



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Caracterización Clínica y Molecular de un Grupo de
Pacientes Españoles y Alemanes con RASopatías

D^a. Vanesa López González

2020



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Caracterización clínica y molecular de un grupo de
pacientes españoles y alemanes con RASopatías

Autora:

Vanesa López González

Directores:

Dra. Encarnación Guillén Navarro

Dra. Virginia Pérez Fernández

Dr. Martin Zenker

Murcia, 2020



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Encarnación Guillén Navarro, Doctora de Universidad del Área de Pediatría en el Departamento de Cirugía, Podiatría, Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Caracterización clínica y molecular de un grupo de pacientes españoles y alemanes con RASopatías", realizada por D. Vancsa López González, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 11 de Mayo de 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of a horizontal line with several vertical strokes crossing it.

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Virginia Pérez Fernández, Doctora de Universidad del Área de
Pediatría en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Ginecología y Obstetricia,
AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Caracterización clínica
y molecular de un grupo de pacientes españoles y alemanes con RASopatías",
realizada por D. Vanesa López González, bajo mi inmediata dirección y
supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por
la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 10 de Mayo de 2020

PEREZ FERNANDEZ
VIRGINIA - 34835975Z

Firmado digitalmente por PEREZ
FERNANDEZ VIRGINIA - 34835975Z
Fecha: 2020.05.11 11:36:22 +02'00'

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Martin Zenker, Profesor Titular de Universidad del Área de Magdeburg, Germany en el Departamento de Human Genetics, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Caracterización clínica y molecular de un grupo de pacientes españoles y alemanes con RA/Spondias", realizada por D. Vanesa López González, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de Abril de 2020

Prof. Dr. med. Martin Zenker
Institut für Hereditäre
Medizin/Feld 201
Otto-von-Guericke-Universität
Leipzig, Pa. 44
09120 Magdeburg

Mod:T-20

RESUMEN

Introducción. Las RASopatías son un grupo de enfermedades por variantes en genes que codifican componentes o reguladores de la vía RAS/MAPK. Suponen uno de los grupos más prevalentes de anomalías congénitas, incluyendo: síndrome Noonan (NS), Noonan-like con cabello anágeno (NSLH), Noonan-like con o sin riesgo elevado de leucemia mielomonocíta juvenil (NSLL), Noonan con léntigos múltiples (NSML), Cardiofaciocutáneo (CFC), Costello (CS), Neurofibromatosis-Noonan (NFNS) y Legius (LGSS).

Objetivo. Caracterización clínica y molecular de pacientes de la Región de Murcia y de Essen (Alemania) con RASopatías y comparación con la literatura. Cálculo de su prevalencia en Murcia, análisis de correlación genotipo-fenotipo y de la adecuación del seguimiento a las guías clínicas.

Material y métodos. Estudio retrospectivo, descriptivo y colaborativo internacional entre la Sección de Genética Médica (Servicio de Pediatría) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia, España, y el Institut für Humangenetik del Universitätsklinikum de Essen (IFHU), Alemania. Revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico prenatal/postnatal de RASopatía confirmado molecularmente, entre 1994-2012 en Essen y 2002-2018 en Murcia. Recogida de datos clínicos, fenotípicos (reconocimiento facial Face2Gene) y genotipo con análisis estadístico.

Resultados. 139 casos de RASopatías (3 prenatales), 118 de España y 21 de Alemania, siendo NS el más común (65%). Principales unidades remisoras: Pediatría General, Genética Médica y Cardiología Infantil. Motivos de derivación más frecuentes: rasgos dismórficos y cardiopatía. Edad media en la remisión: 12,45 años. Prevalencia estimada para NS en Murcia: 1/6054 recién nacidos vivos (RNV). Principales hallazgos en NS: cardiopatía (76%), talla baja (53%), microcefalia (40%), discapacidad intelectual (DI) (35%) y leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) (4%). 2 fallecimientos (2,3%). Asociación entre anomalías linfáticas prenatales y pterigium colli. Reunión de criterios diagnósticos de van der Burgt en todos los clasificados por Face2Gene como típicos frente al 75% de atípicos ($p=0,003$). Asociación entre bajo peso, talla baja, microcefalia, retraso motor y cirugía cardiaca con DI, también entre anomalías de sistema nervioso central (SNC) y crisis convulsivas. Sin valoración cardiológica 7%, ecografía abdominal 30%, valoración oftalmológica 24%, auditiva 36% y coagulación 41%. NFNS y NSML con rasgos particulares solapantes con NS, con menor frecuencia de hipertelorismo y mayor de lesiones pigmentadas. CFC y CS *de novo* y con fenotipo clásico. NS, NFNS y NSML mayoritariamente *de novo*, a diferencia de LGSS. *PTPN11* primer gen mutado en frecuencia en NS (74%). 3 variantes nuevas en *SOS1*, *RAF1* y *LZTR1*, 5 en *NF1* y 2 en *SPRED1*. Correlación genotipo-fenotipo: mayor porcentaje de microcefalia en *PTPN11*, MCH en *RAF1* y neurodesarrollo y talla menos afectados en *SOS1*.

Conclusiones. Presentamos una serie amplia de afectos de RASopatías con manifestaciones clínicas, en su mayoría, superponibles a lo publicado. Destaca en NS una prevalencia elevada de microcefalia, superior en *PTPN11*, asociada con DI y alteración conductual, no reportada con anterioridad. Parece existir mayor gravedad de la afectación clínica sistémica acompañando a la gravedad del fenotipo craneofacial. La falta de exploraciones complementarias constituye un punto de mejora. El espectro mutacional es similar al descrito, con mayor porcentaje en NS de variantes en *PTPN11*, probablemente debido a la mayor accesibilidad a su estudio y a su correlación con un fenotipo más clásico. La descripción de 10 nuevas variantes contribuye a la ampliación del conocimiento molecular y los resultados de correlación genotipo-fenotipo a la mejora de la información pronóstica. La prevalencia estimada en la Región de Murcia es inferior a la reportada, siendo preciso el desarrollo de estrategias para la mejora en su detección. Al ser las principales unidades remitoras pediátricas, es necesaria una mayor sensibilización de las especialidades de adultos hacia este grupo de enfermedades.

Palabras clave: RASopatías, vía RAS/MAPK, Síndrome Noonan (NS), Síndrome Noonan-like con cabello anágeno (NSLH), Síndrome Noonan-like con o sin leucemia mielomonocítica juvenil (NSLL), Síndrome Noonan con léntigos múltiples (NSML), Síndrome Cardiofaciocutáneo (CFC), Síndrome Costello (CS), Síndrome Neurofibromatosis-Noonan (NFNS), Síndrome Legius (LGSS), *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *CBL*, *LZTR1*, *BRAF*, *MAP2K1*, *HRAS*, *NF1* y *SPRED1*.

ABSTRACT

Introduction. RASopathies are a group of diseases due to variants in genes that encode components or regulators of the RAS/MAPK pathway. They represent one of the most prevalent groups of multiple congenital anomalies, including Noonan syndrome (NS), Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair (NSLH), Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia (NSLL), Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML), Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC), Costello syndrome (CS), Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS) and Legius syndrome (LGSS).

Objective. Clinical and molecular characterization of patients from Murcia and Essen (Germany) with RASopathies, and comparison with the literature. Estimation of their prevalence in Murcia, analysis of genotype-phenotype correlation, and of the adequacy of the follow-up to the clinical guidelines.

Material and methods. Retrospective, descriptive and international collaborative study between the Medical Genetics Section, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain, and the Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Essen, Germany. Review of medical records of patients with prenatal/postnatal diagnosis of a molecularly confirmed RASopathy, between 1994-2012 in Essen and 2002-2018 in Murcia. Collection of clinical, phenotypic data (Face2gene facial recognition program) and genotype, with statistical analysis.

Results. 139 cases of RASopathy (3 prenatal; 118 Spain/21 Germany), with NS being the most common (65%). Main referral units: General Pediatrics, Medical Genetics and Pediatric Cardiology. Most common reasons for referral: dysmorphic features and heart disease. Mean age at referral: 12.45 years. Estimated prevalence for NS in Murcia: 1/6054 live newborns. Main findings in NS: heart defects (76%), short stature (53%), microcephaly (40%), intellectual disability (ID) (35%) and juvenile myelomonocytic leukemia (4%). 2 deceased patients (2.3%). Association between prenatal lymphatic abnormalities and pterygium colli. All those classified as typical met van der Burgt diagnostic criteria compared to 75% of the atypical ones ($p = 0.003$). Association between low weight, short stature, microcephaly, motor delay and cardiac surgery with ID, also between central nervous system abnormalities and seizures. 7% had no cardiac evaluation, 30% abdominal ultrasound, 24% ophthalmological evaluation, 36% hearing evaluation and 41% coagulation study. In NFNS and NSML particular features were overlapping with those of NS, with less frequency of hypertelorism and greater frequency of pigmented lesions. All CFC and CS were *de novo* and presented with a classic phenotype. In NS, NFNS and NSML the majority of cases were *de novo*, with the highest percentage of inherited cases in LGSS. *PTPN11* was the most frequently mutated gene in NS (74%). 3 new variants were identified in *SOS1*, *RAF1* and *LZTR1*, 5 in *NF1* and 2 in *SPRED1*. Genotype-phenotype correlation: higher percentage of microcephaly in *PTPN11* and HCM in *RAF1*. Neurodevelopment and height were less affected in *SOS1*.

Conclusions. We present a wide series of RASopathy cases with clinical manifestations, mostly, in accordance with what has been published. In NS there is a large prevalence of microcephaly, higher in *PTPN11*, associated with ID and behavioral alteration, not previously reported. There appears to be greater severity of systemic involvement accompanying the severity of the craniofacial phenotype. The lack of complementary examinations constitutes a point of improvement. The mutational spectrum is similar to that described, with a higher percentage in NS of pathogenic variants in *PTPN11*, probably due to the increased accessibility to its study and its correlation with a more classic phenotype. The description of 10 new variants contributes to the expansion of molecular knowledge, and the results of the genotype-phenotype correlation to the improvement of prognostic information. The estimated prevalence in Murcia is lower than what has been reported, consequently the development of strategies to improve detection being necessary. Since main referral units are pediatrics, greater awareness of adult specialties towards this group of diseases is necessary.

Key words: RASopathies, RAS/MAPK pathway, Noonan syndrome (NS), Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair (NSLH), Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia (NSLL), Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML), Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC), Costello syndrome (CS), Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS), Legius syndrome (LGSS), *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *CBL*, *LZTR1*, *BRAF*, *MAP2K1*, *HRAS*, *NF1* and *SPRED1*.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos los que han ayudado a que este proyecto haya sido posible. Gracias a mis directores, Encarna Guillén, Virginia Pérez y Martin Zenker, así como a mi tutor, Manuel Sánchez-Solís, por su tiempo, sus acertadas sugerencias y su apoyo durante este largo proceso. Especial agradecimiento a Encarna por ofrecerme este tema y despertar en mí el interés por las RASopatías.

A mis compañeras de consulta, Mary Ballesta, M. José Sánchez, Ana Teresa Serrano, Lydia Rodríguez, María Barreda y M. Elena Pérez, por su labor con los pacientes incluidos en el trabajo, sus sabios consejos, por ser una fuente constante de inspiración y por creer en mí. Mención especial a M. José por sus valiosas aportaciones. Gracias igualmente a Remedios Gil, Asunción Toledo, Antonia Almela, Marisa Lozano, M. José Ricós, Loli Bautista y Ada Martínez, por hacer que todo sea siempre posible con una sonrisa.

A Dagmar Wiczorek, jefa de Genética Médica del Institut für Humangenetik de Essen, actualmente en el Universitätsklinikum de Düsseldorf, Alemania, por brindarme el tiempo necesario para poner en marcha este proyecto, su supervisión y su aliento. Gracias igualmente al resto de compañeras de Alemania, Beate Albrecht, Alma Kuchler, Christina Czeschik y Barbara Mikat, por compartir conmigo tan amablemente sus pacientes y acogerme en su equipo.

A Christina Lissewski y Julia Brinkmann (Institut für Humangenetik, Magdeburg, Alemania) por su disponibilidad y profundo conocimiento de las RASopatías que tanto ha ayudado a nuestros pacientes.

A Begoña Ezquieta (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), Guillermo Glover, M. Carmen Martínez y Pablo Carbonell (Centro de Bioquímica y Genética Clínica, HCUVA, Murcia), que han llevado a cabo gran parte de los estudios moleculares y siempre han estado disponibles para mis muchas consultas.

A María García-Hoyos (Imegen, Valencia) y Sixto García-Miñaur (Ingemm, Hospital la Paz, Madrid) por su inestimable ayuda en la revisión de esta tesis y su eterna disponibilidad.

A los miembros del equipo de Face2gene, en especial a Nicole Fleischer, por su inmensa colaboración en el análisis de reconocimiento facial.

A la Sección de Cardiología Infantil de nuestro hospital y, en especial, a Juana María Espín, por su gran ayuda en la interpretación de la valoración cardiológica de los pacientes.

A la Sección de Endocrinología Infantil de nuestro hospital, en especial a Arancha Escribano, así como a los compañeros en el resto de hospitales de la región, José María Donate, Isabel María Valcárcel y Jaume Enjuanes, por compartir tan generosamente los datos de sus pacientes en tratamiento con GH.

A Esther Zorio (Cardiología, Hospital la Fe, Valencia) por compartir conmigo sus pacientes y permitir que formen parte de este trabajo.

A los miembros de la Unidad Materno Fetal de nuestro hospital y, en especial, a Juan Luis Delgado, por su amable colaboración con la cesión de imágenes prenatales.

A Cristina Arnaldos, por su disponibilidad y su gran ayuda con los aspectos informáticos.

A mi amiga Elena Vicente, por todas las horas dedicadas a la estadística para los diferentes congresos.

A los pacientes incluidos en este proyecto y sus familias, ejemplo de lucha y superación, sin cuya colaboración no habría sido posible.

