mayor frecuencia de estenosis pulmonar y menor de miocardiopatía hipertrófica.
- Mayor predisposición a sangrado anómalo.
- Mayor frecuencia de criptorquidia.
- Mayor frecuencia de casos familiares.

Mutaciones en SOS1: El segundo gen más frecuente, se encuentra mutación en él en cerca de un 10% de los pacientes

- Talla más alta, a menudo normal.
- Menor frecuencia de retraso psicomotor.
- Mayor frecuencia de anomalías de la piel como ausencia de cejas, pelo rizado y escaso en la cabeza, y piel seca-dermatitis.

Mutaciones en RAF1: Probablemente el tercer gen en frecuencia, se estima que sus mutaciones son la causa del síndrome en cerca de un 5% de los pacientes

- Mayor frecuencia de miocardiopatía hipertrófica.
- Mayor frecuencia de manchas café con leche y “lentiginosis múltiple”.

Mutaciones en KRAS: El segundo gen que se identificó, inicialmente se pensaba que era más frecuente, en la actualidad se piensa que representa menos del 1% de los pacientes

- Más frecuencia de déficit cognitivo y discapacidad intelectual.

Mutaciones en SHOC2

Las mutaciones en este gen se han asociado a una forma particular del síndrome de Noonan llamada “Síndrome parecido al síndrome de Noonan con pelo anágeno suelto”. Estos pacientes se caracterizan por presentar una afectación infrecuente del cabello que consiste en que el pelo de la cabeza es fino y se desprende con facilidad y sin dolor, ocasionando una melena poco densa, y ocasionalmente con áreas de calvicie. La frecuencia de esta variedad del síndrome de Noonan es desconocida, aunque se considera que no supera el 1% de los pacientes.

Mutaciones en CBL

Estos pacientes tienen como particularidad mayor frecuencia de alteraciones del cerebro y el cerebelo, malformaciones cardíacas infrecuentes y diferentes de las clásicas estenosis pulmonar y miocardiopatía hipertófica, menor frecuencia de talla baja y critorquidia y predisposición a la leucemia mielomonocítica juvenil.

Mutaciones en RIT1

Aunque este gen ha sido de los últimos en identificarse en pacientes con síndrome de Noonan, parece ser responsable de entre un 2 y un 5% de los casos. Los pacientes descritos tienen un síndrome de Noonan típico con mayor frecuencia de alto peso al nacer y miocardiopatía hipertrófica. Respecto al resto de características los estudios publicados son contradictorios, y dado que hasta la fecha solo contamos con la descripción de 33 casos es esperable que con el tiempo conozcamos mejor si realmente hay elementos de correlación entre genotipo y fenotipo para este gen.

1.4. Recomendaciones en la atención a los pacientes con síndrome de Noonan

La mayoría de niños con síndrome de Noonan crecerán y se desarrollarán con normalidad en su etapa como adultos. Sin embargo, necesitan una atención y apoyo adecuados. Es importante que los genetistas clínicos, cardiólogos, cirujanos, anestelistas, ginecólogos, pediatras, dermatólogos y otros especialistas implicados estén familiarizados con las manifestaciones clínicas y con las posibles complicaciones asociadas al síndrome. Parece además conveniente que exista un médico que coordine la actuación de cada uno de los especialistas, y los consulte cuando sea necesario. Esta labor debería ser desarrollada inicialmente por el genetista clínico, y en lo sucesivo por su pediatra o alternativamente por otro médico (pediatra cardiólogo, pediatra endocrinólogo, pediatra neurólogo...) particularmente implicado en el seguimiento del paciente, y tiene por objeto evitar desatender alguna de las múltiples facetas que requieren atención y seguimiento. Dicho médico valorará en cada caso si debe remitir al paciente al especialista, o si puede hacerse cargo del seguimiento del problema.

- Cardiología / cardiología pediátrica:

En pacientes con síndrome de Noonan las alteraciones cardíacas pueden no dar síntomas ni apenas manifestaciones a la exploración, motivo por el que el estudio es obligado aunque el paciente no parezca tener problemas. Además, los problemas de corazón pueden desarrollarse en cualquier momento de la vida en una persona con estudio previo normal, por lo que en general se recomienda control por cardiólogo cada 5 años en pacientes sin problemas de corazón diagnosticados, incluso en etapa adulta. Si antes de la exploración cardiológica rutinaria aparecen síntomas (dolor torácico durante el ejercicio, síncope o pérdidas de conciencia...) se debe consultar antes. En caso de que en alguna exploración se diagnostique algún problema de corazón, el cardiólogo/cardiólogo pediatra orientará el tratamiento y la frecuencia de visitas (ver apartado de recomendaciones en la atención a los pacientes con síndrome LEOPARD para más detalles).

- Endocrinología / endocrinología pediátrica:

Cerca de un 50-70% de pacientes con síndrome de Noonan alcanzan una talla adulta dentro de límites normales sin tratamiento con hormona de crecimiento. Sin embargo, el crecimiento de los niños con síndrome de Noonan debe ser vigilado desde el nacimiento, preferiblemente por un pediatra endocrinólogo. El pediatra endocrinólogo vigilará además el inicio y las características del desarrollo puberal y a menudo realizará radiografías de la mano y la muñeca para evaluar la edad ósea (ver cuadro 7). Si se observa deterioro de crecimiento el especialista atenderá al aspecto nutricional (garantizar que el paciente tiene el aporte de calorías y oligoelementos que necesita), y valorará realizar las pruebas necesarias para estudiar las causas habituales de talla baja, las hormonas tiroideas, y el eje hormonal de la hormona de crecimiento entre otros factores. En su caso, propondrá el uso de hormona de crecimiento.

to recombinante para tratar el deterioro de crecimiento (ver cuadro 11).

Cuadro 11: Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan

El tratamiento con hormona de crecimiento recombinante se usa en problemas de crecimiento en la edad pediátrica para favorecer el crecimiento longitudinal y mejorar la talla adulta de los pacientes. La indicación más elemental y antigua es el déficit de hormona de crecimiento. Sin embargo, existen otras situaciones que se benefician de este tratamiento a pesar de no tener déficit, como son el síndrome de Turner, o el crecimiento intrauterino retardado. Hay también una indicación en la que el objetivo fundamental es mejorar la composición corporal (distribución de masa grasa/masa muscular del cuerpo), como es el síndrome de Prader Willi.

A pesar de que hay varios estudios científicos en los que se prueba el uso de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Noonan, no existen estudios de calidad que permitan establecer de forma sólida la eficacia de este tratamiento. Hasta la fecha no hay evidencia de que este tratamiento aumente la incidencia de cáncer o empeore la cardiopatía congénita en estos pacientes, aunque de nuevo la experiencia en este aspecto es limitada. No existe ninguna evidencia científica de que el tratamiento con hormona de crecimiento mejore el desarrollo motor o cognitivo en pacientes con síndrome de Noonan. En Europa, el síndrome de Noonan no es una indicación aprobada para el uso de hormona de crecimiento, y no se encuentra financiada por el Sistema Nacional de Salud. Todo lo precedente no significa que no haya pacientes con síndrome de Noonan con una evolución de crecimiento que hagan aconsejable el uso de hormona de crecimiento; parece razonable evaluar cada caso de forma individualizada, y de iniciar el tratamiento hacer un seguimiento estrecho para detectar de forma precoz la aparición de efectos secundarios, de presentarse.

- Gastroenterología / gastroenterología pediátrica:

En caso de vómitos frecuentes o problemas de alimentación importantes puede ser de ayuda remitir al niño al pediatra gastroenterólogo para valorar realizar estudios del tracto gastrointestinal para llegar a un diagnóstico (estudios de pH del esófago, estudios radiológicos del tracto gastrointestinal, endoscopias...). También este especialista podrá decidir los tratamientos necesarios (pastillas/jarabes para el reflujo gastrointestinal (regurgitación del contenido del estómago de vuelta hacia el esófago y la boca debida a incompetencia del sistema valvular que evita que los alimentos vuelvan hacia arriba, problemas funcionales y a anomalías anatómicas), cirugía del reflujo en casos graves que no responden, alimentación por sonda o gastrostomía...) según indicación.

- Urología / urología pediátrica:

Se debe realizar una ecografía de los riñones al diagnóstico y remitir al pediatra nefrólogo si hay hallazgos patológicos. Si no hay descenso testicular a los 6

meses de vida se deberá remitir a urología pediátrica para valorar descenderlos mediante una operación.

- Hematología / hematología pediátrica:

El pediatra a cargo del paciente deberá solicitar un análisis elemental de la sangre que incluya hemograma (cuantificación de los distintos tipos de células de la sangre -hematíes, plaquetas y leucocitos- con detalles de los subtipos de leucocitos, el tamaño y concentración de hemoglobina de los hematíes, la forma de los mismos...entre otras cosas) y un estudio básico de coagulación (que permite valorar si la sangre coagula bien), a partir de los 5 años o antes si presenta signos de sangrado. Según resultados, o si el sangrado persiste a pesar de que los resultados de estas pruebas son normales, se valorará remitir a pediatra hematólogo para completar estudio. También se debe valorar remitir a pediatra hematólogo en caso de cirugía mayor programada a cualquier edad para evaluar el riesgo de sangrado. En general se desaconseja el uso de ácido acetilsalicílico (aspirina) en estos pacientes (la aspirina dificulta la unión entre sí de las plaquetas facilitando así el sangrado).

- Neurología / neurología pediátrica:

Durante la infancia debe atenderse al ritmo de desarrollo y la adquisición de los distintos hitos psicomotores. Ante la presencia de retraso en la adquisición de estos "hitos", de problemas de articulación del lenguaje o de problemas de motilidad puede ser de ayuda la valoración por un pediatra neurólogo, quien estimará la conveniencia de realizar fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, o atención temprana. Igualmente se deberá remitir al pediatra neurólogo en caso de crisis epilépticas, para realización de un electroencefalograma (EEG, exploración no invasiva de la actividad del cerebro que se realiza colocando unos electrodos especiales en la superficie de la cabeza del paciente y obteniendo un trazado en un papel que da información de las corrientes eléctricas que se forman en las neuronas cerebrales) y valorar tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Asimismo, el neurólogo valorará la indicación de realizar pruebas de imagen del cerebro y la columna cervical (ver cuadro 15 para más detalles) en caso de síntomas neurológicos de aparición reciente (dolor de cabeza, debilidad en extremidades, torpeza al manipular objetos, inestabilidad a la marcha...).