Gracias a mi maravillosa familia. A mi hermana por su ayuda siempre y, muy especialmente, a mi madre, porque su ejemplo y apoyo han hecho posible este y todos los logros de mi vida. A mi marido, Bernardo, y a mis hijos, Carmen y Gonzalo, por cederme tanto de su tiempo y cuidarme como lo hacen.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	27
ÍNDICE DE TABLAS.....	31
ÍNDICE DE FIGURAS.....	37
1. INTRODUCCIÓN.....	41
1.1. RASOPATÍAS.....	43
1.1.1. Definición y clasificación de las RASopatías.....	43
1.1.2. Vía RAS/MAPK.....	44
1.2. DESCRIPCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LA BASE MOLECULAR DE LAS DISTINTAS RASOPATÍAS.....	45
1.2.1. Síndrome Noonan (NS).....	45
<i>1.2.1.1. Introducción histórica.....</i>	<i>45</i>
<i>1.2.1.2. Prevalencia.....</i>	<i>46</i>
<i>1.2.1.3. Base molecular.....</i>	<i>46</i>
<i>1.2.1.4. Criterios diagnósticos.....</i>	<i>49</i>
<i>1.2.1.5. Manifestaciones clínicas.....</i>	<i>51</i>
1.2.2. Síndrome Neurofibromatosis-Noonan (NFNS).....	55
1.2.3. Síndrome Noonan con Léntigos Múltiples (NSML).....	56
1.2.4. Síndrome Legius (LGSS).....	58
1.2.5. Síndrome Cardiofaciocutáneo (CFC).....	59
1.2.6. Síndrome Costello (CS).....	61
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	63
2.1. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	65
2.1.1. Justificación del estudio.....	65
2.1.2. Hipótesis.....	65
2.2. OBJETIVOS.....	66
2.2.1. Objetivos principales.....	66
2.2.2. Objetivos secundarios.....	66
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
3.1. PACIENTES Y MATERIAL.....	69
3.1.1. Población y ámbito.....	69
3.1.2. Fuentes de datos.....	69
3.1.3. Material.....	70
3.2. MÉTODO.....	71

3.2.1. Selección de participantes	71
3.2.1.1. <i>Criterios de inclusión</i>	71
3.2.1.2. <i>Criterios de exclusión</i>	71
3.2.1.3. <i>Procedimiento para la selección de participantes</i>	72
3.2.1.4. <i>Precisión de la muestra</i>	72
3.2.2. Variables empleadas en el estudio	73
3.2.2.1. <i>Principales variables clínicas y moleculares recogidas en la cohorte</i>	73
3.2.2.2. <i>Estrategia seguida para el estudio molecular en ambas secciones</i>	75
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	78
4. RESULTADOS	79
4.1. COHORTE GENERAL	81
4.1.1. Descripción de la cohorte: categorías clínicas, edad de remisión y sexo	81
4.1.2. Base genética	82
4.1.2.1. <i>Base molecular</i>	82
4.1.2.2. <i>Tipo de herencia</i>	82
4.1.2.3. <i>Otros diagnósticos genéticos</i>	83
4.1.3. Datos referentes a los progenitores	83
4.1.3.1. <i>Nacionalidad</i>	83
4.1.3.2. <i>Consanguinidad</i>	83
4.1.3.3. <i>Edad al nacimiento de los afectados</i>	83
4.1.3.4. <i>Talla</i>	84
4.1.4. Datos referentes a la gestación	85
4.1.4.1. <i>Tipo de concepción</i>	85
4.1.4.2. <i>Gemelaridad</i>	85
4.1.4.3. <i>Patología gestacional materna y hábitos tóxicos</i>	85
4.1.4.4. <i>Screening de riesgo de aneuploidías en primer trimestre</i>	86
4.1.4.5. <i>Anomalías ecográficas prenatales</i>	86
4.1.5. Nacimiento y periodo neonatal	87
4.1.5.1. <i>Edad gestacional</i>	87
4.1.5.2. <i>Tipo de parto</i>	87
4.1.5.3. <i>Necesidad de reanimación</i>	87
4.1.5.4. <i>Peso al nacimiento</i>	87
4.1.6. Datos referentes a la remisión a Genética Médica	88
4.1.6.1. <i>Unidades de procedencia</i>	88
4.1.6.2. <i>Motivos de remisión</i>	89
4.1.6.3. <i>Sospecha de RASopatía en el momento de su derivación</i>	90

4.1.6.4. Año de derivación.....	92
4.1.7. Fallecimientos.....	93
4.2. SÍNDROME NOONAN (NS)	93
4.2.1. Descripción de la serie: edad de remisión, sexo y fallecimientos.....	93
4.2.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	94
4.2.2.1. Motivos de derivación.....	94
4.2.2.2. Unidades de procedencia.....	94
4.2.3. Base genética.....	95
4.2.3.1. Distribución de variantes patogénicas en NS.....	95
4.2.3.2. Patrón de herencia.....	97
4.2.4. Datos referentes a los progenitores.....	98
4.2.4.1. Edad al nacimiento de los afectados.....	98
4.2.4.2. Talla.....	98
4.2.5. Hallazgos ecográficos prenatales.....	99
4.2.5.1. Cohorte postnatal.....	99
4.2.5.2. Cohorte prenatal.....	102
4.2.6. Nacimiento y periodo neonatal.....	104
4.2.6.1. Edad gestacional.....	104
4.2.6.2. Tipo de parto.....	105
4.2.6.3. Necesidad de reanimación.....	105
4.2.6.4. Somatometría al nacimiento.....	105
4.2.7. Dificultades de alimentación.....	106
4.2.8. Antropometría, crecimiento y desarrollo.....	107
4.2.8.1. Variables antropométricas en su valoración en Genética Médica.....	107
4.2.8.2. Determinación de hormona de crecimiento.....	110
4.2.8.3. Tratamiento con hormona de crecimiento.....	111
4.2.8.4. Desarrollo puberal.....	111
4.2.8.5. Fertilidad.....	111
4.2.8.6. Abortos.....	112
4.2.9. Rasgos dismórficos craneofaciales.....	112
4.2.10. Anomalías esqueléticas.....	117
4.2.11. Manifestaciones ectodérmicas.....	120
4.2.12. Anomalías linfáticas.....	123
4.2.13. Manifestaciones cardiológicas.....	124
4.2.13.1. Defectos estructurales cardiacos.....	124
4.2.13.1.1. Abordaje terapéutico.....	130
4.2.13.2. Anomalías electrocardiográficas.....	132

4.2.14. Neurodesarrollo	134
4.2.14.1. <i>Edad en la evaluación del neurodesarrollo</i>	134
4.2.14.2. <i>Afectación de las distintas áreas del neurodesarrollo</i>	134
4.2.14.3. <i>Desarrollo motor</i>	136
4.2.14.4. <i>Afectación del lenguaje</i>	138
4.2.14.5. <i>Dificultades de aprendizaje y nivel de estudios</i>	138
4.2.14.6. <i>Discapacidad intelectual</i>	139
4.2.14.7. <i>Anomalías de sistema nervioso central</i>	142
4.2.15. Anomalías nefrourológicas y genitales	146
4.2.16. Anomalías oftalmológicas	147
4.2.17. Audición, área ORL y vía respiratoria	149
4.2.18. Manifestaciones oncohematológicas	150
4.2.19. Infecciones y autoinmunidad	152
4.3. SÍNDROME NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN (NFNS)	153
4.3.1. Descripción de la serie: edad de remisión y sexo	153
4.3.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica	153
4.3.3. Base genética	154
4.3.4. Datos referentes a los progenitores	155
4.3.5. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento y periodo neonatal	156
4.3.6. Dificultades de alimentación	157
4.3.7. Antropometría, crecimiento y desarrollo	157
4.3.8. Rasgos dismórficos craneofaciales	159
4.3.9. Anomalías esqueléticas	161
4.3.10. Manifestaciones ectodérmicas	162
4.3.11. Anomalías linfáticas	163
4.3.12. Manifestaciones cardiológicas	163
4.3.13. Neurodesarrollo	165
4.3.14. Anomalías renales, genitourinarias y anorrectales	169
4.3.15. Anomalías oftalmológicas	170
4.3.16. Audición y área ORL	171
4.3.17. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes	171
4.4. SÍNDROME NOONAN CON LÉNTIGOS MÚLTIPLES (NSML)	173
4.4.1. Descripción de la serie: edad de remisión y sexo	173
4.4.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica	173
4.4.3. Base genética	174
4.4.4. Datos referentes a los progenitores	174
4.4.5. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento y periodo neonatal	175

4.4.6. Dificultades de alimentación.....	176
4.4.7. Antropometría, crecimiento y desarrollo.....	177
4.4.8. Rasgos dismórficos craneofaciales.....	178
4.4.9. Anomalías esqueléticas.....	180
4.4.10. Manifestaciones ectodérmicas.....	181
4.4.11. Anomalías linfáticas.....	182
4.4.12. Manifestaciones cardiológicas.....	182
4.4.13. Neurodesarrollo.....	184
4.4.14. Anomalías renales y genitourinarias.....	187
4.4.15. Anomalías oftalmológicas.....	188
4.4.16. Audición y área ORL.....	188
4.4.17. Manifestaciones oncohematológicas e infecciosas.....	188
4.5. SÍNDROME LEGIUS (LGSS).	190
4.5.1. Descripción de la serie: edad de remisión y sexo.....	190
4.5.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	190
4.5.3. Base genética.....	191
4.5.4. Datos referentes a los progenitores.....	191
4.5.5. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación.....	192
4.5.6. Antropometría, crecimiento y desarrollo.....	193
4.5.7. Rasgos dismórficos craneofaciales, manifestaciones ectodérmicas, esqueléticas y linfáticas.....	194
4.5.8. Manifestaciones cardiológicas.....	195
4.5.9. Neurodesarrollo.....	195
4.5.10. Anomalías renales, genitourinarias y anorrectales.....	197
4.5.11. Manifestaciones oftalmológicas.....	197
4.5.12. Audición.....	197
4.5.13. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes.....	197
4.6. SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO (CFC).	199
4.6.1. Descripción de la serie: base genética, edad de remisión, sexo y fallecimientos.....	199
4.6.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	200
4.6.3. Datos referentes a los progenitores.....	201
4.6.4. Hallazgos ecográficos prenatales.....	201
4.6.5. Nacimiento y periodo neonatal.....	202
4.6.6. Dificultades de alimentación.....	202
4.6.7. Antropometría, crecimiento y desarrollo.....	203
4.6.8. Rasgos dismórficos craneofaciales.....	204

4.6.9. Anomalías esqueléticas.....	206
4.6.10. Manifestaciones ectodérmicas.....	207
4.6.11. Anomalías linfáticas.....	208
4.6.12. Manifestaciones cardiológicas.....	208
4.6.13. Neurodesarrollo.....	211
4.6.14. Anomalías renales y genitourinarias.....	213
4.6.15. Anomalías oftalmológicas y audición.....	214
4.6.16. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes.....	215
4.7. SÍNDROME COSTELLO (CS).....	216
4.7.1. Descripción de la serie: base genética, edad de remisión y sexo.....	216
4.7.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	216
4.7.3. Datos referentes a los progenitores.....	216
4.7.4. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación.....	216
4.7.5. Antropometría, crecimiento y desarrollo.....	217
4.7.6. Rasgos dismórficos craneofaciales.....	217
4.7.7. Anomalías esqueléticas.....	217
4.7.8. Manifestaciones ectodérmicas.....	218
4.7.9. Anomalías linfáticas.....	218
4.7.10. Manifestaciones cardiológicas.....	218
4.7.11. Neurodesarrollo.....	218
4.7.12. Anomalías renales y genitourinarias.....	219
4.7.13. Anomalías oftalmológicas.....	219
4.7.14. Audición, área ORL y vía respiratoria.....	219
4.7.15. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes.....	219
5. DISCUSIÓN.....	221
5.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO.....	223
5.1.1. Limitaciones.....	223
5.1.2. Fortalezas.....	224
5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.....	224
5.2.1. Cohorte general.....	224
5.2.2. Síndrome Noonan.....	227
5.2.2.1. Prevalencia.....	227
5.2.2.2. Unidades remisoras y motivos de derivación.....	227
5.2.2.3. Edad de remisión y fallecimientos.....	228
5.2.2.4. Base molecular.....	229

5.2.2.5. Diagnóstico prenatal (cohorte postnatal y prenatal)	234
5.2.2.6. Periodo neonatal.....	238
5.2.2.7. Variables antropométricas al nacimiento.....	238
5.2.2.8. Dificultades de alimentación y patología gastrointestinal.....	239
5.2.2.9. Desarrollo pondoestatural y tratamiento con hormona de crecimiento.....	240
5.2.2.10. Desarrollo puberal, fertilidad y abortos.....	245
5.2.2.11. Características craneofaciales.....	246
5.2.2.12. Anomalías esqueléticas.....	248
5.2.2.13. Manifestaciones ectodérmicas.....	250
5.2.2.14. Anomalías linfáticas.....	254
5.2.2.15. Manifestaciones cardiológicas.....	255
5.2.2.16. Neurodesarrollo y anomalías de sistema nervioso central.....	260
5.2.2.17. Anomalías nefrourológicas y genitales.....	267
5.2.2.18. Manifestaciones oftalmológicas.....	269
5.2.2.19. Audición y área ORL.....	270
5.2.2.20. Manifestaciones oncohematológicas.....	272
5.2.2.21. Infecciones y autoinmunidad.....	275
5.2.3. Síndrome Neurofibromatosis-Noonan.....	277
5.2.3.1. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	277
5.2.3.2. Base genética.....	278
5.2.3.3. Datos referentes a los progenitores.....	279
5.2.3.4. Hallazgos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación.....	279
5.2.3.5. Antropometría, crecimiento y desarrollo.....	280
5.2.3.6. Desarrollo puberal, fertilidad y abortos.....	281
5.2.3.7. Rasgos dismórficos craneofaciales.....	281
5.2.3.8. Anomalías esqueléticas y linfáticas.....	282
5.2.3.9. Manifestaciones ectodérmicas.....	282
5.2.3.10. Manifestaciones cardiológicas.....	283
5.2.3.11. Neurodesarrollo.....	284
5.2.3.12. Anomalías nefrourológicas y genitales.....	285
5.2.3.13. Anomalías oftalmológicas.....	286
5.2.3.14. Audición.....	286
5.2.3.15. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes.....	286
5.2.4. Síndrome Noonan con léntigos múltiples.....	288
5.2.4.1. Descripción de la serie y base genética.....	288
5.2.4.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	288