La evaluación regular del desarrollo psicomotor debe continuar haciéndose a lo largo de la infancia. Antes de la escolarización puede ser de ayuda en algunos casos diseñar un plan educativo individualizado adaptado a las necesidades específicas del niño con síndrome de Noonan.

- Oftalmología:

Es conveniente que el niño con síndrome de Noonan sea evaluado por un oftalmólogo al menos una vez en los primeros dos años de vida, o en el momento del diagnóstico si es mayor. Posteriormente se recomienda control de la vista y exploración oftalmológica cada 2 años.

- Otorrinolaringología (ORL):

Es conveniente realizar una evaluación formal de la audición en el niño con síndrome de Noonan al menos una vez en los primeros dos años de vida, o en el momento del diagnóstico si es mayor. En general se aconseja un manejo atento y decidido de las infecciones de oído para evitar la pérdida de audición

- Odontología / odontopediatría:

Debe realizarse una evaluación detenida de la boca y los dientes en cada visita, y se recomienda derivar al odontopediatra para una valoración inicial a los 2 años de vida, con revisiones anuales posteriormente.

- Otras especialidades / otras consideraciones:

Los pacientes con síndrome de Noonan a menudo tienen una piel seca y tendencia a desarrollar dermatitis atópica; en general se recomienda evitar la sequedad de la piel evitando baños calientes prolongados, los jabones perfumados y la sequedad ambiental.

Se debe prestar atención a la aparición de problemas musculoesqueléticos (escoliosis, deformidades torácicas...) y remitir al paciente al traumatólogo / ortopeda infantil si hay alteraciones.

El riesgo para los pacientes con síndrome de Noonan sometidos a anestesia general para una operación debe ser evaluado teniendo en cuenta la posibilidad de que existan alteraciones de la coagulación, los problemas de corazón, y las malformaciones craneofaciales que puedan dificultar la intubación del paciente.

Es deseable potenciar la autonomía de los pacientes con síndrome de Noonan y sus familiares, y se debe ofrecer contacto con grupos de apoyo y asociaciones de pacientes y padres de pacientes con síndrome de Noonan.

Cuando el paciente se aproxima a la etapa adulta se debe discutir el riesgo de transmisión del síndrome a la descendencia (un 50%), y en el caso de los varones comentar el riesgo de infertilidad. En caso de dificultad para tener hijos, se debe proponer derivar a la pareja a una clínica de fertilidad.

2

SÍNDROME LEOPARD

El síndrome LEOPARD es un tipo de RASopatía que se parece mucho al síndrome de Noonan en sus manifestaciones. Tal es el parecido que algunos autores lo denominan “Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple”, y esta es precisamente su característica más distintiva, la lentiginosis múltiple (manchas oscuras pequeñas en la piel). En 1969, Gorlin inventó un sistema para facilitar el recuerdo de sus características: un acrónimo construido con las siglas de sus características más sobresalientes en inglés:

- L** *entigenes multiple* (lentiginosis múltiple)
- E** *CG anomalies* (alteraciones del ECG o electrocardiograma)
- O** *cular hypertelorism* (Hipertelorismo ocular)
- P** *ulmonic stenosis* (Estenosis pulmonar)
- A** *bnormalities of genitalia* (anomalías de los genitales)
- R** *etardation of growth* (retraso del crecimiento)
- D** *eafness* (sordera)

Cuadro 12. ¿Es LEOPARD un buen nombre? Un asunto no resuelto

Aunque Gorlin propuso originalmente como denominación “síndrome de lentiginosis múltiple”, la denominación síndrome LEOPARD planteada exclusivamente como ayuda menomotécnica acabó popularizándose y se extendió su uso entre los médicos que atienden a estos pacientes. Como comentábamos, recientemente se ha preferido la denominación “Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple”, y algunos investigadores consideran de forma general que el síndrome LEOPARD es simplemente un tipo de síndrome de Noonan. Sin embargo, y como veremos a continuación, los pacientes con esta RASopatía tienen características clínicas y genéticas muy concretas y diferenciadas. Algunos pacientes pueden encontrar ofensivo recibir una etiqueta diagnóstica que les compara con un animal con manchas, aunque otros manifiestan su preferencia por un nombre que facilita su correcta identificación por el personal médico ¡y les compara con un animal que corre tan rápido! Por otra parte, el acrónimo LEOPARD parece forzar a encontrar elementos clínicos que no siempre son más frecuentes en el paciente con esta RASopatía (como veremos la estenosis pulmonar de la P es menos frecuente en estos pacientes que la miocardiopatía hipertrófica, para la que no hay letra en LEOPARD).

La incidencia real del síndrome LEOPARD es desconocida, aunque en general se considera un síndrome infrecuente. Es probablemente la tercera RASopatía más frecuente, después del síndrome de Noonan y la neurofibromatosis tipo 1.

Es posible que el síndrome LEOPARD sea más frecuente de lo que se cree, porque

sus manifestaciones son a menudo leves y puede no ser diagnosticado, y porque por su parecido con el síndrome de Noonan es probable que algunos pacientes con síndrome LEOPARD sigan erróneamente etiquetados de síndrome de Noonan.

2.1. Problemas frecuentes en el síndrome LEOPARD

Lentiginosis múltiple

La lentiginosis múltiple hace referencia a la presencia de múltiples manchas oscuras de menos de 5mm de diámetro: los léntigos. Un léntigo es una lesión de la piel debida al aumento en el número de melanocitos. Los melanocitos son unas células que se sitúan en la capa superficial de la piel (epidermis) y le dan color por el acúmulo de un pigmento, la melanina, cuya función es protegernos de los rayos del sol.

Los léntigos se parecen a las pecas y los lunares, pero no son lo mismo. Los léntigos se diferencian de las pecas ("efélides") en que estas últimas son acúmulos de melanina pero con un número normal de melanocitos, y de los lunares ("nevus melanocítico") en el que se produce un acúmulo de células névicas, también cargadas de melanina.

Distinguir estos tres tipos de lesiones puede ser muy difícil incluso para un médico experto sin la ayuda de un dermatoscopio (microscopio para explorar la piel que usan los dermatólogos); sin embargo, tienen algunas diferencias que pueden ayudar a distinguirlos. En la siguiente tabla presentamos de manera resumida las principales características de estas lesiones y de otra alteración de la piel típica de las RASopatías: las manchas café con leche.

	Tamaño	Forma	Color	Edad de aparición	Otros
Léntigo	< 5 mm	Redondeado	Marrón oscuro	Infancia-pubertad	No cambian con la exposición al sol, en todo el cuerpo
Peca (efélide)	< 4 mm	Redondeado	Marrón claro	Infancia-pubertad	Aumentan con la exposición al sol, en zonas descubiertas, en personas de piel clara
Lunar (nevus)	< 5 mm	Redondeado	Variable (marrón la mayoría)	Infancia-pubertad	Puede malignizar
Mancha café con leche	Variable	Oval/Irregular	Marrón claro-oscuro	Congénitas	En número mayor a 6 debe hacer pensar en Neurofibromatosis

A pesar de ser un signo distintivo del síndrome LEOPARD, la lentiginosis múltiple no suele ser patente antes de la infancia-pubertad. A partir de esa edad, los léntigos empiezan a aparecer de forma generalizada por miles por todo el cuerpo, no solo en zonas expuestas al sol, lo que a menudo permite distinguirlos de simples pecas. Las manchas café con leche sí suelen estar presentes al nacimiento y deben hacer pensar también en un síndrome LEOPARD en un paciente con RASopatía aunque no tenga lentiginosis múltiple.

Cuadro 13. ¿Sabías que ...? La dificultad de distinguir entre síndrome LEOPARD, Neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Noonan...

Los pacientes con síndrome LEOPARD pueden ser muy difíciles de distinguir de pacientes con otras RASopatías: Los pacientes con síndrome de Noonan pueden tener pecas abundantes o múltiples lunares, que sean confundidas con léntigos. Los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 tienen manchas café con leche y pecas en axilas e ingles, y a menudo rasgos faciales típicos del síndrome de Noonan. Existe una variante de Neurofibromatosis tipo 1 que tiene además manifestaciones floridas de síndrome de Noonan (síndrome de Noonan-Neurofibromatosis). Y los pacientes con síndrome LEOPARD no suelen tener lentiginosis múltiple antes de los 8-10 años, por lo que serán etiquetados de síndrome de Noonan hasta ese momento. En ocasiones distinguir entre estas cuatro RASopatías requiere la ayuda del estudio genético (ver apartado de Neurofibromatosis tipo 1).

Anomalías en el ECG

En el síndrome LEOPARD las anomalías del ECG están presentes en cerca de un 75% de los pacientes, en ocasiones en pacientes que no tienen ninguna alteración conocida del corazón y en los que el resto de pruebas (exploración física, radiografía de tórax, ecocardiografía...) son normales.

Cara típica

Los pacientes con síndrome LEOPARD parecen tener manifestaciones faciales similares a las de los pacientes con síndrome de Noonan, que incluyen además del hipertelorismo (ojos separados, O del acrónimo) el resto de rasgos faciales ya mencionados (párpados caídos, inclinación hacia abajo de los párpados, orejas bajas...). Algunos investigadores sugieren que los pacientes con síndrome LEOPARD tienen menor de frecuencia de “cuello alado” o malformaciones craneofaciales menos acusadas que en el síndrome de Noonan, aunque no hay estudios publicados que demuestren estas diferencias.

Problemas de corazón

Aunque el acrónimo LEOPARD incluye la estenosis Pulmonar como cardiopatía congénita, y esta cardiopatía es efectivamente frecuente en las personas con esta RASopatía, hoy sabemos que la miocardiopatía hipertrófica es más

frecuente, como se mencionaba en el cuadro 12. Se estima que la estenosis pulmonar está frecuente en un 20% y la miocardiopatía hipertrófica en un 80% de los pacientes con síndrome LEOPARD que tienen problemas de corazón.