5.2.4.3. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación.....	289
5.2.4.4. Antropometría, crecimiento y desarrollo.....	289
5.2.4.5. Rasgos dismórficos craneofaciales.....	290
5.2.4.6. Anomalías esqueléticas.....	291
5.2.4.7. Manifestaciones ectodérmicas y linfáticas.....	291
5.2.4.8. Manifestaciones cardiológicas.....	292
5.2.4.9. Neurodesarrollo.....	294
5.2.4.10. Anomalías renales y genitourinarias.....	295
5.2.4.11. Anomalías oftalmológicas y audición.....	295
5.2.4.12. Manifestaciones oncohematológicas.....	295
5.2.5. Síndrome Legius.....	297
5.2.5.1. Descripción de la serie y base genética.....	297
5.2.5.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	297
5.2.5.3. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, antropometría y dificultades de alimentación.....	297
5.2.5.4. Rasgos dismórficos craneofaciales, manifestaciones ectodérmicas, esqueléticas y linfáticas.....	298
5.2.5.5. Manifestaciones cardiológicas.....	299
5.2.5.6. Neurodesarrollo.....	299
5.2.5.7. Anomalías renales, genitourinarias y anorrectales.....	300
5.2.5.8. Audición y manifestaciones oftalmológicas.....	300
5.2.5.9. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes.....	300
5.2.6. Síndrome Cardiofaciocutáneo.....	302
5.2.6.1. Descripción de la serie y base genética.....	302
5.2.6.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica.....	302
5.2.6.3. Hallazgos ecográficos prenatales, periodo neonatal, crecimiento y dificultades de alimentación.....	303
5.2.6.4. Rasgos dismórficos.....	304
5.2.6.5. Anomalías esqueléticas.....	304
5.2.6.6. Manifestaciones ectodérmicas.....	305
5.2.6.7. Anomalías linfáticas.....	306
5.2.6.8. Manifestaciones cardiológicas.....	306
5.2.6.9. Neurodesarrollo.....	307
5.2.6.10. Anomalías renales y genitourinarias.....	308
5.2.6.11. Audición y anomalías oftalmológicas.....	309
5.2.6.12. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes.....	309

5.2.7. Síndrome Costello	311
5.2.7.1. <i>Descripción de la serie y base genética</i>	311
5.2.7.2. <i>Hallazgos ecográficos prenatales, periodo neonatal, dificultades de alimentación y crecimiento</i>	311
5.2.7.3. <i>Rasgos dismórficos craneofaciales y manifestaciones ectodérmicas, esqueléticas y linfáticas</i>	312
5.2.7.4. <i>Manifestaciones cardiológicas</i>	313
5.2.7.5. <i>Neurodesarrollo</i>	314
5.2.7.6. <i>Anomalías renales y genitourinarias</i>	314
5.2.7.7. <i>Anomalías oftalmológicas</i>	315
5.2.7.8. <i>Audición, área ORL y vía respiratoria</i>	315
5.2.7.9. <i>Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes</i>	315
5.2.7.10. <i>Correlación genotipo-fenotipo</i>	316
5.3. APLICACIONES PRÁCTICAS.....	317
5.4. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	318
6. CONCLUSIONES	319
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	323
8. ANEXOS	351
8.1. ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIOS GENÉTICOS DE LAS SECCIONES DE GENÉTICA MÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA DE MURCIA Y DEL UNIVERSITÄTSKLINIKUM DE ESSEN.....	353
8.2. ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS DE LAS SECCIONES DE GENÉTICA MÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA DE MURCIA Y DEL UNIVERSITÄTSKLINIKUM DE ESSEN.....	359
8.3. ANEXO 3. APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA DE MURCIA.....	361
8.4. ANEXO 4. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y MOLECULARES.....	362
8.5 ANEXO 5. PUBLICACIONES, COMUNICACIONES EN CONGRESOS Y PONENCIAS.....	383
8.5.1. Publicaciones	383
8.5.2. Comunicaciones en congresos	383
8.5.3. Ponencias	384

ABREVIATURAS

ArrayCGH	Array de hibridación genómica comparativa
AV	Auriculo-Ventricular
BVC	Biopsia de vellosidad corial
CAKUT	Anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario
CAV	Canal Auriculo-Ventricular
CFC	Síndrome Cardiofaciocutáneo
CI	Cociente intelectual
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
CS	Síndrome Costello
DAP	Ductus arterioso persistente
DE	Desviación estándar
DI	Discapacidad intelectual
DPM	Desarrollo psicomotor
DSA	Defecto septal atrial
DSV	Defecto septal ventricular
ECG	Electrocardiograma
EG	Edad gestacional
EM	Esclerosis múltiple
EVP	Estenosis valvular pulmonar
FOP	Fosa oval permeable
GH	“Growth hormone” (Hormona de crecimiento)
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia
HPO	“Human Phenotype Ontology”
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IFHU	Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Essen, Alemania

Abreviaturas

IFHM	Institut für Humangenetik, Magdeburg, Alemania
ILE	Interrupción legal del embarazo
INE	Instituto Nacional de Estadística
IMC	Índice de masa corporal
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LGSS	Síndrome Legius
LMMJ	Leucemia mielomonocítica juvenil
LPRD	Síndrome LEOPARD
MCH	Miocardiopatía hipertrófica
MCL	Manchas café con leche
MLPA	“Multiplex ligation-dependent probe amplification” (Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples)
NA	No aplica
NFNS	Síndrome Neurofibromatosis–Noonan
NGS	“Next Generation Sequencing”
NR	No registrado
NS	Síndrome Noonan
NSLH	Síndrome Noonan-like con cabello anágeno
NSLL	Síndrome Noonan-like con o sin leucemia mielomonocítica juvenil
NSML	Síndrome Noonan con léntigos múltiples
OMIM	“Online Mendelian Inheritance in Man” (Herencia mendeliana on line)
OR	Odds ratio
PC	Perímetro craneal
PN	Pliegue nuchal
R	Rango
RAS/MAPK	“Mitogen activated protein kinase” (Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica)
RGE	Reflujo gastroesofágico
RNV	Recién nacidos vivos

RPM	Retraso psicomotor
RR	Riesgo relativo
RVU	Reflujo vesicoureteral
SNC	Sistema nervioso central
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TEA	Trastorno del espectro autista
TN	Translucencia nucal
TP	Tiempo de protrombina
TRA	Técnica de reproducción asistida
TTP	Tiempo de tromboplastina parcial
UMF	Unidad Materno Fetal
VI	Ventrículo izquierdo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios clínicos diagnósticos de van der Burgt para NS.....	50
Tabla 2. Criterios diagnósticos para NF1.	55
Tabla 3. Criterios diagnósticos para NSML.	56
Tabla 4. RASopatías incluidas en el estudio.	71
Tabla 5. Pacientes seleccionados para el estudio en la Sección de Genética Médica del HCUVA de Murcia, España, y el IFHU de Essen, Alemania.....	72
Tabla 6. Distribución de pacientes de la cohorte postnatal por unidades de procedencia y diagnóstico.....	81
Tabla 7. Origen de la enfermedad en las diferentes categorías clínicas.	83
Tabla 8. Anomalías ecográficas prenatales en la serie general.....	86
Tabla 9. Anomalías ecográficas prenatales en las diferentes categorías clínicas.	87
Tabla 10. Distribución por sexo y gen mutado en NS.	93
Tabla 11. Variantes patogénicas en los distintos genes causales de NS.	96
Tabla 12. Distribución de variantes patogénicas en los exones del gen <i>PTPN11</i> en NS.....	97
Tabla 13. Patrón de herencia en NS y distribución por genes.....	97
Tabla 14. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo en NS....	98
Tabla 15. Talla media de los progenitores afectos y sanos por sexo en NS.....	98
Tabla 16. Talla media diana de los afectados por sexo y enfermedad heredada vs <i>de novo</i> en NS.....	98
Tabla 17. Anomalías ecográficas prenatales en NS y distribución por genes.....	99
Tabla 18. Porcentaje de anomalías ecográficas en NS por gen mutado.....	100
Tabla 19. Distribución de anomalías ecográficas en los distintos exones del gen <i>PTPN11</i>	100
Tabla 20. Anomalías linfáticas prenatales y rasgos particulares postnatales en NS.....	101
Tabla 21. Relación entre hallazgos ecográficos anormales prenatales y manifestaciones clínicas postnatales en NS.....	101
Tabla 22. Descripción de casos prenatales de NS.....	104
Tabla 23. Edad gestacional media global y por sexos en NS.....	104
Tabla 24. Prematuridad y distribución por gen causal en NS.	104
Tabla 25. Tipo de nacimiento en NS y distribución por genes.....	105
Tabla 26. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en NS.....	105
Tabla 27. Distribución de bajo peso (<-2 DE), peso elevado (>2 DE), talla baja (<-2 DE) y microcefalia (<-2 DE) al nacimiento en función del gen mutado en NS.....	106
Tabla 28. Distribución de problemas de alimentación por gen mutado en NS.....	107
Tabla 29. Media de variables antropométricas por sexo y gen causal en NS en su valoración en consulta.....	108
Tabla 30. Distribución de la talla por sexo en percentiles para NS.....	109

Tabla 31. Distribución de bajo peso (<-2 DE), talla baja (<-2 DE), bajo IMC (<-2 DE), microcefalia (<-2 DE) y macrocefalia (>2 DE) en función del gen mutado en NS.....	109
Tabla 32. Talla media en DE en función del sexo y origen de la enfermedad en NS.....	110
Tabla 33. Porcentaje de talla baja según sexo y origen de la enfermedad en NS.....	110
Tabla 34. Distribución de rasgos dismórficos en función del gen mutado en NS.....	113
Tabla 35. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene y su distribución por genes en NS.....	115
Tabla 36. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene y su distribución en los exones de <i>PTPN11</i>	116
Tabla 37. Puntuación media en Face2Gene para el fenotipo craneofacial en función del grupo etario en NS.....	117
Tabla 38. Anomalías esqueléticas en NS en función del gen mutado.....	118
Tabla 39. Tipos de deformidad torácica en función del gen mutado en NS.....	119
Tabla 40. Distribución por genes de las alteraciones ectodérmicas en NS.....	120
Tabla 41. Anomalías linfáticas y distribución por genes en NS.....	123
Tabla 42. Distribución del número medio de defectos cardiacos por gen en NS.....	124
Tabla 43. Distribución de las cardiopatías en los distintos genes causales para NS.....	126
Tabla 44. Distribución de las principales cardiopatías en los diferentes exones del gen <i>PTPN11</i>	127
Tabla 45. Asociación de las restantes cardiopatías con EVP en NS.....	129
Tabla 46. Porcentaje de intervención quirúrgica en las diferentes cardiopatías en NS.....	130
Tabla 47. Tratamiento aplicado en cada cardiopatía y distribución en función el gen mutado en NS.....	131
Tabla 48. Cardiopatías estables y progresivas y su distribución por genes causales en NS.....	132
Tabla 49. Porcentaje de anomalías ECG en función del gen mutado en NS.....	132
Tabla 50. Anomalías ECG específicas en función del gen mutado en NS.....	133
Tabla 51. Edad media de los pacientes sin registro en las distintas áreas del neurodesarrollo en NS.....	134
Tabla 52. Afectación del neurodesarrollo y distribución por genes causales en NS.....	135
Tabla 53. Retraso motor y potenciales factores de riesgo en NS.....	136
Tabla 54. Rango de edad para sedestación estable y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad > 6 meses).....	137
Tabla 55. Rango de edad para deambulación autónoma y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad >12 meses).....	137
Tabla 56. Gravedad de la afectación de lenguaje y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad >12 meses).....	138
Tabla 57. Gradación de las dificultades de aprendizaje y distribución por gen causal en NS (en pacientes escolarizados).....	138
Tabla 58. Nivel de estudios y distribución por gen causal en NS.....	139
Tabla 59. Gravedad de la DI y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad >4 años).....	139
Tabla 60. Distribución de la DI en los distintos exones del gen <i>PTPN11</i> en pacientes NS.....	140

Tabla 61. Asociación de DI y potenciales factores de riesgo en NS.....	141
Tabla 62. Asociación entre prematuridad y áreas del neurodesarrollo en NS.....	141
Tabla 63. Enfermedad heredada vs <i>de novo</i> en relación con las diferentes áreas del neurodesarrollo en NS.....	142
Tabla 64. Anomalías de SNC y distribución por gen causal en NS.....	142
Tabla 65. Anomalías de SNC y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NS.....	144
Tabla 66. Microcefalia y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NS.....	145
Tabla 67. Anomalías nefrourológicas en NS y distribución por genes causales.....	146
Tabla 68. Anomalías oftalmológicas en NS y distribución por genes causales.....	147
Tabla 69. Anomalías oculares, defectos de refracción y estrabismo en exones del gen <i>PTPN11</i>	149
Tabla 70. Hipoacusia, manifestaciones en área ORL y vía respiratoria según gen causal en NS.....	149
Tabla 71. Manifestaciones oncohematológicas y su distribución por gen causal en NS.....	150
Tabla 72. Infecciones y autoinmunidad en NS y distribución por genes causales.....	151
Tabla 73. Variantes patogénicas en el gen <i>NF1</i> en los pacientes NFNS.....	154
Tabla 74. Patrón de herencia en NFNS.....	154
Tabla 75. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo en NFNS.....	155
Tabla 76. Talla media de los progenitores afectos y sanos por sexo en NFNS.....	155
Tabla 77. Talla media diana de los afectados por sexo y enfermedad heredada vs <i>de novo</i> en NFNS.....	155
Tabla 78. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en NFNS.....	156
Tabla 79. Comparativa de datos relativos al nacimiento y periodo neonatal entre NFNS y NS.....	157
Tabla 80. Media de variables antropométricas por sexo en NFNS en su valoración en consulta.....	157
Talla 81. Distribución de la talla por sexo en percentiles para NS en pacientes NFNS.....	158
Tabla 82. Características de los pacientes NFNS tratados con GH.....	158
Tabla 83. Comparación de crecimiento y desarrollo entre NFNS y NS.....	158
Tabla 84. Reunión de criterios de van der Burgt en función de la clasificación facial en Face2Gene en NFNS.....	159
Tabla 85. Comparativa de reunión de criterios de van der Burgt y del ranking obtenido en Face2Gene para NS como primer diagnóstico entre NFNS y NS.....	160
Tabla 86. Comparativa de rasgos particulares, manifestaciones esqueléticas y ectodérmicas entre NFNS y NS.....	163
Tabla 87. Comparativa de hallazgos cardiológicos entre NFNS y NS.....	164
Tabla 88. Asociación entre prematuridad y áreas del neurodesarrollo en NFNS.....	166
Tabla 89. Enfermedad heredada vs <i>de novo</i> en relación con las diferentes áreas del neurodesarrollo en NFNS.....	167
Tabla 90. Comparación de neurodesarrollo entre NFNS y NS.....	167
Tabla 91. Anomalías de SNC y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NFNS.....	169

Tabla 92. Comparativa de anomalías renales y genitales entre NFNS y NS.....	170
Tabla 93. Anomalías oftalmológicas en NFNS.....	170
Tabla 94. Comparación de déficits sensoriales entre NFNS y NS.....	171
Tabla 95. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes en NFNS.....	171
Tabla 96. Comparación de manifestaciones hematológicas, infecciosas y autoinmunes entre NFNS y NS.....	172
Tabla 97. Variantes patogénicas en el gen <i>PTPN11</i> en pacientes con NSML.....	174
Tabla 98. Patrón de herencia en NSML.....	174
Tabla 99. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo en NSML.....	175
Tabla 100. Talla media de los progenitores afectados y sanos por sexo en NSML.....	175
Tabla 101. Talla media diana de los pacientes NSML por sexo y enfermedad heredada vs <i>de novo</i>	175
Tabla 102. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en NSML.....	176
Tabla 103. Media de variables antropométricas por sexo en NSML en su valoración en consulta.....	177
Tabla 104. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene en NSML.....	178
Tabla 105. Alteraciones ectodérmicas en NSML.....	181
Tabla 106. Asociación entre prematuridad y áreas del neurodesarrollo en NSML.....	185
Tabla 107. Enfermedad heredada vs <i>de novo</i> en relación con las diferentes áreas del neurodesarrollo en NSML.....	186
Tabla 108. Comparativa de áreas del neurodesarrollo entre NSML y NS.....	186
Tabla 109. Anomalías de SNC y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NSML.....	187
Tabla 110. Microcefalia y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NSML.....	187
Tabla 111. Anomalías oftalmológicas en NSML.....	188
Tabla 112. Manifestaciones oncohematológicas e infecciosas en NSML.....	188
Tabla 113. Comparativa de infecciones y facilidad para el sangrado entre NSML y NS.....	189
Tabla 114. Variantes patogénicas en el gen <i>SPRED1</i> en los pacientes con LGSS.....	191
Tabla 115. Patrón de herencia en LGSS.....	191
Tabla 116. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo en LGSS.....	191
Tabla 117. Talla media de los progenitores afectados y sanos por sexo en LGSS.....	192
Tabla 118. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en LGSS.....	193
Tabla 119. Media de variables antropométricas por sexo en LGSS en su valoración en consulta.....	193
Tabla 120. Anomalías oftalmológicas en LGSS.....	197
Tabla 121. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes en LGSS.....	197
Tabla 122. Comparación de características clínicas entre LGSS vs NS y LGSS vs NFNS.....	198
Tabla 123. Distribución de variantes patogénicas en los distintos genes causales y por sexo en CFC.....	199
Tabla 124. Variantes patogénicas en los distintos genes causales en pacientes CFC.....	199

Tabla 125. Edad, talla, talla media diana y talla ajustada a la talla media parental por sexo en los progenitores de los pacientes CFC.....	201
Tabla 126. Anomalías ecográficas prenatales en y distribución por genes en CFC.....	201
Tabla 127. Edad gestacional media al nacimiento y distribución por sexo en CFC.....	202
Tabla 128. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en CFC.....	202
Tabla 129. Distribución de problemas de alimentación por gen mutado en CFC.....	203
Tabla 130. Media de variables antropométricas por sexo en CFC en su valoración en consulta.....	203
Tabla 131. Distribución de bajo peso (<-2DE), talla baja (<-2DE), bajo IMC (<-2DE), microcefalia (PC<-2DE) y macrocefalia (PC>2DE) en función del gen mutado en CFC.....	203
Tabla 132. Distribución de rasgos dismórficos en función del gen mutado en CFC.....	204
Tabla 133. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene y su distribución por genes en CFC.....	206
Tabla 134. Anomalías esqueléticas en CFC en función del gen mutado.....	206
Tabla 135. Distribución por genes de las alteraciones ectodérmicas en CFC.....	207
Tabla 136. Distribución de las cardiopatías en los distintos genes causales para CFC.....	209
Tabla 137. Afectación del neurodesarrollo y distribución por genes causales en CFC.....	211
Tabla 138. Anomalías de SNC y distribución por gen causal en CFC.....	212
Tabla 139. Anomalías renales y genitales y distribución por gen causal en CFC.....	213
Tabla 140. Anomalías oftalmológicas y auditivas y distribución por gen causal en CFC.....	214
Tabla 141. Manifestaciones oncohematológicas y su distribución por gen causal en CFC.....	215
Tabla 142. Comparativa de frecuencia de anomalías esqueléticas entre variantes patogénicas en el gen <i>RIT1</i> , con los genes <i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> y <i>RAF1</i> de Kouz y colaboradores.....	235

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Vía de señalización RAS/MAPK.....	45
Figura 2. NS en el arte.....	46
Figura 3. Características faciales en NS.....	51
Figura 4. Anomalías torácicas en NS.....	52
Figura 5. Manifestaciones ectodérmicas en NS.	52
Figura 6. Anomalías linfáticas en NS.	52
Figura 7. Manifestaciones clínicas en NFNS.....	55
Figura 8. Fenotipo característico en NSML.....	57
Figura 9. Manifestaciones clínicas en LGSS.....	58
Figura 10. Fenotipo característico en CFC.....	59
Figura 11. Fenotipo característico en CS.....	61
Figura 12. Laboratorios de diagnóstico molecular en la cohorte general.....	77
Figura 13. Método diagnóstico molecular utilizado en los afectados de la cohorte general.....	77
Figura 14. Tecnología utilizada en el estudio molecular de los pacientes NS (cohorte prenatal y postnatal) según el año en que fueron remitidos a Genética Médica.....	78
Figura 15. Distribución de los pacientes de la cohorte postnatal por categorías clínicas.....	81
Figura 16. Unidades remisoras de los pacientes en la serie general.....	88
Figura 17. Unidades remisoras en la serie general para pacientes con edad igual o inferior a 1 año.....	88
Figura 18. Motivos de remisión a Genética Médica en la serie general.....	89
Figura 19. Motivos de remisión a Genética Médica en la serie general para pacientes con edad igual o inferior a 1 año.....	90
Figura 20. Unidades de procedencia de los pacientes remitidos con sospecha de RASopatía en la serie general.....	91
Figura 21. Motivos de derivación de los pacientes remitidos con sospecha diagnóstica de RASopatía en la serie general.....	92
Figura 22. Año de remisión de los pacientes de la serie general.....	92
Figura 23. Paciente NS por variante patogénica p.D61G en el gen <i>PTPN11</i> a los 18 meses.....	93
Figura 24. Motivos de remisión en NS.....	94
Figura 25. Unidades de remisión en NS.....	94
Figura 26. Distribución de variantes patogénicas en los distintos genes causales en NS.....	95
Figura 27. Caso 1 prenatal.....	102
Figura 28. Caso 2 prenatal.....	103
Figura 29. Caso 3 prenatal.....	103
Figura 30. Rasgos dismórficos craneofaciales en NS.....	112

Figura 31. Fenotipo craneofacial en pacientes NS por variantes patogénicas en diferentes genes causales.....	114
Figura 32. Ejemplos de compatibilidad alta, media y baja con NS en Face2Gene.....	115
Figura 33. Pacientes NS en los que dicho diagnóstico fue ofrecido en segundo lugar por el programa Face2Gene.....	116
Figura 34. Anomalías esqueléticas en NS.....	117
Figura 35. Anomalías esqueléticas en pacientes NS.....	119
Figura 36. Manifestaciones ectodérmicas en NS.....	120
Figura 37. Manifestaciones ectodérmicas en pacientes NS.....	122
Figura 38. Manifestaciones linfáticas en NS.....	123
Figura 39. Gen mutado en pacientes NS con cardiopatía.	124
Figura 40. Número de pacientes con cada tipo de defecto cardiaco en NS.....	125
Figura 41. Lesiones cardíacas concomitantes a la EVP en NS.....	128
Figura 42. Lesiones cardíacas concomitantes a MCH en NS.....	128
Figura 43. Lesiones cardíacas concomitantes a CIA en NS.....	129
Figura 44. Abordaje terapéutico de las diferentes cardiopatías en NS.....	130
Figura 45. Pacientes NS con tumores de SNC.....	143
Figura 46. Motivos de remisión en NFNS.....	153
Figura 47. Unidades de remisión en NFNS.....	153
Figura 48. Rasgos dismórficos craneofaciales en NFNS.....	159
Figura 49. Fenotipo craneofacial en pacientes NFNS y su clasificación en Face2Gene en relación a NS..	160
Figura 50. Anomalías esqueléticas en NFNS.....	161
Figura 51. Manifestaciones ectodérmicas en NFNS.....	162
Figura 52. Afectación del neurodesarrollo en NFNS.....	165
Figura 53. Anomalías de SNC en NFNS.....	168
Figura 54. Motivos de remisión a Genética Médica de los pacientes NSML.....	173
Figura 55. Unidades de remisión en NSML.....	173
Figura 56. Rasgos dismórficos craneofaciales en NSML.....	178
Figura 57. Rasgos dismórficos en pacientes NSML.....	179
Figura 58. Comparación de fotografías clínicas de pacientes NSML vs NS en Face2Gene.....	179
Figura 59. Comparación de fotografías clínicas de pacientes NSML vs NS apareados por sexo y edad...	180
Figura 60. Anomalías esqueléticas en NSML.....	180
Figura 61. Tipo de defecto cardiaco en NSML.....	183
Figura 62. Afectación del neurodesarrollo en NSML.....	184
Figura 63. Motivos de remisión a Genética Médica de los pacientes LGSS.....	190
Figura 64. Unidades de remisión en LGSS.....	190
Figura 65. Rasgos dismórficos craneofaciales, anomalías esqueléticas y ectodérmicas en LGSS.....	194

Figura 66. Fenotipo craneofacial en paciente LGSS (p.Q191X).	195
Figura 67. Afectación del neurodesarrollo en LGSS.	195
Figura 68. Motivos de remisión en CFC.....	200
Figura 69. Unidades de remisión en CFC.	200
Figura 70. Rasgos dismórficos craneofaciales en CFC.....	204
Figura 71. Fenotipo craneofacial en pacientes CFC.....	205
Figura 72. Tipos de defecto cardiaco en CFC.....	208
Figura 73. Abordaje terapéutico de la cardiopatía en CFC.....	210
Figura 74. Paciente CS (p.G12S en <i>HRAS</i>) a los 6 y 11 años.....	217

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. RASOPATÍAS

1.1.1. Definición y clasificación de las RASopatías

Existe un grupo de enfermedades genéticas actualmente conocidas como RASopatías, previamente denominadas “síndromes neurocardiofaciocutáneos”. Son debidas a variantes patogénicas germinales en diferentes genes que codifican componentes o reguladores de la conocida como vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica, en inglés, mitogen activated protein kinase (RAS/MAPK o RAS/RAF/MEK/extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway).

Consideradas en conjunto, las RASopatías suponen uno de los grupos más prevalentes de síndromes de anomalías congénitas, afectando aproximadamente a 1 de cada 1.000 individuos, e incluyen (1-5):

- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1 y NFNS), por variantes patogénicas de pérdida de función en el gen *NF1* (6, 7).

- Síndrome Noonan (NS), por variantes patogénicas en los genes *PTPN11* (8), *KRAS* (9), *SOS1* (10, 11), *RAF1* (12, 13), *BRAF* (12, 14), *NRAS* (15), *RIT1* (16), *MAP2K1* (17), *RRAS* (18), *RASA2* (19), *SOS2*, *LZTR1* (20), *PPP1CB* (21), *MRAS* (22) y *RRAS2* (23, 24).

- Síndrome Noonan-like con o sin leucemia mielomonocíta juvenil (NSLL) por variantes patogénicas en el gen *CBL* (25, 26).

- Síndrome Noonan-like con cabello anágeno (NSLH) por variantes patogénicas en el gen *SHOC2* (27).

- Síndrome LEOPARD, actualmente conocido como Síndrome Noonan con léntigos múltiples (NSML), debido a variantes patogénicas en los genes *PTPN11* (28), *RAF1* (13), *BRAF* (29, 30), y *MAP2K1* (31).

- Síndrome Cardiofaciocutáneo (CFC), por variantes patogénicas de ganancia de función en los genes *BRAF* (32, 33), *MAP2K1/2* (33) and *KRAS* (32).

- Síndrome Costello (CS), por variantes patogénicas en *HRAS* (34).

- Síndrome Legius (LGSS) o NF1-like por variantes patogénicas inactivantes en el gen *SPRED1* (35).

Adicionalmente, existen otras enfermedades relacionadas con variantes patogénicas germinales en la vía RAS/MAPK, que no presentan manifestaciones fenotípicas compatibles con el resto de RASopatías:

- Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) por variantes patogénicas en el gen *NRAS* (36).

- Fibromatosis gingival hereditaria por variantes patogénicas en el gen *SOS1* (37).

- Malformación capilar-malformación arteriovenosa (CM-AVM) por variantes patogénicas de pérdida de función en el gen *RASA1* (38).

1.1.2. Vía RAS/MAPK

La vía RAS/MAPK es una cascada de señalización encargada de regular la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular, por lo que su disregulación deriva en consecuencias graves para el desarrollo (2). Los genes RAS (*HRAS*, *NRAS* y *KRAS*) codifican la síntesis de GTPasas que actúan como mediadoras en la transformación de estímulos extracelulares, constituidos por factores de crecimiento y otras pequeñas moléculas, en señales intracelulares, según se acoplen a GDP (forma inactiva) o GTP (forma activa). Para limitar la activación de las proteínas RAS existe tanto una actividad GTPasa intrínseca, como una actividad GTPasa estimulada por las proteínas activadoras de GTPasa (GAPs), que determinan el intercambio de la forma activa unida a GTP a la forma inactiva unida a GDP. La inactivación de la GTPasa puede ser revertida a su estado de encendido por efecto de otras proteínas llamadas factor intercambiador de nucleótido de guanina (GEFs), que causan que se disocie el GDP de la GTPasa, conduciendo a su asociación con un nuevo GTP. Cuando el receptor celular tirosin kinasa (RTKs) es estimulado, este se une a un dominio SH2 de las proteínas SHC, SHP2 y GRB2, las cuales reclutan al SOS intracitoplásmico hacia la membrana plasmática. Dado que las proteínas SOS son GEFs, a continuación, promueven el intercambio GDP/GTP en las proteínas RAS. La activación de RAS puede inducir la activación de la proteína RAF (primera proteína quinasa de la vía; ARAF, BRAF y/o CRAF), que a su vez fosforila y activa a MAP2K1/MAP2K2 que, por último, fosforilan y activan ERK1/ERK2, una serín treonín quinasa capaz de trasladarse al núcleo para, allí, regular la transcripción modificando la actividad de proteínas (incluyendo factores de transcripción), modulando así la expresión de distintos genes (39-43).

Se trata de una vía ampliamente estudiada en cáncer, puesto que variantes patogénicas somáticas en estos genes son responsables de en torno al 20% de las neoplasias (44, 45). De la misma forma, la mayoría de variantes patogénicas germinales en los genes que codifican los elementos de esta vía ocasionan disregulación de la señal en la misma, habiendo demostrado los estudios funcionales que la mayoría conduce a su activación, lo que probablemente es la razón del riesgo incrementado de cáncer para estas entidades sindrómicas. Aunque algunas variantes patogénicas somáticas en cáncer y variantes patogénicas germinales en RASopatías son comunes, la activación de la vía es muy superior en la oncogénesis y no sería, en general, compatible con la vida en variantes patogénicas germinales (1, 3).