Aunque se puede identificar de recién nacido, es característico que la miocardiopatía hipertrófica aparezca en la segunda infancia (entre los 6 y los 12 años). Suele aparecer antes del inicio de la lentiginosis múltiple aunque puede coincidir con la aparición de la misma, o empeorar en paralelo al aumento del número de las lesiones de la piel.

Anomalías de los genitales

Las descripciones originales del síndrome incluían casos malformaciones genitales (A del acrónimo), aunque posteriormente no se ha comprobado que estas alteraciones sean comunes en las personas con síndrome LEOPARD. La criptorquidia está presente en cerca de un 50% de los varones, y es de hecho menos frecuente que en los varones con síndrome de Noonan.

Problemas de crecimiento

Los pacientes con síndrome LEOPARD tienen talla baja y retraso en el inicio de la pubertad. De nuevo esta característica es en realidad menos frecuente en los pacientes LEOPARD que en aquellos con otras RASopatías, incluida el síndrome de Noonan. Estudios recientes demuestran que las personas con síndrome LEOPARD son más altas que aquellas con síndrome de Noonan. En particular aquellos con la mutación p.Thr468Met en el gen PTPN11, una de las más frecuentes en los pacientes LEOPARD, son más altos que los pacientes con síndrome de Noonan, y considerablemente más altos que los pacientes con síndrome de Noonan por otras mutaciones en PTPN11.

Sordera

Se estima que cerca de un 15-25% de los pacientes con síndrome LEOPARD pueden tener un problema de audición “neurossensorial” (un tipo infrecuente de sordera que se debe a alteraciones en el oído interno o el nervio auditivo), habitualmente congénito. El oído humano está organizado en varias partes: el oído externo (la oreja y el conducto auditivo hasta el tímpano) y el oído medio (la cámara situada entre el tímpano y el oído interno), que se ocupan de transmitir y ampliar la onda sonora; el oído interno, que transforma la onda sonora en impulsos nerviosos, y el nervio auditivo, que transmite el impulso nervioso al cerebro. Los pacientes con síndrome LEOPARD pueden tener infecciones de repetición del oído y sordera de conducción (un tipo de sordera adquirida algo más frecuente que se debe al deterioro de la transmisión del sonido en el oído medio o externo), como aquellos con síndrome de Noonan.

Otras manifestaciones

No se han descrito otros problemas que aparezcan con más o menos frecuencia en el síndrome LEOPARD que en el síndrome de Noonan, por lo que de manera general se acepta que en el resto de aspectos ambos síndromes son

similares. Como veremos, el tipo de mutaciones de PTPN11 asociadas al síndrome LEOPARD podrían hacer pensar que los tumores y el cáncer fueran menos frecuentes en el síndrome LEOPARD que en el síndrome de Noonan. Sin embargo, los estudios encaminados a evaluar este aspecto sugieren que el tipo de tumores, y probablemente la frecuencia de los mismos es similar en los pacientes con síndrome LEOPARD que en el síndrome de Noonan.

Hay que destacar que, como hemos comentado, el síndrome LEOPARD es mucho menos frecuente que el síndrome de Noonan, por lo que es posible que existan algunas otras particularidades del síndrome LEOPARD que se averigüen a medida que se vayan conociendo las características de más pacientes.

2.2. Causa genética

El 90% de pacientes con síndrome LEOPARD tienen mutaciones en PTPN11, y además son mucho más frecuentes dos de ellas: la sustitución p.Thr468Met y la sustitución p.Tyr279Cys. Además se han descrito mutaciones en RAF1 y BRAF, de manera que cerca de un 95% de los pacientes con síndrome LEOPARD estudiados tienen confirmación diagnóstica.

Cuadro 14. Mutaciones que provocan proteínas “en off”

Las mutaciones de PTPN11 asociadas al síndrome LEOPARD tienen una particularidad: provocan una pérdida de función de la proteína, en vez de la ganancia de función resultante de las mutaciones en PTPN11 (y en el resto de genes) en el resto de RASopatías.

Como se ha comentado, las RASopatías tienen como causa común las mutaciones en los genes que codifican para las proteínas implicadas en la vía de señalización RAS-MAPKinasas. Las mutaciones de esos genes alteran la estructura de la proteína; mientras que esta, en condiciones normales, se encuentra habitualmente en un estado inactivo, la proteína “mutada” se encuentra constantemente activa. Es como si la proteína normal (la de personas sin mutación) tuviera el interruptor en “off”, y la proteína “mutada” (la de personas con RASopatías) tuviera el interruptor en “on”. Como consecuencia, las personas con estas mutaciones (llamadas de “ganancia de función”) tienen un aumento de la señalización a través de la vía RAS-MAPKinasas, lo que explica que aumente la frecuencia de tumores.

Las mutaciones identificadas en PTPN11 en personas con síndrome LEOPARD dan lugar a proteínas con el interruptor en “off” (llamadas de “pérdida de función”). Durante años ha resultado un enigma que personas con proteínas en “on” y en “off” dieran lugar a manifestaciones tan parecidas entre sí como el síndrome de Noonan y el síndrome LEOPARD. Aun cuando los investigadores se van acercando a una explicación, esta incógnita pone de manifiesto que

nuestro conocimiento de los mecanismos bioquímicos de las enfermedades es imperfecto a pesar de la complejidad de los estudios que se realizan. y que no siempre lo que reproducimos en el laboratorio representa fielmente lo que ocurre en la realidad.

2.3. Correlación genotipo-fenotipo

Como se ha comentado en el apartado de correlación genotipo-fenotipo del síndrome de Noonan, para demostrar la existencia de correlación entre genotipo y fenotipo es preciso disponer de muchos pacientes de cada “genotipo”; por este motivo, en el síndrome LEOPARD no ha sido posible demostrar una diferencia entre los pacientes con mutaciones en PTPN11, aquellos con mutación en RAF1, y aquellos con mutación en BRAF. Los casos aislados de síndrome LEOPARD por mutación en RAF1 y BRAF presentan manifestaciones algo más graves que aquellos con mutación en PTPN11, pero el número es tan escaso que no se pueden obtener conclusiones de esta observación. Como dato curioso, uno de los pacientes con síndrome LEOPARD por mutación en BRAF descritos es uno de los pocos pacientes con RASopatía debida a mutaciones en BRAF con un desarrollo psicomotor y una inteligencia completamente normales.

Dentro de las mutaciones de PTPN11 asociadas al síndrome LEOPARD, las comparaciones entre los pacientes con la sustitución p.Thr468Met y aquellos con la sustitución p.Tyr279Cys sugieren que estos últimos suelen tener talla más baja, problemas cardíacos más graves, y más frecuencia de sordera, aunque son precisas comparaciones con mayor número de pacientes para confirmar esta diferencia.

2.4. Particularidades en la atención a los pacientes con síndrome LEOPARD

Las indicaciones de estudios, el seguimiento y los tratamientos de los pacientes con síndrome LEOPARD son en buena medida superponibles a aquellos recomendados en los pacientes con síndrome de Noonan. Sin embargo, algunas cuestiones deben ser abordadas de manera diferente, teniendo en cuenta las características clínicas y las necesidades propias de las personas con síndrome LEOPARD.

Los estudios iniciales al diagnóstico (a cualquier edad) deberían incluir:

- Examen físico detallado. Ante la duda sobre el tipo de lesiones cutáneas del paciente (efélides, nevus, léntigos...) puede ser de ayuda contar con la evaluación de un dermatólogo.
- Evaluación cardiológica que incluya ECG y ecocardiograma.

- Evaluación de los genitales: existencia de hipospadias o criptorquidia en los varones, normalidad de los ciclos menstruales en mujeres en edad fértil.

- Evaluación de la audición. La normalidad de las otoemisiones acústicas del recién nacido (estudio de cribado de hipoacusia realizado en el recién nacido en la mayoría de comunidades autónomas) no es suficiente para descartar algunos tipos de sordera neurosensorial, por lo que aunque esta prueba sea normal deberán realizarse unos potenciales auditivos de tronco. En un niño mayor o adulto sin problemas percibidos de audición es deseable en cualquier caso la evaluación por un otorrinolaringólogo que valore la conveniencia de realizar audiometrías o potenciales auditivos de tronco y detectar así pérdidas leves de audición, aunque no se precise la ayuda de un audífono.

Seguimiento:

En general, los pacientes con síndrome LEOPARD tienen un pronóstico favorable. Se aconseja:

- Si el paciente no tiene ningún problema de corazón al diagnóstico es recomendable que sea evaluado de forma anual, en particular a partir de la aparición de la lentiginosis. Si el paciente tiene algún problema de corazón, el cardiólogo establecerá la frecuencia de revisiones acorde con su enfermedad.

La estenosis pulmonar leve suele mejorar con el tiempo, aunque en el caso de displasia valvular grave puede ser necesario recurrir a tratamientos más agresivos, ya sea por cirugía abierta o por “cateterismo”.

La miocardiopatía hipertrófica se trata como en las personas con miocardiopatía hipertrófica familiar, lo que significa que si produce obstrucción que precisa tratamiento se emplean medicinas como los betabloqueantes o los calcio-antagonistas, y si aun así no mejora puede ser precisa la cirugía para aliviar la obstrucción. A pesar del carácter aparentemente más leve de esta RASopatía, la miocardiopatía hipertrófica supone un riesgo de presentar una parada cardíaca súbita (“muerte súbita”). La parada cardíaca habitualmente acontece como consecuencia de un trastorno del ritmo del corazón llamado “fibrilación ventricular”, en el que el corazón se contrae espasmódicamente, sin conseguir propulsar adecuadamente la sangre. En estos pacientes se evalúa el riesgo individual de que aparezca esta temible complicación, y si se considera preciso se implanta un desfibrilador automático (DAI, desfibrilador automático implantable). El DAI se injerta por debajo de la piel en el pecho, y se conecta con unos electrodos al corazón. El DAI detecta si se presenta fibrilación ventricular u otros ritmos cardíacos que pueden conducir a la muerte del paciente, y en ese caso aplica una descarga eléctrica que restaura el ritmo cardíaco normal. También permite registrar el ritmo del paciente y sus variaciones para su estudio posterior, y tiene una modalidad de marcapasos.

- La audición debe ser evaluada anualmente hasta la edad adulta, e indicar el

uso de audífonos de ser necesario.

- El crecimiento, el desarrollo puberal y la periodicidad de las reglas en las mujeres en edad fértil deben ser controlados como en el síndrome de Noonan. La mayoría de pacientes con síndrome LEOPARD crecerán bien y no será preciso valorar tratamiento con hormona de crecimiento. En aquellos con pobre crecimiento, aunque no hay datos para pensar que el tratamiento pueda tener diferente eficacia o seguridad que en los pacientes con síndrome de Noonan, debe destacarse que no hay estudios publicados de pacientes con síndrome LEOPARD tratados con hormona de crecimiento. Parece razonable en estos pacientes una monitorización ecocardiográfica estrecha, máxime si padecen miocardiopatía hipertrófica.

En el caso de oligomenorrea en la mujer (ausencia de reglas o reglas cada más de 45 días) o escaso desarrollo testicular en el varón, se debe considerar un estudio analítico que permita descartar un “hipogonadismo” (escasa función de las gónadas –testículos en el varón y ovarios en la mujer). Se debe recordar que los varones con antecedente de criptorquidia pueden tener problemas de fertilidad.

- En el caso de lentiginosis múltiple o manchas café con leche está indicada la protección solar total. En estos pacientes debe vigilarse que la dieta aporta suficiente cantidad de calcio y vitamina D, y recomendar aportes farmacológicos de vitamina D si se objetiva déficit (esto es debido a que una fuente importante de la vitamina D procede de la exposición al sol; la radiación ultravioleta de la luz solar produce la transformación del colesterol de la sangre en vitamina D, y la protección total impide esta producción).

Aunque no existen recomendaciones para el seguimiento de adultos con síndrome LEOPARD, la mayoría no requieren cuidados médicos especiales. Como en el síndrome de Noonan son recomendables las revisiones periódicas en el cardiólogo (cada 5 años) incluso en personas sin problema de corazón diagnosticado, o antes en el caso de presentar síntomas cardiológicos como dolor de pecho, mareos o desmayos, por la posibilidad de desarrollar miocardiopatía hipertrófica a cualquier edad.

3

SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO

El síndrome cardiofaciocutáneo fue descrito originalmente por Raynolds en 1986, y desde el principio ha resultado difícil establecer si realmente se trataba de un trastorno diferente del síndrome de Noonan, dado su parecido. Con el paso del tiempo, las manifestaciones originalmente señaladas por Raynolds siguen siendo sus rasgos más distintivos: apariencia facial, discapacidad intelectual, afectación del crecimiento y manifestaciones de la piel y el cabello. Su

parecido clínico es marcado con el síndrome de Noonan, como hemos comentado, y con el síndrome de Costello, por lo que su diagnóstico constituye un reto, particularmente en el periodo de recién nacido.

La frecuencia del síndrome cardiofaciocutáneo es desconocida, aunque en un estudio realizado en Japón en 2012 se calculó una prevalencia (casos diagnosticados, nuevos y antiguos de todas las edades en un momento dado) de 1 por cada 810000 personas. De acuerdo a este estudio, y a juzgar por el número de casos descritos hasta la fecha, el síndrome cardiofaciocutáneo sería el cuarto tipo de RASopatía más frecuente, por detrás del síndrome de Noonan, la neurofibromatosis tipo 1, y el síndrome LEOPARD.

Salvo una familia aislada, todos los casos descritos son esporádicos, debidos a mutaciones “de novo” identificadas por primera vez en la persona “índice”, y no presentes en ninguno de sus progenitores.

3.1. Problemas frecuentes en el síndrome cardiofaciocutáneo

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo presentan con frecuencia alteraciones en las ecografías prenatales que se hacen durante el embarazo, como se ha explicado para el síndrome de Noonan (ver cuadro 9). Es particularmente frecuente el “polihidramnios” (presencia excesiva de líquido amniótico en la placenta). También es más frecuente la prematuridad (que los niños nazcan 3 semanas o más antes de la fecha probable de parto).

Cara típica

Los pacientes comparten rasgos faciales propios del síndrome de Noonan como los párpados caídos e inclinados, los ojos separados o las orejas bajas y rotadas. En general, se describe que la configuración facial de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo le da un aspecto más tosco a la cara de estos pacientes. Algunas de las manifestaciones faciales específicas del síndrome cardiofaciocutáneo incluyen:

- Macrocefalia (perímetro craneal mayor de lo normal).
- Frente alta y prominente con estrechamiento del cráneo a nivel de las sienas.
- Cara ancha y con pliegues profundos.
- Barbilla pequeña.

Problemas de corazón

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo tienen problemas de corazón parecidos a los descritos en el síndrome de Noonan, aunque aparentemente con menos frecuencia que en este (75% frente a 90%). A diferencia de otras RASopatías, la frecuencia de las dos cardiopatías más frecuentes es similar; la estenosis pulmonar está presente en un 45% de los pacientes (menos que en el síndrome de Noonan) y la miocardiopatía hipertrófica en un 40% (más que en

el síndrome de Noonan pero menos que en el síndrome LEOPARD). El resto de trastornos, incluidas las arritmias, son menos frecuentes en el síndrome cardio-faciocutáneo.

Problemas de la piel

Los problemas de la piel son una característica distintiva en el síndrome cardio-faciocutáneo, y por ello la exploración cuidadosa de las alteraciones de la piel y el pelo son esenciales para hacer un diagnóstico correcto. **En general, en las RASopatías la exploración de la piel es altamente informativa, algo que debe recordarse al atender a personas con estos síndromes.** Algunas de las manifestaciones son:

- Cabello escaso, frágil y rizado.
- Hiperqueratosis folicular en la cara y extremidades. La hiperqueratosis es el acúmulo de queratina en las capas externas de la piel (parecida al engrosamiento de la piel que se produce en los talones cuando se resecan) y al producirse en los folículos pilosos, el canal de salida del pelo, actúa como un tapón que impide su correcta formación.
- Cejas escasas o ausentes, con frecuencia en relación con hiperqueratosis de los folículos del pelo. Este trastorno recibe el nombre de “uleritema ofríogenes”.
- Lunares (nevus melanocíticos), a veces presentes en número mayor a 100, no necesariamente en zonas expuestas al sol.

Problemas neurológicos

Las manifestaciones neurológicas se encuentran presentes en prácticamente todos las personas con síndrome cardiofaciocutáneo, variando en gravedad de unos a otros pacientes. Algunas de las más frecuentes son el retraso motor, el retraso del habla, las dificultades de aprendizaje y la hipotonía.

Otras manifestación neurológica común en el síndrome cardiofaciocutáneo son las alteraciones del cerebro, el cerebelo y la médula espinal (que en conjunto se denominan sistema nervioso central) identificadas a menudo en los estudios de resonancia nuclear magnética, cuando estos se realizan (ver cuadro 15). Se sospecha que este tipo de alteraciones (hidrocefalia, atrofia de la corteza cerebral, anomalías de la mielinización...ver cuadro 16) son más frecuentes de lo que se creía previamente, dado que no a todos los pacientes con el síndrome se les realiza una resonancia nuclear magnética cerebral que permita descartarlas.

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo pueden tener diversos tipos de epilepsia, desde episodios de espasmos hasta convulsiones de difícil control con medicamentos antiepilépticos.

Cuadro 15. Scanner, TAC, resonancia...¿qué es cada cosa?

Las pruebas de imagen que se usan para estudiar la anatomía del sistema nervioso central de forma rutinaria son fundamentalmente tres:

Ecografía transfontanelar: Es una exploración del cerebro mediante ultrasonidos a través de la fontanela, el orificio de la parte anterior del cráneo que tienen los lactantes hasta los 12 meses aproximadamente. Permite identificar anomalías congénitas, hemorragias, infartos, y es muy útil en la evaluación del recién nacido con riesgo neurológico. No emite radiación ni tiene efectos secundarios conocidos.

TAC (tomografía axial computerizada) o escáner: Utiliza radiación X para obtener imágenes de secciones del sistema nervioso central. Es una prueba rápida de realizar, y de elección para la valoración de estructuras óseas. Requiere la colaboración del paciente y en los niños pequeños la sedación para que no se mueva. Somete a radiación ionizante en cantidad no despreciable, por lo que debe restringirse su uso.

Resonancia nuclear magnética o “resonancia”: Utiliza campos magnéticos para obtener imágenes del sistema nervioso central. No somete al paciente a radiación, y no se le conocen efectos adversos. El paciente debe introducirse en un tubo sin moverse y la prueba es ruidosa y prolongada, por lo que algunas personas, sobre todo los niños y aquellas con fobia a los espacios cerrados, precisan sedación.

Cuadro 16. Algunas alteraciones del sistema nervioso central identificadas en la resonancia y su significado

- **Ventriculomegalia.** Aumento de tamaño de los ventrículos laterales, unos espacios dentro del cerebro donde se forma y por los que circula el líquido cefalorraquídeo o cerebroespinal, el cual recorre, nutre y protege el sistema nervioso central y rellena el espacio subaracnoideo (espacio que reviste el sistema nervioso central) como si fuera un sistema de amortiguación; la ventriculomegalia no es estrictamente un diagnóstico, sino un signo clínico común a distintas causas.

- **Hidrocefalia.** Ventriculomegalia debida a un aumento de presión secundaria a un aumento en la cantidad de líquido cefalorraquídeo. Toda hidrocefalia tendrá ventriculomegalia; no toda ventriculomegalia será debida a hidrocefalia.

- **Atrofia o adelgazamiento de la corteza cerebral** (manto de tejido nervioso que cubre la superficie del cerebro y donde entre otras cosas se procesan los estímulos visuales y auditivos y se encuentran las neuronas relacionadas con procesos como la memoria, el lenguaje y el aprendizaje).

- Espacios de Virchow-Robin dilatados. Los espacios de Virchow-Robin son espacios alrededor de los vasos sanguíneos a lo largo de su recorrido desde el espacio subaracnoideo hacia el tejido cerebral; la dilatación de estos espacios no suele tener trascendencia clínica, aunque es importante distinguirlos de otras lesiones como infartos o esclerosis múltiple, con los que se puede confundir.