Las variantes patogénicas en línea germinal en los genes que codifican esta vía conducen a síndromes de anomalías congénitas con un fenotipo distintivo. A la fecha se ha identificado un elevado número de genes, con amplia distribución de variantes patogénicas, dando lugar a una elevada variabilidad en la expresión fenotípica, si bien, los afectados por las diferentes entidades comparten características clínicas, incluyendo grados variables de DI y/o dificultades de aprendizaje, defectos cardiacos, dismorfia craneofacial y anomalías ectodérmicas entre otras. Este solapamiento se debe a que cada alteración repercute en el resto de mediadores de la vía, ya que existe un aumento de la actividad de la proteína mutada y el consiguiente incremento en la señalización derivada de la misma (45, 46).

En base al mecanismo patogénico común y el solapamiento clínico, este grupo de enfermedades han sido agrupadas en una familia conocida como “síndromes de la vía RAS-MAPK”, “síndromes neurofaciocardiocutáneos” o “RASopatías” (2, 47, 48) (Figura 1).

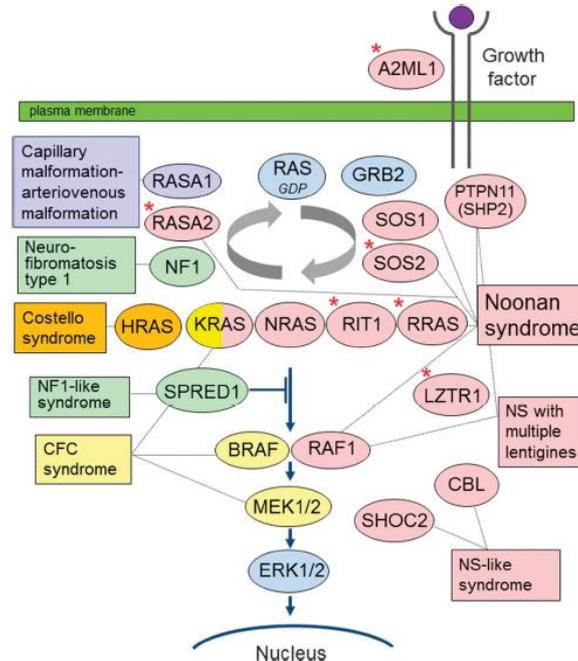


Figura 1. Vía de señalización RAS/MAPK. Los distintos colores señalan las diferentes entidades clínicas y sus proteínas relacionadas (5).

1.2. DESCRIPCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LA BASE MOLECULAR DE LAS DISTINTAS RASOPATÍAS

1.2.1. Síndrome Noonan (NS; OMIM 163950; ORPHA 648)

1.2.1.1. Introducción histórica

En 1963, la cardióloga pediátrica Jacqueline Noonan describió 9 pacientes (6 varones y 3 mujeres) con EVP, que además compartían rasgos craneofaciales particulares, cuello ancho, deformidad torácica y talla baja, así como criptorquidia los varones (49). En aquel momento existían en la literatura algunas publicaciones de pacientes con características similares, habiendo sido designado como “el síndrome Turner del varón”, antes de que la base cromosómica del Síndrome Turner fuese identificada en 1959 (50-55). En 1968, la doctora Noonan publicó los pacientes descritos en 1963, junto con 10 nuevos casos (6 varones y 4 mujeres), todos ellos con cardiopatía (17 con EVP y 2 con ductus arterioso persistente (DAP)), junto con rasgos craneofaciales particulares, incluyendo hipertelorismo, ptosis palpebral y exoftalmos, así como otras manifestaciones en porcentaje variable, con talla baja, retraso puberal, anomalías esqueléticas y DI entre otros. El estudio cromosómico en 6 pacientes obtuvo un resultado normal y la existencia de un nuevo síndrome hereditario fue sugerida (56).

Introducción

Para evitar la confusión previamente generada con el término “Turner del varón”, en 1965 Opitz y colaboradores propusieron adoptar el epónimo síndrome Noonan (NS) utilizado desde entonces para esta enfermedad (57). La figura 2 muestra ejemplos de NS en el arte.



Figura 2. NS en el arte. (a) “Among those left”. Ivan Le Lorraine Albright. 1929. Carnegie Museum of Art. Pittsburgh, Pensilvania. (b) Detalle de “Una mujer y dos niños junto a una fuente”. Francisco de Goya. 1786. Colección Carmen Thyssen-Bornemisza.

1.2.1.2. Prevalencia

El NS es una de las enfermedades monogénicas más frecuentes. Afecta a ambos sexos por igual, no presenta diferencias raciales y tiene una distribución geográfica mundial. Su prevalencia se ha estimado clásicamente en torno a 1:1.000 – 1:2.500 RNV (58). Podría tratarse de la segunda entidad sindrómica con afectación cardíaca después del síndrome Down (59). En cualquier caso, se considera actualmente que la prevalencia de esta enfermedad no ha sido estimada con exactitud en estudios poblaciones, pudiendo estar infradiagnosticada, fundamentalmente en la edad adulta, cuando un afectado puede ser paucisintomático y solo el diagnóstico de un hijo/a más gravemente afecto puede conducir al diagnóstico del resto de familiares (60-62).

1.2.1.3. Base molecular

El NS es una enfermedad con patrón de herencia fundamentalmente autosómico dominante, con penetrancia prácticamente completa y expresividad ampliamente variable. Los casos de transmisión familiar suponen entre el 20% y el 75%, con mayor frecuencia de herencia vía materna, probablemente debido a la fertilidad reducida en varones (63, 64). Los casos esporádicos suponen hasta el 70% (65), aconteciendo la variante patogénica predominantemente en el alelo paterno, con influencia de la edad paterna avanzada (66).

Se trata de una enfermedad con heterogeneidad genética debida a disregulación por incremento de la señalización en la vía RAS/MAPK.

En 1994, mediante estudio de ligamiento en una familia de afectados por NS, se identificó el locus candidato para el primer gen causal en 12q24.1 y se denominó NS1 (67-69). En 2001, Tartaglia y colaboradores identificaron por primera vez variantes patogénicas de tipo missense en el gen *PTPN11* (*176876), localizado en NS1, como causales para NS (8). *PTPN11* codifica la proteína tirosina fosfatasa citoplasmática SHP2, con amplia expresión en tejidos embrionarios y adultos y necesaria para múltiples procesos esenciales en el desarrollo (70). Variantes patogénicas en este gen son responsables de aproximadamente la mitad de los casos de la enfermedad y más prevalentes en pacientes con EVP, talla baja, facilidad para el sangrado y deformidad torácica, y menos en aquellos con MCH o DI grave (71, 72).

En 2006, Schubert y colaboradores identificaron variantes patogénicas en el gen *KRAS* (*190070) como causales para NS y CFC (9). *KRAS* es responsable de aproximadamente el 2% de los casos de NS y de menos del 10% de los casos de CFC (73). Las variantes patogénicas p.V14I, p.T58I y p.D153V son prevalentes en NS, mientras que p.P34R y p.G60R lo son para CFC (9, 32) y las variantes patogénicas en el exón 6, como p.D153V y p.V152G, se asocian con un fenotipo grave de NS solapante con CFC (9, 32, 74).

En 2007, variantes patogénicas de tipo missense fueron identificadas en 2 nuevos genes de la vía RAS/MAPK como causales para NS, *SOS1* (*182530), responsable de aproximadamente el 10% de los casos (10, 11), y *RAF1* (*164760), responsable de entre el 5% y el 15% (12, 13).

Para *SOS1*, las sustituciones del residuo Arg552 explican aproximadamente el 30% del total de variantes patogénicas, con un segundo cluster entre los residuos 432 y 434, y un tercero en Thr266 y Met269 y Trp729 e Ile733. El cambio p.E846K corresponde a más del 10% de las variantes patogénicas. Los pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* presentan manifestaciones ectodérmicas llamativas, menor afectación de la talla y de la capacidad intelectual, y un fenotipo cardiaco con mayor frecuencia de EVP que los afectados sin variantes patogénicas en *SOS1* ni *PTPN11*, con menor frecuencia de CIA en comparación con los pacientes *PTPN11* positivos (10, 11).

Las variantes patogénicas en *RAF1* se localizan en los exones 7, 14 y 17, con mayor prevalencia de Ser257 y Pro261 (12, 13). Variantes patogénicas en este gen se correlacionan con mayor frecuencia de MCH y lesiones pigmentarias (13).

Dos grupos identificaron variantes patogénicas de tipo missense en el gen *BRAF* (*164757), previamente descritas como causales para CFC, en 2 individuos con fenotipo NS (12, 14). Posteriormente, Sarkozy y colaboradores, estimaron la prevalencia de variantes patogénicas en este gen en el 1,9%% de casos de NS (5/270). En este caso, las variantes patogénicas identificadas no habían sido previamente descritas en CFC, apuntando a una correlación genotipo-fenotipo. Los afectados presentaban fallo de medro en periodo neonatal, dificultades de alimentación, talla baja, rasgos dismórficos con dolicocefalia, frente prominente, hipertelorismo y pabellones auriculares de implantación baja con hélix grueso, DI leve a moderada, anomalías esqueléticas e hipotonía. Los defectos cardiacos estuvieron presentes en 2 (EVP y CIA) y las lesiones hiperpigmentadas en 3 de los 5 casos. Como adultos, los pacientes presentaron un fenotipo clásico NS, aparentemente más marcado que en los afectados con variantes patogénicas en *PTPN11* o *SOS1*. Ningún paciente NS presentó manifestaciones cutáneas propias de CFC, polihidramnios ni MCH.

Introducción

La mayoría de variantes patogénicas en este gen son recurrentes, suponiendo las sustituciones de los residuos Gln257 y Glu501 el 40% (30).

Variantes patogénicas en el gen **MAP2K1** (*176872) se identifican en un bajo porcentaje de casos. En 3 afectados se ha descrito la variante patogénica de tipo missense p.D67N, sugiriendo una correlación genotipo-fenotipo (17, 19).

En 2003, Mazzanti y colaboradores presentaron 3 pacientes con un fenotipo particular, incluyendo rasgos dismórficos comunes, macrocefalia, talla baja con déficit de GH, retraso psicomotor (RPM), TDAH y dilatación de la raíz pulmonar, junto con hiperpigmentación cutánea y un pelo característico denominado cabello anágeno suelto. Postularon entonces la existencia de una nueva entidad clínica a la que denominaron síndrome Noonan-like con cabello anágeno (NSLH) (OMIM 607721) (75). En 2009, Cordeddu y colaboradores identificaron la variante patogénica de tipo missense c.4A>G, p.S2G en el gen **SHOC2** (*602775) como responsable de NSLH (27).

In 2010, Cirstea y colaboradores identificaron las variantes patogénicas p.T50I y p.G60E en **NRAS** (*164790) como responsables de un bajo porcentaje de NS (0,4%) (15).

En 2010 se publicaron las primeras variantes patogénicas en **CBL** (*165360) como responsables de NSLL, explicando en torno al 1% de los casos de NS (25, 26, 76). El grupo de Martinelli identificó 6 pacientes con variantes patogénicas en **CBL**, 4 casos índices y 2 familiares, en una cohorte de 365 casos NS. Ninguno de ellos presentaba cardiopatía característica para NS y solo uno talla baja, si bien, la mayoría presentaba RPM, cuello corto, anomalías torácicas, articulaciones hiperextensibles y rasgos faciales similares a los pacientes previamente descritos NS. Dado que el fenotipo global no era totalmente compatible con las formas típicas de NS, los autores acuñaron el término “síndrome Noonan-like” (26). El grupo de Pérez y colaboradores identificó variantes patogénicas germinales en heterocigosis en 3 de 65 pacientes con LMMJ (4,6%), los cuales cursaban con RPM y rasgos faciales sugestivos de NS (76). El grupo de Niemeyer y colaboradores identificó variantes patogénicas germinales heterocigotas en **CBL** en 17 pacientes con LMMJ. Estos afectados presentaban asimismo RPM y talla baja. La LMMJ resolvió de forma espontánea en 5 de 6 pacientes seguidos durante más de 7 años. Los autores sugirieron igualmente la existencia de un nuevo síndrome de anomalías congénitas solapante con NS con riesgo incrementado de LMMJ (25).

Variantes patogénicas en el gen **RITI** (*609591) son responsables de entre el 3,8% (77) y 9% de los casos de NS (16, 78), con frecuencia equiparable a las variantes patogénicas en **RAFI**. Los pacientes descritos presentan elevada frecuencia de peso elevado al nacimiento, macrocefalia relativa, hipertrofia de ventrículo izquierdo (VI) y anomalías ectodérmicas, incluyendo pelo rizado, hiperpigmentación y almohadillado palmo-plantar. La talla baja y la deformidad del pectus son por el contrario menos frecuentes. La mayoría de pacientes presenta capacidad intelectual dentro de la normalidad (78). Las variantes patogénicas reportadas en este gen se agrupan mayoritariamente en los exones 2, 4 y 5, afectando a los codones 57, 82 y 95, siendo la más frecuente la p.G95A (16, 77).

En 2015, Yamamoto y colaboradores identificaron, mediante secuenciación exómica, variantes patogénicas heterocigotas en *SOS2* (*601247) y *LZTR1* (*600574) como responsables de NS (20). En el mismo año, Cordeddu y colaboradores confirmaron *SOS2* como gen causal para NS (79).

Variantes patogénicas somáticas en *LZTR1* han sido descritas en glioblastoma multiforme (80), mientras que variantes patogénicas germinales son responsables de schwannomatosis múltiple (OMIM 615670) (81). El grupo de Yamamoto y colaboradores identificó 5 variantes patogénicas germinales de tipo missense en heterocigosis p.G248R p.R284C, p.R287Y, p.Y119C y p.S247N. Las variantes patogénicas p.G248R y p.S247N segregaban con el fenotipo NS en 2 familias (20). Adicionalmente, Chen y colaboradores identificaron 2 variantes heterocigotas en este mismo gen en posiciones cercanas en 2 pacientes NS (c.710G>A, p.R237Q y c.745G>C, p.A249P, si bien, no las consideraron entonces patogénicas (19). En 2018, Johnston y colaboradores describieron variantes patogénicas bialélicas en *LZTR1* en 12 familias con NS con patrón de herencia autosómico recesivo. Postularon un efecto dominante negativo para las variantes patogénicas missense en el modelo de herencia autosómico dominante, mientras que la combinación de una variante de pérdida de función y una hipomórfica conduciría a la forma autosómica recesiva para este gen. Otro modelo postula el efecto dependiente de la posición de la variante patogénica, estando las variantes patogénicas missense causantes de las formas dominantes de la enfermedad entre los codones 119 y 287, y distribuidas a lo largo de la proteína en el modelo recesivo (82).