- Anomalías de la mielinización. La mielinización es un proceso en el que los axones o proyecciones nerviosas de las neuronas -a través de las cuáles mandan sus mensajes- son revestidas de mielina, una proteína aislante que mejora la conducción del impulso nervioso.

Desarrollo intelectual

La inmensa mayoría de personas descritas con síndrome cardiofaciocutáneo tienen algún grado de discapacidad intelectual, aunque se han descrito algunos casos aislados con cociente intelectual normal o muy próximo al normal. En general, los llamados hitos psicomotores se presentan con un retraso importante, en parte debido a la alta frecuencia de hipotonía: de media los niños empiezan a andar a los 3 años (aunque se estima que un 18% no consiguen iniciar la marcha), y a decir sus primeras palabras a los 2 años (aunque entre un 9 y un 31% no empiezan a hablar y en ocasiones el proceso de desarrollo del lenguaje se extiende hasta la adolescencia).

Como en el caso del síndrome de Noonan, se ha intentado delimitar si existe un patrón de comportamiento o conducta propio de las personas con síndrome cardiofaciocutáneo. De nuevo la variabilidad y el escaso número de pacientes estudiados dificulta esta labor y nos recuerda que cada persona con síndrome cardiofaciocutáneo es diferente también (quizá sobre todo) en este aspecto. De cualquier forma algunos investigadores han encontrado cierta tendencia a la irritabilidad, la dificultad para prestar atención, la tozudez y las conductas obsesivas y ocasionalmente agresivas. También puede haber un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro autista.

Problemas de alimentación y de crecimiento

Los problemas para la succión y la deglución y la escasa ganancia de peso en los primeros meses de vida son más frecuentes y acusados que en el síndrome de Noonan. Son frecuentes los casos de reflujo gastroesofágico y no es raro que estos pacientes necesiten ser alimentados por sonda nasogástrica o gastrostomía, o incluso que precisen cirugía para resolver el reflujo.

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo a menudo tienen talla baja, con un patrón similar al de los pacientes con síndrome de Noonan. No existen estudios sobre la respuesta de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo a la hormona de crecimiento, cuyo uso debería quedar limitado a pacientes con déficit demostrado de esta hormona.

Trastornos de la sangre y cáncer

En el síndrome cardiofaciocutáneo la facilidad para el sangrado y la aparición de moratones no parece ser tan común como en el síndrome de Noonan. No está claramente definido si la frecuencia de leucemia y otros tumores es menor. En un estudio de 2011 se pudo comprobar que el tipo de tumores identificados en los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo no difería esencialmente de aquellos con síndrome de Noonan. Aunque son necesarios más estudios para aclarar esta cuestión y no existe un protocolo concreto de seguimiento de este problema en el síndrome cardiofaciocutáneo, parece apropiada una actitud vigilante como la recomendada en el síndrome de Noonan.

Otros problemas

Algunas de las otras manifestaciones propias de las RASopatías como la alteraciones de los ojos, los problemas dentales, los problemas de audición y las alteraciones renales se presentan con unas características y frecuencia similares a las del síndrome de Noonan.

3.2. Causa genética

Los estudios genéticos permiten identificar una mutación causal en un 70-90% de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome cardiofaciocutáneo. De ellos, el 75% de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo con estudio genético positivo tienen mutaciones en el gen BRAF. Se han descrito mutaciones en los genes MEK1 y MEK2 en cerca de un 25% de los pacientes con estudio genético positivo, y algunos casos con mutación en el gen KRAS.

3.3. Correlación genotipo-fenotipo

Se ha observado que los pacientes con mutación en el gen BRAF tienen una frecuencia de estenosis pulmonar valvular de un 50%, frente al 37% de aquellos con mutación en MEK1 o MEK2. Aunque no hay suficientes casos para asegurarlo, parece también que los pacientes con mutación en MEK1 o MEK2 tienen mayor frecuencia de prematuridad, defectos del septo interventricular, deformidades torácicas, anomalías urogenitales y dermatológicas, y aquellos con mutación en BRAF mayor frecuencia de miocardiopatía hipertrófica, defectos del septo interauricular, discapacidad intelectual moderada-grave, y dificultades para la alimentación.

3.4. Particularidades en la atención a los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo

Genética clínica:

Se recomienda realizar estudio genético guiado por genetista clínico en todos

los pacientes con sospecha clínica de síndrome cardiofaciocutáneo, dadas las implicaciones pronósticas del diagnóstico.

Cardiología /cardiología pediátrica:

- Recomendaciones parecidas a las del síndrome de Noonan. Si el paciente no tiene cardiopatía en la evaluación inicial se recomienda valoración con ecocardiograma cada 2-3 años hasta los 20 años, y cada 3-5 años a partir de esa edad, o antes si aparecen síntomas.

Dermatología:

- Se recomienda la valoración por un dermatólogo al diagnóstico, con especial atención a la presencia de nevus y hemangiomas.

- El seguimiento dermatológico es importante y debe incluir medidas para mejorar la sequedad e hiperqueratosis de la piel, evaluación anual de las lesiones névicas y vigilar la aparición de linfedema. En caso de linfedema se recomienda cuidado meticuloso de la piel y tratamiento antibiótico precoz en el caso de infección.

Neurología / neurología pediátrica:

- Se recomienda la valoración por un pediatra neurólogo al diagnóstico. El especialista valorará realizar resonancia nuclear magnética cerebral ante la presencia de aumento rápido del perímetro cefálico, espasmos en el lactante, cambios en la exploración neurológica, o regresión de las habilidades. En general se recomienda la solicitud precoz de pruebas de imagen del sistema nervioso central (ver cuadro 15). En caso de convulsiones el pediatra neurólogo solicitará un EEG y pautará los medicamentos antiepilépticos indicados.

- Es recomendable que el paciente acuda a los servicios de atención temprana para estimulación. Como en el síndrome de Noonan se recomienda prestar atención al desarrollo del lenguaje y la articulación del mismo, y remitir al logopeda según sus necesidades, considerar el apoyo de terapeuta ocupacional y fisioterapeuta, realizar una evaluación neuropsicológica completa antes de la escolarización y diseñar, en conjunto con el equipo educativo del centro, un plan educativo individualizado.

Gastroenterología / gastroenterología pediátrica:

- El niño con síndrome cardiofaciocutáneo deberá ser remitido al gastroenterólogo infantil en caso de dificultad para las tomas, sospecha de reflujo gastroesofágico o pobre ganancia de peso. El gastroenterólogo infantil valorará la conveniencia de emplear medicamentos para el reflujo gastroesofágico (como los inhibidores de la bomba de protones), estudios para evaluar la deglución, pHmetrías, o estudios endoscópicos según necesidad.

- En caso de dificultades graves para la alimentación el gastroenterólogo infantil y el servicio de nutrición, si estuviera disponible, considerará las alternativas

disponibles (cerca de un 40-50% de pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo necesitan nutrición enteral, sea por sonda nasogástrica o gastrostomía, mientras que esta situación es infrecuente en el síndrome de Noonan).

El resto de problemas (crecimiento, sangrado, ORL, oftalmología, ecografía renal, criptorquidia, problemas dentales...) requiere un manejo que no difiere de lo descrito para el síndrome de Noonan.

4

SÍNDROME DE COSTELLO

La descripción original del síndrome de Costello data de 1971, cuando el doctor Costello describió en un congreso científico los casos de dos personas sin relación de parentesco que tenían discapacidad intelectual, peso elevado al nacimiento, problemas de alimentación en la etapa neonatal, pelo rizado, cara tosca, papilomas nasales y piel redundante en las manos. Posteriormente, en 1991, Der Kaloustian describió otro caso y acuñó el nombre de “síndrome de Costello”, con el que le conocemos hasta ahora. La descripción original recuerda indudablemente al síndrome cardiofaciocutáneo; si consideramos que las manifestaciones faciales incluyen los ojos separados, los párpados caídos e inclinados hacia abajo y las orejas bajas, que presentan con frecuencia problemas de corazón como la estenosis pulmonar y la miocardiopatía hipertrófica... el solapamiento con el resto de RASopatías es patente. Fue dicho parecido el que permitió identificar las mutaciones en el gen HRAS en pacientes con síndrome de Costello en el año 2005.

Una de las características más sobresalientes del síndrome de Costello es que a diferencia del resto de las RASopatías, su predisposición al cáncer es alta, lo que influye considerablemente en la evolución de estos pacientes.

Como en otras RASopatías, su incidencia es desconocida. El estudio japonés de 2012 mencionado a propósito del síndrome cardiofaciocutáneo arroja un dato de prevalencia (casos diagnosticados, nuevos y antiguos de todas las edades en un momento dado) del síndrome de Costello de 1 en 1290000, lo que situaría al síndrome de Costello en el quinto lugar en frecuencia dentro de las RASopatías (el menos frecuente, si excluimos las variantes aisladas de otras RASopatías como el “síndrome de Legius” o el “síndrome parecido al síndrome de Noonan con pelo anágeno suelto”). Otros grupos proponen que la prevalencia puede ser mayor, de cerca de 1 en 300000-500000.