En 2016, Gripp y colaboradores identificaron variantes patogénicas en el gen *PPP1CB* (*600590) como causal para un trastorno “Noonan-like”, con similitud fenotípica con los pacientes con NSLH por variantes patogénicas en *SHOC2* (21).

La base genética de aproximadamente el 20% de pacientes con NS, y una fracción indeterminada de pacientes con rasgos parcialmente solapantes o sugestivos de NS, se desconoce por el momento (4). En los últimos años, y mediante la aplicación de secuenciación masiva en cohortes de pacientes NS sin confirmación molecular, se han identificado nuevos genes candidatos a explicar un bajo porcentaje de casos de la enfermedad, como *RRAS* (18), *MRAS* (22), *RASA2* (19) y *RRAS2* (23, 24). Se han identificado asimismo variantes en otros genes cuya patogenicidad y/o implicación en las RASopatías está aún por dilucidar, como *A2ML1* (83), *SPRY1* y *MAP3K8* (19), *MYST4* (84), *SYNGAP1* (4, 85), *PAK3* (86) y *CDC42* (87).

1.2.1.4. Criterios diagnósticos

Las manifestaciones clínicas del NS incluyen rasgos craneofaciales distintivos, cuello corto y ancho, con posibilidad de pterigium colli, defectos cardiacos congénitos, retraso de crecimiento de predominio postnatal, anomalías oculares, alteraciones esqueléticas como deformidad torácica, cúbito valgo o defectos vertebrales, diátesis hemorrágica, alteraciones ectodérmicas, displasia linfática, DI y un riesgo tumoral discretamente elevado entre otras (61).

Introducción

El diagnóstico de NS es básicamente clínico (61, 62, 88). Previo a la identificación de su base molecular y atendiendo a la expresividad ampliamente variable, así como a la modificación evolutiva del fenotipo (89), se utilizaron diferentes sistemas de puntuación para intentar ayudar en el proceso diagnóstico, como el desarrollado por Duncan en 1981 (90), o el propuesto por van der Burgt en 1994 (67) y revisado en 2007 (88). En 1984, Preus publicó un sistema de puntuación para ayudar en el diagnóstico diferencial entre el síndrome Williams y el NS (91). El sistema propuesto por Duncan en 1981 incluía 21 características clínicas, con 12 de los puntos referentes a rasgos craneofaciales y de cuello, pudiendo ser dificultosa su aplicación en la práctica clínica (90). En 1993, el grupo de Sharland y colaboradores evaluó un total de 144 pacientes pertenecientes a 117 familias con diagnóstico clínico presuntivo de NS. El diagnóstico se consideraba definitivo si el afectado presentaba rasgos faciales típicos con estudio cromosómico normal, junto con otra de las siguientes manifestaciones: defecto cardíaco característico, talla inferior al percentil 10, o criptorquidia en el varón (92). El sistema de puntuación propuesto en 1994 por van der Burgt y revisado en 2007, consideraba que los rasgos faciales en los afectados no debían ser necesariamente típicos, sino que, en ocasiones, podían resultar sutiles, dividiéndolos por tanto en típicos o sugestivos. Comparado con el sistema de Duncan, las 6 categorías con 2 opciones en cada una de ellas de van der Burgt venía a simplificar la aplicación práctica respecto al sistema previo de puntuación. Además, este nuevo sistema, a diferencia del de Sharland, permitía el diagnóstico de afectados con facies menos característica pero que reunían otras anomalías propias de la enfermedad (Tabla 1) (67, 88). En cualquier caso, pese a estos sistemas de puntuación, la mayoría de clínicos continúa utilizando una aproximación diagnóstica más subjetiva (59).

Tabla 1. Criterios clínicos diagnósticos de van der Burgt para NS (88, 93).

Característica	A=Mayor	B=Menor	
1. Facial	Cara típica	Cara sugestiva	
2. Cardíaco	EVP y/o MCH	Otro defecto cardíaco	
3. Talla	<Percentil 3	<Percentil 10	
4. Deformidad torácica	Pectus carinatum / excavatum	Tórax ancho	
5. Historia familiar	Familiar de primer grado con diagnóstico definitivo de NS	Familiar de primer grado sugestivo de NS	
6. Otros	RPM leve, criptorquidia Y displasia linfática	RPM leve, criptorquidia O displasia linfática	
Diagnóstico definitivo NS:			
Criterio 1A +		Criterio 1B +	
Uno de 2A – 6A	Dos de 2B – 6B	Dos de 2A-6A	Tres de 2B-6B

EVP: estenosis valvular pulmonar; MCH: miocardiopatía hipertrófica; RPM: retraso psicomotor.

La edad media al diagnóstico de NS es de 9 años. La primera infancia es el periodo donde el diagnóstico clínico puede alcanzarse más fácilmente (89). Los pacientes con manifestaciones clínicas menores están muy posiblemente infradiagnosticados (94). El diagnóstico precoz es fundamental en estos pacientes tanto por la posibilidad de asociar patología potencialmente prevenible y tratable, como por la posibilidad de ofrecer asesoramiento genético a las familias (59).

1.2.1.5. Manifestaciones clínicas

El NS constituye la entidad genética monogénica más frecuente en fetos euploides con translucencia nucal (TN) aumentada (95-97). Debe sospecharse a nivel prenatal en caso de TN aumentada y/o higroma quístico en combinación con hidrops fetal, quilotórax, derrame pleural, polihidramnios, cardiopatía, rasgos anómalos craneofaciales, macrocefalia relativa y anomalías renales entre otras manifestaciones (98-100).

Las características craneofaciales habituales incluyen frente amplia, hipertelorismo, relleno periorbitario, desviación palpebral inferior, pliegues epicánticos, ptosis palpebral, pabellones auriculares de implantación baja con rotación posterior, cuello corto y/o ancho y baja implantación posterior del cabello. Aunque cabe la posibilidad de correlación entre el genotipo y las manifestaciones craneofaciales, con independencia de la heterogeneidad genética propia del NS, existe un fenotipo dinámico, variable, pero específico y predecible, dependiente de la edad cronológica del afectado, más evidente en general en la infancia y con tendencia a hacerse más sutil con la edad, pudiendo dificultar el diagnóstico en la edad adulta (59, 64, 89) (Figura 3).



Figura 3. Características faciales en NS. Rasgos dismórficos característicos en NS en pacientes con variantes patogénicas en *SOS1*. Evolución del fenotipo desde la infancia hasta la edad adulta (101).

Entre las alteraciones esqueléticas destaca la deformidad torácica, típicamente con pectus carinatum superior y excavatum inferior (59, 64). El tórax es corto, con forma piramidal, y los hombros redondeados, con mamilas de implantación baja y aumento de distancia intermamilar (64) (Figura 4).

Introducción

Se describe asimismo escoliosis, generalmente leve y sin necesidad de tratamiento (59, 102), cúbito valgo, braqui-clinodactilia (64), genu valgo, pies equinovaros, contracturas articulares, sinostosis radio-cubital, fusión de vértebras cervicales e hiperlaxitud articular (59, 103).



Figura 4. Anomalías torácicas en NS. Pectus carinatum superior y excavatum inferior, aumento de distancia intermamilar y escoliosis en paciente NS (104).

Las manifestaciones ectodérmicas son variables e incluyen piel seca, hiperqueratosis folicular, palmo-plantar y uleritema ofriógenes, pelo ralo, rizado o de crecimiento lento, escaso pelo en cejas y cambios pigmentarios, destacando las manchas café con leche (MCL) entre otros (48, 105) (Figura 5).



Figura 5. Manifestaciones ectodérmicas en NS. (a) Queratosis pilar facial y uleritema ofriógenes en paciente NS por variante patogénica en *SOS1*. (b) Queratosis pilar en miembros inferiores en el mismo caso. (c) Surcos plantares profundos en paciente NS con variante patogénica en *PTPN11* (106). (d) MCL en paciente NS por variante patogénica en *PTPN11* (107).

El linfedema periférico es la manifestación linfática más frecuente (103, 108), describiéndose otras, incluidos el linfedema testicular y vulvar (103, 105) (Figura 6).

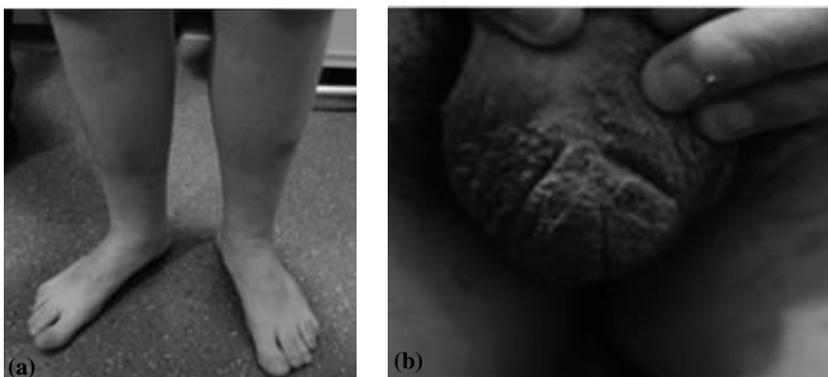


Figura 6. Anomalías linfáticas en NS. (a) Linfedema en miembros inferiores y (b) linfedema testicular en paciente NS por variante patogénica en *PTPN11* (109).

La talla baja (<-2DE) es de inicio, en general, postnatal (48), con gráficas de crecimiento específicas (110-112) y talla adulta final en el límite inferior de la normalidad (102, 111, 113). El peso y el perímetro craneal (PC) al nacimiento se encuentran dentro de la normalidad (114). En torno al 30% de afectados tienen talla adulta dentro del rango normal, mientras que más del 50% de mujeres y cerca del 40% de varones presenta talla baja (inferior a 151 cm y 163.2 cm respectivamente). La edad ósea suele estar atrasada con media de 2 años respecto a la edad cronológica (115, 116). Se ha reportado deficiencia de hormona de crecimiento (GH) (117-119), disfunción neurosecretora (118, 120, 121), resistencia a la GH y niveles normales de GH (122, 123). El tratamiento con GH se ha demostrado eficaz aumentando la velocidad de crecimiento, talla final y niveles de IGF-1, sin efectos secundarios reseñables (112, 124-127), con mejores resultados con el inicio temprano y la mayor duración del mismo (128-131). Los pacientes NS presentan con frecuencia retraso puberal afectando a ambos sexos (111). La edad media de inicio puberal es de 13.5 a 14.5 años en los varones y de 13 a 14 años en las mujeres. El tratamiento hormonal está indicado ante la ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios en varones a los 14 años (testosterona) y a los 13 años en mujeres (estrógenos) (103).

Las dificultades de alimentación se describen en torno al 75% de los afectados, con succión débil, vómitos recurrentes, reflujo gastroesofágico (RGE) y necesidad de alimentación por sonda nasogástrica (59, 132).

El NS constituye la causa más frecuente de cardiopatía sindrómica después de la Trisomía 21 (133, 134), con afectación cardíaca en el 80%-90% de los casos (133-139), siendo su gravedad variable, desde leve hasta potencialmente mortal (134, 136, 140). La EVP es la más frecuente de las cardiopatías, estando presente en el 50% al 80% de los afectados, pudiendo aparecer como malformación cardíaca aislada, o bien, asociada a otros defectos cardiovasculares, con frecuencia a defectos septales auriculares (DSA). La válvula pulmonar puede ser displásica en torno al 25% al 35% de los casos de EVP (72, 136, 139, 141). Se identifica MCH en torno al 20%-30% de los afectados, con gravedad y curso evolutivo variables. Por tanto, la normalidad cardiológica en la primera infancia no excluye posibilidad de que un afectado desarrolle MCH más adelante, siendo precisa la reevaluación cardiológica periódica (94). Otros defectos cardíacos y vasculares incluyen: DSA (6%-30%), defectos septales ventriculares (DSV) (5%-10%), DAP (3%), anomalías de válvula mitral, defecto del canal auriculoventricular (CAV), estenosis de ramas pulmonares, tetralogía de Fallot, dilatación de raíz aórtica que puede ser progresiva, aneurisma de senos de Valsalva, disección aórtica, coartación de aorta (3%-10%) y ectasia coronaria (59, 134, 138, 142-149). Se ha descrito igualmente desarrollo en la edad adulta de hipertensión pulmonar, pericarditis constrictiva, aneurismas de arteria coronaria, aorta ascendente y senos de Valsalva y obstrucciones en el tracto de salida del VI (150). Aproximadamente la mitad de pacientes NS presentan un patrón electrocardiográfico (ECG) consistente en desviación del eje cardíaco a la izquierda (45%-80%), una ratio R/S anómala en derivaciones precordiales izquierdas (24%) y una onda Q anormal (6%) (140, 151).

Las anomalías renales afectan en torno al 10% de pacientes NS, siendo generalmente leves y sin necesidad de tratamiento (59), siendo la pielectasia la más frecuente, habiéndose descrito otras en menor frecuencia (103, 152). La criptorquidia está presente hasta en el 80% de varones afectados, describiéndose adicionalmente hipoplasia genital externa (103, 105, 153, 154).

Las manifestaciones a nivel neurológico, cognitivo y conductual son extremadamente variables en NS (103), alcanzando el 84% de afectados con algún tipo de problema en estas áreas (155). Existe retraso motor, tanto en motricidad fina como gruesa, especialmente durante los primeros años de la infancia. Parte de dicho retraso motor puede ser atribuido a la afectación física, incluyendo hipotonía, hiperextensibilidad articular, fallo de medro, cardiopatía o anomalías esqueléticas (156), estando las habilidades motoras interrelacionadas con la función cognitiva (157). La capacidad intelectual de los pacientes NS se encuentra en la mayoría dentro del rango de la normalidad (158, 159). El porcentaje de afectados con DI varía desde el 6 al 35% de los casos y es habitualmente leve (160-162). Aunque la afectación intelectual es variable entre pacientes con variantes patogénicas en el mismo gen, e incluso con el mismo genotipo, en general, variantes patogénicas en genes situados en la parte superior de la vía RAS/MAPK (upstream), incluyendo *NF1*, *PTPN11*, *SOS1* y *RAF1* se correlacionan con mejor rendimiento intelectual, mientras que variantes patogénicas en genes situados en la parte inferior de la vía (downstream), *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2* y *HRAS*, se asocian con mayor afectación intelectual (163). El 25% presenta dificultades de aprendizaje (162), requiriendo Educación Especial entre el 10 y el 40% (59, 160, 162). El retraso en el lenguaje es más frecuente en NS que en población general (164). A nivel conductual, se ha descrito déficit de atención e hiperactividad (TDAH) hasta en el 31% de niños con NS (160-162, 165), inmadurez en las relaciones sociales, menor interacción con sus iguales (166, 167), ansiedad (165, 168) y patología psiquiátrica en adultos (166, 169, 170). La epilepsia está presente en un 10-13% de afectados (102).

Las anomalías oftalmológicas se dan en la mayoría de afectados (59, 171), incluyendo defectos de refracción, ambliopía, estrabismo, ptosis, nistagmo, opacidades y alteración del fondo de ojo (172, 173).

Se describe pérdida auditiva hasta en el 40% de afectados, en la mayoría de transmisión debido a otitis media (59). La hipoacusia neurosensorial es menos frecuente, si bien puede afectar a entre el 10% y el 25% de casos (59, 174).

Se han descrito diferentes defectos en la coagulación y el sistema plaquetario (175), con presencia de sangrado en torno a la mitad de los pacientes (59, 106). Las manifestaciones varían desde anomalías detectadas en laboratorio sin consecuencias clínicas, hematomas frecuentes, epistaxis o metrorragia, hasta sangrado significativo en intervenciones quirúrgicas (103). Existe un riesgo incrementado de neoplasias en NS, especialmente hematológicas, siendo la más frecuente la LMMJ. (176, 177). Se ha descrito asimismo mayor prevalencia de tumores sólidos, con incidencia acumulada de cáncer a los 20 años del 4% (178).

1.2.2. Síndrome Neurofibromatosis-Noonan (NFNS; OMIM 601321; ORPHA 638)

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1, OMIM 162200) es una de las enfermedades con herencia autosómico dominante más frecuentes, afectando a 1 de cada 3.000 RNV (179). Sus principales manifestaciones incluyen la presencia de neurofibromas, MCL, efélides en axilas y/o ingles, nódulos de Lisch, anomalías esqueléticas, defectos vasculares, dificultades de aprendizaje, problemas conductuales, talla baja, macrocefalia y predisposición al desarrollo de tumoraciones benignas y malignas. Presenta penetrancia completa más allá de la infancia y expresividad ampliamente variable. Aproximadamente la mitad de los casos son heredados (180, 181). Su diagnóstico clínico se basa en la reunión de criterios recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios clínicos diagnósticos en NF1 (182, 183).

Criterios NF1 (≥ 2)	
1.	≥ 6 MCL con tamaño > 5 mm en prepuberales y a 15 mm en postpuberales.
2.	≥ 2 neurofibromas de cualquier tipo o 1 neurofibroma plexiforme.
3.	Efélides en axilas o ingles.
4.	Glioma óptico.
5.	≥ 2 Nódulos de Lisch.
6.	Lesión ósea distintiva como displasia de esfenoides o pseudoartrosis de tibia.
7.	Familiar de primer grado con NF1 de acuerdo con los criterios previos.

MCL: manchas café con leche

En 1985, se introdujo el término NFNS para aquellos pacientes que reunían criterios clínicos diagnósticos para NF1 y que, adicionalmente, presentaban manifestaciones características de NS, como por ejemplo rasgos dismórficos craneofaciales, talla baja y dificultades de aprendizaje (184, 185).

NFNS constituye por tanto una variante fenotípica de la NF1 con menor incidencia de nódulos de Lisch, neurofibromas plexiformes, anomalías esqueléticas y tumores internos, y con asociación con hipertelorismo, ptosis palpebral, pabellones auriculares de implantación baja y cardiopatía congénita (186-191) (Figura 7).



Figura 7. Manifestaciones clínicas en NFNS. (a,b) Paciente NFNS con pterigium colli, baja implantación posterior del cabello, desviación palpebral inferior, pabellones auriculares de implantación baja con rotación posterior, pectus excavatum, MCL y neurofibromas (189).

En cuanto a su base molecular, en 1990 el locus para NF1 fue mapeado en 17q11.2, a partir de pacientes con translocaciones en el cromosoma 17 (6, 7, 192). En 1991, Gutmann y colaboradores identificaron el gen causal para NF1, primer gen responsable de una RASopatía, denominado *NF1* (*613113) (193). Se identifican variantes patogénicas de pérdida de función o deleciones del gen *NF1* en la mayoría de afectados (96%). Dichas variantes patogénicas conducen a un incremento de la señalización en la vía RAS/MAPK, explicando así la predisposición tumoral en esta enfermedad (3, 194). Al igual que en la NF1, variantes patogénicas en el gen *NF1* son responsables del fenotipo combinado NFNS, describiéndose variantes de tipo nonsense, missense afectando predominantemente al dominio GAP, deleciones out-of-frame y pequeñas deleciones in-frame afectando principalmente a los exones 24 y 25 (187-189). Algunas de las variantes patogénicas descritas como causales para NFNS se han reportado igualmente en pacientes NF1 sin características de NS (156, 195).

1.2.3. Síndrome Noonan con Léntigos Múltiples (NSML; OMIM 151100; ORPHA 500)

El acrónimo LEOPARD, actualmente sustituido por la denominación NSML, hace referencia a las principales manifestaciones clínicas de esta entidad: lentiginosis, anomalías electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso de crecimiento y sordera neurosensorial (deafness) (196, 197). Su prevalencia es desconocida, si bien parece tratarse de la segunda entidad en frecuencia dentro del grupo de los síndromes neurocardiofaciocutáneos (47).

Se han propuesto criterios diagnósticos clínicos, con características cardinales y adicionales. El diagnóstico clínico se establece cuando existe lentiginosis y otras 2 características cardinales o, en ausencia de lentiginosis, tres de las otras características cardinales y un familiar de primer grado afectado (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios clínicos diagnósticos en NSML (198).

Características cardinales	Manifestaciones adicionales
Lentiginosis	Grado variable de DI
Anomalías cardíacas, principalmente MCH	Sordera neurosensorial
Talla baja	Criptorquidia
Deformidad torácica	Anomalías esqueléticas
Rasgos dismórficos con hipertelorismo y ptosis	MCL

DI: discapacidad intelectual; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCL: manchas café con leche.

A nivel prenatal se ha descrito MCH (199), higroma quístico e hidrops fetal (200). El peso al nacimiento suele ser normal, pudiendo haber macrosomía (31, 201). El retraso de crecimiento postnatal se observa en la cuarta parte de los afectados (198). Se describe asimismo retraso puberal (198, 202).

La dismorfia craneofacial es similar a la existente en NS, pero habitualmente más leve. Los principales rasgos dismórficos incluyen: hipertelorismo (100%), displasia de pabellones auriculares, pabellones auriculares de implantación baja con hélix grueso, ptosis palpebral, labios gruesos y cuello corto con piel redundante (201).

La lentiginosis característica está presente hasta en el 90% de los casos. Se inicia en la infancia, hacia los 4 años, y se incrementa de forma progresiva hasta la pubertad (203). Las MCL afectan hasta el 80% de pacientes (201) (Figura 8).



Figura 8. Fenotipo característico en NSML. Paciente NSML con hipertelorismo, ptosis palpebral, labios gruesos, pabellones auriculares de implantación baja, audífonos por hipoacusia neurosensorial y lentiginosis (204).

Entre las alteraciones esqueléticas, la deformidad torácica con pectus carinatum o excavatum es la más frecuente (201). Se han descrito otras anomalías en menor frecuencia, incluyendo prognatismo, escápulas aladas e hiperlaxitud articular (202). La escoliosis está presente en el 10% (205) y existe tendencia a la cifosis torácica en la edad adulta. Se han reportado asimismo ausencia de costillas, fusión espinal cervical, espina bífida oculta y limitación a la extensión de codos (196, 206, 207).

Hasta el 96% de afectados presenta defectos cardiacos similares a los detectados en NS pero en diferente proporción (208). Las anomalías ECG, los defectos progresivos de conducción cardiaca y la MCH son las manifestaciones más frecuentes, estando esta última presente hasta en el 80% de los casos con cardiopatía. Entre el 10% y el 20% presenta EVP (208, 209). Las anomalías de válvula mitral están presentes hasta en el 42% de los casos y las de coronarias en el 15% (208).

Las anomalías genitourinarias incluyen la criptorquidia en la mitad de los varones afectados, con descripción de hipoplasia genital e hipospadias. Las anomalías renales son poco frecuentes (201).

A nivel oftalmológico se describe estrabismo en el 20% y se han reportado cataratas (210).

La sordera neurosensorial afecta al 15%-25% (209). En la mayoría de casos la hipoacusia está presente al nacimiento o se desarrolla durante la infancia, pero existen casos de desarrollo en la edad adulta (202).

Introducción

La hipotonía es frecuente en periodo neonatal y puede conllevar RPM (201). La frecuencia y gravedad de la afectación cognitiva es similar a lo descrito para NS, con un 30% de pacientes con dificultades leves de aprendizaje, siendo la DI infrecuente y, en general, leve (202).

En pacientes NSML se han descrito leucemias y otros tipos tumorales (178, 211-219).

A nivel genético se trata de una enfermedad autosómica dominante con solapamiento fenotípico con NS, siendo además trastornos alélicos. Presenta penetrancia completa y expresividad variable, siendo más de la mitad de los casos *de novo*. Las variantes patogénicas en el gen *PTPN11* se identifican hasta en el 90% de afectados por NSML (209). Mientras que las variantes patogénicas de ganancia de función responsables de NS se agrupan principalmente entre los exones 3 y 8 del gen *PTPN11*, las causales de NSML, de pérdida de función o efecto dominante-negativo, lo hacen en los exones 7, 12 y 13 (28, 208, 220). En un bajo porcentaje se han identificado variantes patogénicas en *RAF1* (Pandit et al. 2007), *BRAF* (13, 29, 30) y *MAP2K1* (31), alcanzando confirmación molecular de forma global hasta en el 95% de los casos.

1.2.4. Síndrome Legius (LGSS; OMIM 611431; ORPHA 137605)

El LGSS, previamente denominado NF1-like, es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por alteraciones pigmentarias similares a las observadas en NF1, con ausencia de las manifestaciones no pigmentarias, como los neurofibromas, nódulos de Lisch, gliomas de nervio óptico y la displasia ósea característica. Algunos de los afectados presentan adicionalmente características clínicas sugestivas de NS, como rasgos dismórficos craneofaciales sutiles, macrocefalia, retraso de crecimiento, deformidad torácica, dificultades de aprendizaje e hiperactividad (35, 221, 222) (Figura 9). Aunque en pocos pacientes, se ha reportado adicionalmente estenosis pulmonar supraválvular leve, taquicardia auricular paroxística, hipoacusia, cataratas, hipotonía, epilepsia, distonía progresiva, malformación de Chiari tipo 1, polidactilia, clinodactilia del 5º dedo, hemihiperplasia, mamila accesoria, nefrolitiasis y estenosis del meato uretral (35, 221, 222). Se ha sugerido un posible aumento del riesgo de leucemia en este grupo de pacientes (223, 224), junto con otros tumores sólidos (225), sin haberse establecido no obstante la necesidad de screening en la actualidad (226).



Figura 9. Manifestaciones clínicas en LGSS. Desviación palpebral inferior, pabellones auriculares de implantación baja, tórax corto y ancho, aumento de distancia intermamilar y MCL en paciente LGSS (227).

En 2007, Brems y colaboradores identificaron variantes patogénicas germinales de pérdida de función en heterocigosis en el gen *SPRED1* en pacientes con fenotipo NF1-like (35). Variantes patogénicas en este gen son responsables de entre el 1% y el 8% de casos con diagnóstico clínico de NF1 y negatividad en el estudio molecular del gen *NF1* (35, 221, 227-231), llegando hasta el 50% de los pacientes con anomalías pigmentarias propias de NF1 pero sin manifestaciones tumorales ni esqueléticas propias de la enfermedad, con edad superior o igual a 10 años y sin antecedentes familiares positivos (230).

1.2.5. Síndrome Cardiofaciocutáneo (CFC; OMIM 115150; ORPHA 1340)

El síndrome CFC fue descrito por Reynolds y colaboradores en 1986 en una cohorte de 8 afectados con cardiopatía, anomalías ectodérmicas, talla baja, DI y rasgos dismórficos comunes (232).

Se detectan anomalías ecográficas prenatales frecuentemente, incluyendo macrocefalia, polihidramnios, anomalías linfáticas, renales, esqueléticas y cardíacas (98, 233, 234).

En la mayoría de afectados el peso al nacimiento se sitúa por encima del percentil 50. Posteriormente existe un fallo de medro con dificultades de alimentación marcadas (233, 235, 236). Evolutivamente hasta el 70% presenta talla baja (233, 237, 238) y más de la mitad macrocefalia relativa (233).

Las características fenotípicas incluyen rasgos faciales toscos con hipertelorismo, ptosis palpebral, desviación palpebral inferior, narinas antevertidas y boca amplia (239).

Las anomalías dermatológicas están presentes en la práctica totalidad de los afectados (239, 240), describiéndose pelo escaso o ausente en cejas, pelo rizado u ondulado, queratosis pilar, uleritema ofriógenes, hiperqueratosis palmo-plantar y nevus entre otras (241) (Figura 10).



Figura 10. Fenotipo característico en CFC. Paciente CFC por variante patogénica en *BRAF*. Frente amplia, hipertelorismo, ptosis palpebral, punta nasal bulbosa, pabellones auriculares de implantación baja, pelo ralo en cuero cabelludo y ausente en cejas (239).

A nivel ortopédico los afectados pueden presentar escoliosis, cifosis, deformidad torácica, hiperlaxitud articular, contracturas articulares y pies planos entre otros (104, 233).

Introducción

Los defectos cardíacos están presentes en torno al 75% de afectados. La EVP se detecta en cerca de la mitad de los casos, de forma aislada o asociada a CIA o MCH. Los DSA se detectan en torno al 23% y la MCH en el 40% de los casos (239). Se describen asimismo DSV y otros menos comunes como displasia valvular mitral, coartación aórtica y estenosis subaórtica entre otros (233, 239, 242).

Las anomalías renales y/o genitourinarias se describen hasta en la mitad de los casos, con criptorquidia en más de un tercio de los varones (233, 242, 243).

La displasia linfática es relativamente frecuente en periodo neonatal (98), con posibilidad de posterior linfedema de miembros inferiores entre otras anomalías linfáticas menos prevalentes (109, 239).

Las anomalías oculares incluyen defectos de refracción, ptosis palpebral, estrabismo, nistagmo e hipoplasia de nervios ópticos entre las más frecuentes.