Cuadro 17. Utilización de nombres propios en medicina

El uso de nombres propios para denominar las enfermedades, o epónimos, es común en medicina. Un ejemplo clásico es la enfermedad de Alzheimer, denominada así por el médico que la describió; el síndrome de Noonan es otro

ejemplo. Con los epónimos los médicos honramos a los médicos que describieron originalmente un síndrome, y a menudo se trata de denominaciones sencillas y conocidas por todos. Además permiten la comunicación entre colegas de diferentes especialidades o países y evitan el uso de denominaciones que podrían herir la sensibilidad de algunos pacientes. Sin embargo, en ocasiones estas denominaciones descritas originalmente hace muchos años han quedado obsoletas al conocerse mejor la causa, lo que permite asignarles un nombre más descriptivo en la actualidad. Por otra parte, el uso de epónimos a veces no es tan fácil de compartir entre especialistas de distintos países, por la existencia de apóstrofes, diéresis, tildes, que dificultan la indización y encontrar información si se escriben mal (el uso posesivo habitual en español ha sido abandonado en inglés por este motivo –se escribe “Noonan syndrome”, que sería como decir “síndrome Noonan” en vez de “Noonan’s syndrome”, que es el equivalente a nuestro síndrome de Noonan). Algunas personas han sugerido que el uso de epónimos constituye una estigmatización y contribuye a que se diga “es un síndrome de Noonan”, en vez de “es una persona con síndrome de Noonan”. Las RASopatías son un área en la que son abundantes los epónimos, tanto clásicos (Costello, Noonan, como recientes (síndrome de Maffucci, que es lo mismo que el “síndrome parecido al síndrome de Noonan con pelo anágeno suelto”, o el síndrome de Legius –ver más adelante en el apartado de Neurofibromatosis tipo 1), a pesar de que en muchos de estos casos los descubrimientos recientes permitirían una denominación descriptiva basada en su causa genética (mutaciones en SHOC2 en el síndrome de Maffucci y mutaciones en SPRED1 en el de Legius).

4.1. Problemas frecuentes en el síndrome de Costello

Como en el síndrome cardiofaciocutáneo, algunas manifestaciones son detectadas antes del nacimiento, y no son infrecuentes el polihidramnios y el pliegue nuchal aumentado en las ecografías de la embarazada.

Riesgo de cáncer

A diferencia de otras RASopatías, la predisposición a desarrollar cáncer es particularmente alta en el síndrome de Costello de un 15% a lo largo de la vida de los pacientes (un riesgo de desarrollar cáncer infantil 42 veces superior al de la población infantil). El tipo más frecuente de cáncer es el rhabdomyosarcoma (tumor maligno de músculo) generalmente del subtipo embrionario, diagnosticado de media a los 2 años 9 meses (entre los 6 meses y los 6 años). Otro tumor frecuente es el cáncer de vejiga, que se presenta entre los 10 y los 16 años, mientras que en la población general lo habitual es que aparezca en hombre de avanzada edad. También se han descrito casos de neuroblastoma.

Cara típica

Los pacientes con síndrome de Costello presentan además de los rasgos faciales propios del resto de RASopatías (pliegues de epicanto, párpados caídos

e inclinados hacia abajo, orejas bajas...) algunos datos distintivos como labios gruesos, boca amplia, mayor tosquedad facial, macrocefalia, pelo rizado, entre otros. Una característica frecuente y específica del síndrome de Costello son los papilomas (verrugas planas) alrededor de la boca y/o de la nariz, en ocasiones formando placas.

Problemas de crecimiento y hormonales

Es frecuente que los niños con síndrome de Costello tengan peso elevado al nacer, en parte debido al edema generalizado que va mejorando en los primeros días tras el nacimiento. Posteriormente es característica una etapa de pobre ganancia de peso y longitud, particularmente acusada en esta RASopatía. A partir de los 2 años, el retraso en el crecimiento es una manifestación clave y frecuente en el síndrome de Costello, habiéndose descrito varios casos en los que la causa del pobre crecimiento es un déficit de hormona de crecimiento, un rasgo más frecuente en esta que en otras RASopatías.

Otro problema hormonal específico en los pacientes con síndrome de Costello es la aparición de hipoglucemias (bajadas de azúcar en sangre) secundarias a hiperinsulinismo (trastorno del páncreas que consiste en la liberación descontrolada e inapropiada de insulina, la cuál provoca las hipoglucemias, y que precisa tratamientos médicos e incluso ocasionalmente cirugía para extirpar parte del páncreas) o a otras causas.

Problemas de corazón

Los pacientes con síndrome de Costello tienen una frecuencia algo menor de cardiopatía congénita que aquellos con síndrome de Noonan (cerca de un 40-60% frente al 80-90% del síndrome de Noonan), y en ellos es algo menos frecuente la estenosis pulmonar y algo más frecuente la miocardiopatía hipertrófica, de forma similar a lo descrito en el síndrome cardiofaciocutáneo. La mayor parte de estos trastornos son congénitos, aunque se han descrito casos diagnosticados en el adulto. En el síndrome de Costello es frecuente (hasta un 48% de los pacientes) la “taquicardia atrial” (ritmo rápido del corazón originado en las aurículas), cuya variedad más grave es la “paroxismal con ritmo atrial caótico”, que puede resultar letal.

Problemas neurológicos y de desarrollo

Es frecuente en el síndrome de Costello encontrar alteraciones en los estudios de resonancia cerebral como alteraciones del cerebelo, ventriculomegalia leve o atrofia cerebral. Se han descrito crisis epilépticas en el 20-50% de los pacientes.

La irritabilidad y la hipersensibilidad frente a ruidos o al tocarles son frecuentes en los primeros años de vida, y mejoran hacia los 2-4 años de edad. Los hitos del desarrollo se encuentran retrasados en todos los pacientes; como ilustración de este retraso, la edad media de sentarse es los 23 meses, caminar solo casi 5 años, y las primeras palabras se retrasan de media hasta los 2-9 años.

La mayoría de los pacientes tienen cierta discapacidad intelectual que se hace evidente conforme se van haciendo mayores.

Problemas de los músculos y huesos (“musculoesqueléticos”)

La hipotonía y la “hiperlaxitud ligamentosa” (flexibilidad exagerada de los movimientos de las articulaciones) especialmente en los dedos son frecuentes. Es característica la desviación “cubital” de las muñecas (desviación de la mano respecto de la muñeca hacia el lado del dedo meñique) y dedos. Otra de las alteraciones típicas es el acortamiento de los tendones de Aquiles (acortamiento de los tendones de la parte posterior del tobillo que ocasiona la marcha de puntillas).

Iteraciones de la piel

Las verrugas mencionadas pueden aparecer además de alrededor de la boca y nariz en otras muchas partes del cuerpo. Es característica la piel gruesa y “redundante” (como sobrante) en dorso de manos y pies, así como pliegues profundos en palmas y plantas. El pelo rizado y frágil y la hiperqueratosis en manos y pies (característicos del síndrome cardiofaciocutáneo) son también frecuentes.

Otros problemas

Muchos niños con síndrome de Costello tienen secreciones respiratorias abundantes y hacen ruidos con la respiración, y se han descrito casos de laringomalacia y traqueomalacia (trastornos en los que la laringe en la laringomalacia y la tráquea en la traqueomalacia son muy blandos, de modo que tienden a colapsarse durante la inspiración, ocasionando un ruido característico denominado “estridor”). Se ha descrito estenosis hipertrófica de píloro hasta en un 8% de los pacientes (un trastorno que se suele manifestar en torno a los 15 días de vida en el que el píloro, la válvula de salida del estómago hacia el intestino, se encuentra cerrado por un desarrollo muscular exagerado, lo que ocasiona el vómito de todos los alimentos que el lactante ingiere, y que requiere corrección quirúrgica).

4.2. Causa genética

A diferencia de otras RASopatías, el único gen en la actualidad asociado al síndrome de Costello es HRAS; se recomienda en general considerar confirmado el diagnóstico si se encuentran mutaciones en el gen HRAS, y reconsiderarlo si se encuentran en otros genes de la vía RAS, particularmente si el niño es pequeño. Cerca del 80% de las mutaciones predicen el cambio p.Gly12Ser, y casi otro 15% son la variante p.Gly12Ala.

4.3. Correlación genotipo-fenotipo

Debido al bajo número de pacientes con esta RASopatía, resulta particularmente difícil identificar elementos de correlación entre genotipo y fenotipo. Un

estudio comparativo entre personas con los cambios p.Gly13Cys y p.Gly12Ser mostró que aquellos con la mutación p.Gly13Cys tenían manifestaciones más leves del síndrome. En cuanto al riesgo de cáncer, se supone que aquellos con la mutación p.Gly12Ala tienen más riesgo de desarrollar cáncer que aquellos con la p.Gly12Ser (55% frente a 5%), y que el mayor riesgo de todos lo confiere el cambio p.Gly12Val.

4.4. Particularidades en la atención a los pacientes con síndrome de Costello

Cuando el diagnóstico es en un recién nacido o antes de nacer, se procede a una valoración completa al nacimiento con estudio por cardiólogo, ecografía cerebral, protocolo de detección de hipoglucemias y consulta de consejo genético a los progenitores. Posteriormente es recomendable un seguimiento estrecho con valoración física completa cada 3 meses el primer año, cada año hasta los 6 años, y cada 2-3 años posteriormente.

Genética:

- Se recomienda estudio genético orientado por un genetista clínico. El diagnóstico de síndrome de Costello, como en el resto de RASopatías, es clínico; queda establecido por la correcta valoración de un médico experto. Dada la trascendencia del diagnóstico para el manejo posterior y la alta probabilidad de encontrar mutaciones en un paciente con diagnóstico clínico de síndrome de Costello, es altamente recomendable la confirmación genética mediante secuenciación del gen HRAS, comenzando por el exón 2.

Protocolo de detección precoz de cáncer:

- En los pacientes con síndrome de Costello se recomienda realizar una ecografía abdominal y de la pelvis cada 4 meses el primer año de vida, cada 6 meses hasta los 6 años, y anual hasta los 10, para descartar tumores abdominales (fundamentalmente rhabdomyosarcoma y neuroblastoma).

-

A partir de los 10 años de vida, y durante la etapa adulta se recomienda un análisis de orina anual para descartar la existencia de sangre en orina, para la detección precoz de cáncer de vejiga. La obtención de catecolaminas en orina de forma rutinaria no se recomienda porque se ha visto que se encuentran elevadas en pacientes con síndrome de Costello sin tumores, por lo que no valdrían como técnica de detección precoz.

- En general se recomienda una actitud vigilante y de alta sospecha ante la presencia de síntomas precoces de cualquier tipo de cáncer.

Endocrinología / endocrinología pediátrica:

- Desde recién nacido, y durante los primeros meses de vida, se debe estar atento a la posible aparición de hipoglucemias, y en caso de presentarlas hacer el correspondiente estudio hormonal para identificar la causa y el tratamiento oportunos.

- Durante la infancia y adolescencia se debe vigilar la curva de crecimiento y hacer los estudios oportunos si se sospecha déficit de hormona de crecimiento. En caso de déficit confirmado, se valorará tratamiento con hormona de crecimiento bajo estrecho control por cardiólogo y para la detección precoz de tumoraciones.

Cardiología / cardiología pediátrica:

Se recomienda una evaluación completa al nacimiento, a los 6 y 12 meses de vida, cada 4-6 años durante la infancia, en al menos una ocasión durante la adolescencia y en la etapa adulta.

Otras especialidades:

Los pacientes con síndrome de Costello tienen distintos niveles de gravedad de afectación neurológica; en general las recomendaciones a seguir pueden ser superponibles a las del síndrome cardiofaciocutáneo, si bien los pacientes con síndrome de Costello suelen tener menos afectación. Se recomienda la realización de una resonancia nuclear magnética cerebral a lo largo de la infancia, y precozmente si síntomas, para descartar anomalías anatómicas y tumoraciones. La valoración oftalmológica y ortopédica son recomendables, dado que buena parte de los pacientes pueden tener trastornos visuales y musculoesqueléticos.

5

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La Neurofibromatosis fue descrita originalmente en 1881 por un patólogo llamado Frederich von Recklinghausen, a partir de la descripción de un tipo de tumores benignos que él denominó por primera vez “neurofibromas”. Debido a este hallazgo original, la enfermedad fue denominada inicialmente “Enfermedad de von Recklinghausen”. No fue hasta la segunda mitad del siglo XX que se distinguió correctamente la existencia de dos tipos de neurofibromatosis, la 1 y la 2. La neurofibromatosis tipo 1 es la más frecuente de las neurofibromatosis (cerca de 10 veces más frecuente que la tipo 2), y aunque muchos médicos y pacientes creen que es un trastorno que poco tiene que ver con el síndrome de Noonan, hoy sabemos que se trata también de una RASopatía porque el gen involucrado (NF1) participa también en la vía RAS.

Hay varios motivos por los que la Neurofibromatosis tipo 1 es un tipo singular de RASopatía. En primer lugar, ha sido conocida de siempre como una enfermedad con predisposición al desarrollo de unos tipos muy concretos de tumores benignos y malignos, que no son comunes en el resto de RASopatías. En segundo lugar, presenta característicamente afectación de la piel y de los nervios, y a veces ninguna otra alteración clínica en común con el resto de RASopatías (pueden no tener “cara típica”). Y por último, está causada por mutaciones en el gen NF1 que producen una proteína que no funciona bien (frente al

encendido permanente o posición “en on” que provocaban las mutaciones en las proteínas de la vía RAS del resto de RASopatías). El producto del gen NF1 en personas sanas, la neurofibromina, es una proteína “supresora de tumores”, que actúa inhibiendo la vía RAS. Las mutaciones encontradas en la Neurofibromatosis tipo 1 dan lugar a una versión “apagada” o “en off” de esta proteína, y el resultado es que al faltarle un inhibidor la vía RAS sufre un aumento de su activación. Finalmente, y como en el resto de las RASopatías, las mutaciones en NF1 dan lugar en última instancia a un aumento en la señalización a través de la vía RAS-MAPKinasa.

La neurofibromatosis tipo 1 tiene una incidencia al nacimiento de 1 de cada 2500-3000 recién nacidos vivos, lo que la sitúa con una frecuencia similar a la del síndrome de Noonan, y por lo tanto como la RASopatía más frecuente o la segunda más frecuente. Su herencia es autosómica dominante, como en el resto de RASopatías, y aproximadamente la mitad de los casos carecen de antecedentes familiares (son casos “de novo”).

5.1. Problemas frecuentes en Neurofibromatosis tipo 1

Alteraciones de la piel y otros trastornos de pigmentación

Las alteraciones de la piel son las manifestaciones más frecuentes y visibles en la Neurofibromatosis tipo 1, e incluyen las denominadas manchas “café con leche”, y las pecas en las axilas y las ingles. Hay que destacar que la presencia de una o dos manchas café con leche es normal y se puede ver hasta en un 10% de la población general. Las manchas café con leche suelen aparecer en los dos primeros años de vida pero pueden aumentar en número durante la infancia, por lo que los niños con 3-5 manchas sin otros signos de Neurofibromatosis tipo 1 deben ser vigilados ante la posibilidad de que desarrollen más manchas o aparezcan otros signos del trastorno. Finalmente, la presencia de 6 o más manchas café con leche (de más de 0,5 cm de diámetro en niños o 1,5 cm en adultos) se considera un criterio diagnóstico (ver más abajo criterios para el diagnóstico de la Neurofibromatosis tipo 1).

En cuanto a las pecas, como se ha explicado en el apartado del síndrome LEO-PARD, lo habitual en la población general es que aparezcan en zonas descubiertas, en personas de piel clara, y que aumenten con la exposición al sol. Por este motivo la aparición de pecas en las axilas y las ingles no es habitual, y se considera un criterio diagnóstico de la neurofibromatosis (ver más abajo criterios para el diagnóstico de la Neurofibromatosis tipo 1). Es característico que estas pecas aparezcan a los 5-8 años de edad.

Los nódulos de Lysch son acúmulos de melanocitos presentes en el iris de los ojos, que suelen desarrollarse en los niños a los 5-10 años y están presentes en casi todos los adultos con Neurofibromatosis tipo 1. Como las dos alteraciones descritas previamente, son un criterio diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1.

Estos tres trastornos de pigmentación (las manchas, las pecas y los “nódulos de Lysch”) son signos útiles para el diagnóstico, pero no tienen ninguna consecuencia para la salud de los pacientes, más allá de su repercusión estética. Recientemente se ha propuesto que el “nevus anémico”, una lesión congénita de la piel con disminución de la pigmentación podría ser un signo cutáneo específico de la Neurofibromatosis tipo 1.

Neurofibromas

Los neurofibromas son tumores benignos de la cubierta de los nervios periféricos (nervios fuera del sistema nervioso central que se extienden desde el mismo hasta los órganos del cuerpo incluida la piel, constituyen el sistema nervioso periférico) que pueden aparecer en la piel (cutáneos) o por debajo de esta (subcutáneos). Los neurofibromas cutáneos y subcutáneos localizados son frecuentes, suelen desarrollarse a partir de los 7 años, y rara vez dan problemas más allá de molestias locales por irritación o problemas estéticos. A veces los neurofibromas se desarrollan de forma difusa siguiendo el recorrido del nervio (son los denominados neurofibromas “plexiformes”) y en ocasiones se extienden a los tejidos adyacentes. Estos neurofibromas plexiformes son menos frecuentes (30-50%), aparecen desde el nacimiento hasta los 18 años y causan más problemas por su tendencia a extenderse con los nervios en su recorrido y a malignizar. Los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 tienen un riesgo de un 8-13% de desarrollar tumores malignos (tumores con crecimiento incontrolado que liberan metástasis: grupos de células que migran por el cuerpo y crecen en otros órganos a distancia del tumor original) de la cubierta de los nervios periféricos a lo largo de su vida, particularmente entre los 20 y los 35 años.

Otros tumores

Los tumores del sistema nervioso central son frecuentes en la Neurofibromatosis tipo 1. El tipo más frecuente es el glioma, sobre todo en el cerebro, el cerebelo y la vía óptica. Los gliomas del nervio óptico se detectan en un 15% de niños con Neurofibromatosis tipo 1 y generalmente tienen un curso favorable sin tratamiento, aunque pueden provocar problemas de visión que tardan en detectarse en la infancia.

Los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 tienen riesgo aumentado de desarrollar otros tumores como glioblastomas, tumores gastrointestinales, cáncer de mama, feocromocitoma, linfoma, rhabdomyosarcoma, y también algunos tipos de leucemia.

Problemas neurológicos y de desarrollo cognitivo

Muchos de los problemas neurológicos descritos en los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 son consecuencia de los tumores que pueden aparecer en el sistema nervioso central y periférico. También pueden presentar epilepsia (un 6-7%), que es habitualmente leve.

Los problemas cognitivos son comunes en los pacientes con Neurofibromato-

sis tipo 1, aunque son de carácter leve. Se han descrito dificultades de aprendizaje en un 30-60% de niños con Neurofibromatosis tipo 1 y son más frecuentes el trastorno de déficit de atención e hiperactividad y los trastornos del espectro autista.

Otros problemas

Los problemas ortopédicos incluyen el arqueamiento de la tibia que puede provocar fracturas, y la escoliosis. Los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 tienen un riesgo aumentado de hipertensión arterial, ocasionalmente debida a problemas con las arterias que irrigan los riñones, y más raramente en relación con un tipo de tumor infrecuente que produce hormonas llamado feocromocitoma. Los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 tienen también un riesgo elevado de presentar talla baja, déficit de hormona de crecimiento y pubertad precoz central (pubertad de inicio antes de los 8 años en las niñas y los 9 años en los niños).

Parecidos y diferencias con otras RASopatías

Si tenemos en cuenta que el gen que se encuentra alterado en los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1, tiene un papel en la vía RAS-MAPKinasas, no nos extrañará que haya similitudes entre esta y otras RASopatías.

Muchos pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 tienen rasgos faciales que recuerdan a la cara típica del síndrome de Noonan, o incluso una cara típica de síndrome de Noonan, si bien otros no tienen rasgos faciales alterados en absoluto. Los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 pueden presentar problemas congénitos de corazón (cerca de un 27%), el más frecuente de los cuales es la estenosis de la arteria pulmonar (diferente de la típica del síndrome de Noonan, en la que el estrechamiento se produce en la válvula pulmonar). Las manifestaciones cutáneas de la Neurofibromatosis tipo 1 pueden llegar a confundirse con las de las RASopatías, en particular en el caso del síndrome LEOPARD. Hay que destacar que es infrecuente que los pacientes con síndrome de Noonan o con síndrome LEOPARD tengan tantas manchas café con leche como los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1. Sin embargo, en algunos pacientes la distinción entre estas tres RASopatías puede representar un reto formidable para el médico. Para complicarlo aún más, hay pacientes que comparten datos clínicos de una Neurofibromatosis tipo 1, y además cumplen los criterios diagnósticos del síndrome de Noonan (no solo tienen algunos rasgos de síndrome de Noonan, sino que tienen las manifestaciones características de ambos trastornos). Esta combinación se ha dado en llamar “síndrome de Noonan-Neurofibromatosis”, y en la mayoría de casos descritos la causa es la misma que en la Neurofibromatosis tipo 1, las mutaciones en el gen NF1 (ver cuadro 13).

En cuanto a las diferencias más significativas con otras RASopatías, los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 tienen menos frecuencia de afectación de la talla y de pubertad tardía, menor frecuencia de criptorquidia y de malformaciones torácicas, menor frecuencia de anomalías ectodérmicas (pelo escaso

en cejas y en cuero cabelludo, piel seca...) y los casos de problemas linfáticos y sordera son anecdóticos. La frecuencia de tumores sólidos en sistema nervioso central y periférico de la Neurofibromatosis tipo 1 contrasta con la escasa frecuencia de este tipo de tumores en el síndrome de Noonan. Por otra parte, los trastornos de la sangre incluida la leucemia se describen en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1, pero son menos frecuentes que en el síndrome de Noonan.

5.2. Causa genética, correlación genotipo-fenotipo y criterios diagnósticos

Como se ha comentado, la causa de la Neurofibromatosis tipo 1 son las deleciones (pérdida de material genético, como un “borrado” de parte de la secuencia genética) de parte o de la totalidad del gen NF1. En un caso particular de deleciones que incluyen la totalidad del gen se ha visto que los pacientes tienden a desarrollar neurofibromas a una edad más precoz, tienen menor coeficiente intelectual, más manifestaciones faciales, y mayor riesgo de desarrollar tumores malignos de la cubierta de los nervios periféricos.

El estudio genético en la Neurofibromatosis tipo 1 se reserva para pacientes con presentaciones atípicas o en el límite con otras RASopatías, y para la toma de decisiones para planificar embarazos. Para el diagnóstico se usan los criterios clínicos desarrollados en 1987 en una conferencia del National Institutes of Health (Instituto Nacional de Salud, un grupo de instituciones del gobierno de los Estados Unidos dedicados a la investigación médica con sede en Bethesda, Mariland).

Dos o más de los siguientes criterios:

- Seis o más manchas café con leche.
- Pecas axilares y/o inguinales.
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o uno o más neurofibromas plexiformes.
- Dos o más nódulos de Lysch.
- Displasia ósea distintiva (displasia del ala del esfenoides, displasia de huesos largos).
- Glioma de la vía óptica.
- Un familiar de primer grado con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 de acuerdo a los criterios mencionados.

5.3. Variantes de la Neurofibromatosis tipo 1: el síndrome de Legius

El síndrome de Legius fue descrito en 2007 como una variante de la Neurofibromatosis tipo 1 que de hecho cumple los criterios del NIH de las manchas café con leche y las pecas axilares e inguinales, pero en la que característicamente

no se dan neurofibromas, nódulos de Lysch, ni malformaciones óseas, por lo que requieren un manejo menos intensivo. Se asocia a mutaciones en el gen SPRED1, un inhibidor también implicado en la vía RAS-MAPKinasa, y hasta la fecha se han descrito más de 200 casos.

5.4. Particularidades en la atención a los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1

De manera muy resumida, en los pacientes con Neurofibromatosis tipo1 se recomienda:

- Evaluar en el niño la aparición de nuevos neurofibromas y la progresión de neurofibromas antiguos. Explorar cuidadosamente la piel buscando irregularidades que permitan detectar neurofibromas plexiformes subyacentes (que sobresalgan en la piel o la depriman).
- Control anual de tensión arterial.
- Evaluación periódica del desarrollo neuropsicológico.
- Evaluación anual por oftalmólogo.
- Evaluación anual de problemas esqueléticos: escoliosis, deformidad de extremidades, aumento de tamaño de extremidades (que si es asimétrico podría ser secundario a neurofibromas plexiformes en el miembro afecto).
- Ofrecer a los pacientes y sus familias los recursos disponibles (familias de niños con Neurofibromatosis tipo 1, grupos de apoyo, panfletos informativos, páginas web, unidades de referencia).

6

REFERENCIAS COMENTADAS

van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;14;2:4.

Excelente y sintética revisión sobre el síndrome de Noonan con descripción de sus características más sobresalientes y recomendaciones de manejo. El artículo es muy práctico, aunque en algunos aspectos puede estar ya algo desfasado.

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(4):746-59.

Guía indispensable desarrollada en 2010 por algunos de los expertos más reconocidos en el síndrome de Noonan (entre ellos la doctora Noonan) y que ofrece un resumen de las manifestaciones del síndrome de Noonan y unas recomendaciones de manejo por aparatos.

DYS CERNE-Noonan Syndrome Guideline Development Group. Manage-

ment of Noonan Syndrome. A Clinical Guideline. 2010 (http://www.wess-land.com/Dyscerne_Noonan_Syndrome.pdf).

Guía de atención al paciente con síndrome de Noonan fácil de seguir, extensa y al mismo tiempo brillantemente resumida. Desarrollada por Dyscerne, una red de centros con experiencia en dismorfología desarrollada en Manchester.

Carcavilla A, López-Siguero J, Ezquieta B. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014;5(1):12- 28.

Revisión no sistemática de los estudios publicados sobre el uso de hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. Escrito en castellano.

Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Noonan Syndrome: A Systematic Review. Horm Res Paediatr 2015;83:167-176.

Revisión sistemática de los artículos científicos sobre el uso de hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan y su impacto en la talla adulta.

Hernandez-Martin A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cáncer y manifestaciones cutaneas. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(6):402-16.

Revisión concienzuda de las manifestaciones cutáneas de las RASopatías. Existe versión en castellano.

Ezquieta B, Santome JL, Carcavilla A, Guillen-Navarro E, Perez-Aytes A, Sanchez del Pozo J, et al. Alterations in RAS-MAPK genes in 200 Spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. Genotype and cardiopathy. Rev Esp Cardiol. 2012;65(5):447-55.

Estudio de genotipo y relación entre genotipo y cardiopatía de una muestra de pacientes españoles con síndrome de Noonan y otras RASopatías. Existe versión en castellano.

Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. LEOPARD syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:13.

Revisión de las manifestaciones del síndrome LEOPARD y algunas recomendaciones para la atención de estos pacientes desarrollada por una de las mayores expertas en este síndrome a nivel mundial: Anna Sarkozy.

Carcavilla A, Santome JL, Pinto I, Sanchez-Pozo J, Guillen-Navarro E, Martin- Frias M, et al. LEOPARD Syndrome: A Variant of Noonan Syndrome Strongly Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol. 2013;66(5):350- 6.

Estudio clínico y genético de una muestra de pacientes españoles con síndrome LEOPARD. Existe versión en castellano.

Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2014;134(4):e1149-62.

Revisión reciente de las manifestaciones clínicas y recomendaciones de seguimiento en el síndrome cardiofaciocutáneo, desarrollada a partir de una conferencia de expertos auspiciada por la asociación CFC International.

Carcavilla A, Garcia-Minaur S, Perez-Aytes A, Vendrell T, Pinto I, Guillen-Navarro E, et al. Síndrome cardiofaciocutáneo, un síndrome relacionado con el síndrome de Noonan: hallazgos clínicos y moleculares en 11 pacientes. Med Clin (Barc). 2015;20;144(2):67-72.

Estudio clínico y genético de una muestra de pacientes españoles con síndrome cardiofaciocutáneo Existe versión en castellano.

Gripp KW, Lin AE. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. Genet Med. 2012;14(3):285-92.

Resumen de las manifestaciones clínicas y recomendaciones de atención a los pacientes con síndrome de Costello firmada por una de las mayores expertas de este síndrome a nivel mundial: la doctora Karen Gripp.

Martínez-González V, Lapunzina P. Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP). Instituto de Genética Médica y Molecular –INGEMM. Síndrome de Costello.

<http://www.csgrpgrupo.org/wp-content/uploads/2015/02/CSGP-Costello.pdf>

Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome de Costello desarrollada por especialistas en genética clínica del Instituto de Genética Médica del Hospital La Paz.

Hersh JH; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. Pediatrics. 2008;121(3):633-42.

Guía clásica sobre las manifestaciones y recomendaciones en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1.

Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8):834-43.

Revisión reciente con algunas consideraciones acerca de las manifestaciones propias de la Neurofibromatosis tipo 1.

Agradecimientos:

A MARIA LUISA REAL GONZÁLEZ. Consejera de Sanidad Gobierno de Cantabria.

A JOSÉ MANUEL CRUZ VIADERO. Alcalde del Ayuntamiento de Torrelavega

A JUAN CARRIÓN TUDELA. Presidente FEDER, (Federación Española de Enfermedades Raras)

A LA DRA. BEGOÑA EZQUIETA ZUBICARAY. Asesora Genética, Responsable de examen diagnóstico, Investigadora del Síndrome de Noonan. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario Gregorio Marañón.

AI DR. ATILANO CARCAVILLA URQUÍ. Doctor en Medicina y Cirujía por la Universidad de Alcalá de Henares con una tesis doctoral dedicada a las Rasopatías. Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Toledo.

A JESÚS TORIBIO GONZÁLEZ. Asociación Síndrome Noonan de Cantabria.

A ULISES TORIBIO GONZÁLEZ. Asociación Síndrome Noonan de Cantabria.

A EUNICE TORIBIO GONZÁLEZ. Asociación Síndrome Noonan de Cantabria.

A LAURA FERNÁNDEZ CAMPO. Técnica Administrativa A.S.N.C.



Asociación Síndrome Noonan de Cantabria

Urb. La Soloba, (Eulogio Merino), 43 E
39530 Puente San Miguel. Reocín. Cantabria
Tlf./Fax 942 82 06 64 - Móvil 649 02 47 40
asindromenoonancantabria@yahoo.es
www.noonancantabria.es



Síndrome de Noonan
Cantabria Asociación



@SINDROMENOOANNC



GOBIERNO
de
CANTABRIA

CONSEJERÍA DE SANIDAD



GOBIERNO
de
CANTABRIA

DIRECCIÓN GENERAL DE
ORDENACIÓN Y ATENCIÓN SANITARIA