A nivel auditivo se describe estrechez del conducto y exceso de cerumen, con la mitad de afectados con otitis media crónica con necesidad de drenajes transtimpánicos repetidos (233).

En relación a las manifestaciones neurológicas, la hipotonía, retraso motor, retraso del lenguaje y dificultades de aprendizaje están presentes en todos los afectados (Pierpont, Pierpont, et al. 2010). También la DI es prácticamente constante (Kavamura et al. 2002, Yoon et al. 2007). Las alteraciones conductuales incluyen déficit atencional, dificultad en las relaciones sociales, rasgos de trastorno del espectro autista (TEA) y trastornos del sueño entre otras (233, 244, 245). Se describe epilepsia hasta en la mitad de los casos (233, 246).

Las anomalías en la neuroimagen están presentes hasta en el 85% de afectados (247), destacando la ventriculomegalia, hidrocefalia, espacios de Virchow-Robin prominentes y mielinización anormal entre otras menos prevalentes (235, 246, 247). No se ha establecido correlación entre el gen mutado y los hallazgos de neuroimagen o la gravedad de la afectación neurológica (246).

Se han descrito diferentes tipos de neoplasias (178, 242, 248), sin recomendación actual de screening tumoral (226).

A nivel genético, se trata de una enfermedad autosómica dominante con penetrancia completa, ocurriendo la mayoría de casos *de novo*, con prevalencia estimada en 1 de 810.000 (236).

El CFC presenta heterogeneidad genética, identificándose en 2006 variantes patogénicas heterocigotas en diferentes genes conducentes a hiperactivación de la vía RAS/MAPK. Schubert y colaboradores identificaron variantes patogénicas en *KRAS* (*190070) como causales para NS y CFC (9). Paralelamente, Niihori y colaboradores identificaron variantes patogénicas en *KRAS* y *BRAF* (*164757) en pacientes CFC (32). De forma independiente, Rodríguez-Viciano y colaboradores identificaron variantes patogénicas en los genes *BRAF*, *MAP2K1* y *MAP2K2* como responsables de CFC (33). El estudio de estos genes alcanza la confirmación molecular en el 70% al 90% de pacientes con diagnóstico clínico de la enfermedad (242).

Las variantes patogénicas en el gen *BRAF* son responsables del 75% de los casos (32, 33). Las variantes patogénicas en los genes *MAP2K1* y *MAP2K2* explican en torno al 25% de los casos y las variantes patogénicas en *KRAS* se identifican en menos del 2% al 3% de pacientes (249).

1.2.6. Síndrome Costello (CS; OMIM 218040; ORPHA 3071)

En 1971, y con posteriores actualizaciones en 1977 y 1996, Costello J.M. describió dos pacientes con DI, sobrecrecimiento prenatal con retraso de crecimiento postnatal, dificultades de alimentación, papilomas nasales, pelo rizado, rasgos toscos y almohadillado palmar (250-252). En 1991, Der Kaloustian reportó un nuevo caso y acuñó el nombre síndrome Costello (CS) para esta entidad (253).

En ecografía prenatal se ha descrito aumento de TN, hidrops, polihidramnios, macrosomía, desviación cubital de manos y cardiopatía incluyendo MCH entre otras (98, 254-258).

Al nacimiento suelen presentar peso elevado a consecuencia del edema, con pérdida de peso en su resolución, junto con dificultades de alimentación graves y progresión a retraso de crecimiento postnatal (259). Se ha reportado mayor incidencia de estenosis hipertrófica de píloro (260). También la hipoglucemia es frecuente en periodo neonatal. Rara vez ocurre en afectados de mayor edad con debut con convulsiones, debiendo excluir en tal caso déficit de GH y deficiencia de cortisol (261, 262).

El fenotipo característico incluye frente alta, pelo rizado, macrocefalia relativa, rasgos toscos con puente nasal aplanado, punta nasal bulbosa, labios gruesos, macrostomía, macroglosia, pabellones auriculares de implantación baja con lóbulos gruesos, desviación cubital de muñecas y dedos de manos y criptorquidia en varones (259) (Figura 11).



Figura 11. Fenotipo característico en CS. Paciente CS con pelo rizado, rasgos toscos con punta nasal bulbosa, labios gruesos y pabellones auriculares de implantación baja (263).

En la piel se describen papilomas característicos de localización predominantemente nasal, queratodermia palmoplantar, acantosis nigricans, queratosis pilaris, surcos palmo-plantares profundos y escaso pelo en cejas entre otros (264).

A nivel músculo-esquelético destacan la hipotonía e hiperlaxitud articular, desviación cubital de manos y dedos, displasia de caderas, cifoescoliosis y deformidad torácica (259, 265).

Se detecta algún tipo de anomalía cardiovascular en la mayoría de afectados, siendo la cardiopatía congénita más frecuente la EVP. La MCH afecta hasta el 61%. Entre los trastornos del ritmo, casi la mitad presenta taquicardia auricular (266).

Introducción

A nivel neurológico, presentan hipotonía grave, hiperlaxitud articular, RPM y DI (267, 268). Entre el 20% y el 50% presenta epilepsia (269, 270). Hasta el 70% presenta apnea obstructiva del sueño (Della Marca et al. 2006).

En la neuroimagen, la macrocefalia relativa es una traducción del sobrecrecimiento cerebral (271), encontrándose entre los hallazgos más frecuentes la atrofia cerebral y la ventriculomegalia (270). El crecimiento cerebeloso progresivo es causa de elevada morbilidad, con herniación cerebelosa en la práctica totalidad de casos (271). A nivel ocular se describe distrofia de retina (272) y queratocono entre otros (273).

La incidencia acumulada de cáncer en pacientes CS es del 15% a los 20 años (178). La mortalidad se sitúa entre el 10% y el 20% (266).

A nivel genético se trata de una enfermedad autosómica dominante con penetrancia completa, ocurriendo la mayoría de casos *de novo* (34). Su prevalencia se ha estimado entre 1 en 380.000 (274) y 1 en 1.290.000 (236).

En 2005, con una aproximación a gen candidato, Aoki y colaboradores identificaron variantes patogénicas germinales heterocigotas en el gen *HRAS* en la práctica totalidad de pacientes con CS. Dichas variantes patogénicas habían sido descritas con anterioridad a nivel somático en tumores (34). Casi todas las variantes patogénicas afectan a los codones 12 y 13 (275-277). Se han reportado también casos de mosaicismo somático (278-280).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

2.1.1. Justificación del estudio

Las RASopatías constituyen un grupo de enfermedades genéticas con una prevalencia que oscila desde 1/1.000-1/2.500 RNV para la más común de las entidades, NS (58, 60), hasta 1/810.000 para la más infrecuente, CFC (236). Se trata de enfermedades raras con manifestaciones clínicas multisistémicas, que pueden condicionar el curso vital de los afectados, incluyendo cardiopatías, discrasias sanguíneas y riesgo tumoral elevado entre otras. Su diagnóstico precoz permite realizar una intervención temprana y diseñar un programa óptimo de seguimiento interdisciplinar, para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, así como para identificar a otros afectados en la familia y ofrecer asesoramiento genético y reproductivo.

En relación a los pacientes con RASopatías procedentes de nuestra región, no existe a la fecha ningún registro de afectados por este grupo de enfermedades, desconociendo si su prevalencia, características clínicas y moleculares, así como las exploraciones complementarias realizadas, son superponibles a las del resto de series publicadas, y si su seguimiento se adecua a lo establecido en las guías de manejo de la enfermedad. Por otro lado, el contar con un amplio grupo de pacientes, sumando los procedentes de nuestra región y los de origen alemán, permite profundizar en la correlación genotipo-fenotipo. Esto contribuye a la mejora del conocimiento científico al respecto, así como a la mayor calidad de la información pronóstica y a la individualización del seguimiento clínico.

2.1.2. Hipótesis

- La prevalencia de las RASopatías (excluyendo NF1) en la Región de Murcia es superponible a la publicada previamente para otras poblaciones.
- Las características clínicas y moleculares de los pacientes con RASopatías incluidos en este estudio son similares a las series previamente publicadas en la literatura.
- Existe correlación entre el gen mutado y las características clínicas de los afectados.
- No existe correlación entre la gravedad del fenotipo craneofacial y la afectación multisistémica.
- La realización de exploraciones complementarias se adecua a lo establecido en las guías de seguimiento de la enfermedad.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo principal

1. Caracterización clínica y molecular de pacientes de la Región de Murcia y de Essen (Alemania) con RASopatías y comparación con las series publicadas.

2.2.2. Objetivos secundarios

1. Identificación de todos los pacientes diagnosticados de RASopatía en la Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del HCUVA de Murcia, para conocer la aproximación a la prevalencia de las RASopatías en la Región de Murcia.
2. Estudio de los motivos de derivación a Genética Médica y las unidades remisoras.
3. Identificación de características inusuales y de asociaciones entre manifestaciones clínicas en las distintas RASopatías.
4. Comparación de manifestaciones clínicas entre NS y las entidades más similares: NFNS y NSML.
5. Estudio del fenotipo craneofacial en NS y su correlación con la gravedad de la afectación multisistémica.
6. Análisis de correlación genotipo-fenotipo.
7. Revisión de las exploraciones complementarias realizadas en NS y comparación con lo recomendado en las guías de seguimiento clínico de la enfermedad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio colaborativo internacional entre la Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del HCUVA, Murcia, España, y el IFHU de Essen, Alemania. Esta colaboración se llevó a cabo durante los meses de julio a septiembre de 2012 (01/07/2012-30/09/2012) en el contexto de la adjudicación de una beca de corta estancia del Servicio Alemán de Intercambio Académico (Deutscher Akademischer Austauschdienst, DAAD).

3.1. PACIENTES Y MATERIAL

3.1.1. Población y ámbito

Se incluyeron pacientes procedentes de ambos hospitales con diagnóstico molecular confirmado de RASopatía, desde enero de 1994 hasta septiembre de 2012 en Essen y desde enero de 2002 hasta junio de 2018 en Murcia.

Tanto el HCUVA de la Región de Murcia, como el IFHU de Essen son hospitales terciarios de gestión pública. La Sección de Genética Médica del HCUVA atiende a pacientes procedentes de toda la Región de Murcia, sin límite de edad, al ser la única de referencia en esta especialidad. Por su parte, el IFHU de Essen presta atención a los pacientes en el área metropolitana del Ruhr, en el estado federado de Renania del Norte-Westfalia, también sin límite de edad. A diferencia de la Sección de Genética Médica del HCUVA, el IFHU de Essen, se encuentra especializado de forma casi exclusiva en síndromes con anomalías craneofaciales, dada la existencia en el área de otros hospitales con servicios de Genética Médica en los que se atienden otras afecciones.

Previo a esta revisión se comprobó la existencia en ambas secciones de consentimiento informado firmado para el uso anónimo de los datos contenidos en las historias clínicas, así como para el análisis de las fotografías clínicas en investigación (Anexos 1 y 2 respectivamente).

Anterior al inicio del proyecto se obtuvo la autorización del Comité de Ética del HCUVA (Anexo 3).

3.1.2. Fuentes de datos

Revisión de historias clínicas de estos pacientes y recogida de datos clínicos y moleculares (Anexo 4).

El IFHU de Essen cuenta con un archivo físico interno, llevándose a cabo revisión manual de las historias clínicas de Genética Médica, sin tener acceso al historial médico general del paciente.

En el caso de la Sección de Genética Médica del HCUVA, se llevó a cabo la revisión de los informes médicos de la Sección (base de datos informática interna “Aneto”) y de la historia médica general, incluyendo los informes de alta de hospitalización, informes de consulta de especialidades, resultados de laboratorio, pruebas de imagen, interconsultas, episodios cerrados y episodios activos vía programas informáticos “Selene” y “Ágora”. Adicionalmente se contactó con las Secciones de Cardiología Infantil del HCUVA y Endocrinología Pediátrica del HCUVA, Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

y Hospital Comarcal del Noroeste de Caravaca de la Cruz, Murcia, para revisión con los facultativos especialistas de los resultados de ECG y tratamiento con GH respectivamente.

En ambas secciones se consultó igualmente la base de datos interna de fotografías clínicas de los pacientes para la recogida de datos fenotípicos, también incluidos en el Anexo 4.

3.1.3. Material

Para las variables antropométricas al nacimiento y en la exploración física en consulta de los pacientes atendidos en la Sección de Genética Médica del HCUVA, se obtuvo el percentil y desviación estándar (DE) para el peso, talla, PC e índice de masa corporal (IMC) en la web: <http://www.webpediatria.com/endocrinoped/antropometria.php>. Esta web utiliza las curvas de crecimiento García-Dihinx y colaboradores de 2001 para embarazo gemelar y las gráficas de los estudios españoles de crecimiento 2010 (281).

Por su parte, los facultativos del IFHU de Essen utilizaron las siguientes gráficas:

-Peso, talla y PC desde las 23 a las 43 semanas de edad gestacional (EG) para ambos sexos (282).

-Peso y talla desde el nacimiento hasta los 16 años para ambos sexos (<http://www.ingeborg-brandt.de>) (283).

-Peso, talla e IMC desde el nacimiento hasta los 18 años para ambos sexos para alemanes de ascendencia turca (284).

-PC desde el nacimiento hasta los 18 años para ambos sexos (285).

Para los pacientes NS y NFNS se calculó la talla en gráficas específicas para NS en ambos sexos, de los 0 a los 36 meses y del año a los 20 años (93).

Para el cálculo de la talla diana se utilizó la fórmula de Tanner: talla del padre (cm) + talla de la madre (cm) dividido entre 2 (+ 6,5 cm si niño /- 6,5 cm si niña) (286). Se consideró anormal una talla situada más allá de -1 DE de la talla diana y normal entre ± 1 DE.

Además de la valoración clínica de las fotografías, estas se analizaron de forma anónima con el programa de reconocimiento facial diseñado por el equipo de Face2gene (FDNA Inc. Boston, MA, USA) (<http://suite.face2gene.com>). Este programa combina un software de reconocimiento facial, junto con la introducción de datos clínicos (antropometría y descripción de rasgos dismórficos), generando una representación matemática del rostro, posibilitando así la detección de los rasgos particulares y su subsecuente clasificación dentro de patrones malformativos a partir de fotografías. Tras esto, muestra un ranking de entidades sindrómicas coincidentes, expresando la compatibilidad baja, media o alta de la fotografía clínica introducida en relación al síndrome seleccionado, en función de la siguiente puntuación: hasta 0,33 compatibilidad leve, desde 0,34 hasta 0,66 compatibilidad media y entre 0,67 y 1 compatibilidad alta.

Para los pacientes NS y NSML con clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene se aplicaron adicionalmente los criterios de van der Burgt y Voron respectivamente (88, 198).

En las comparaciones con población general se utilizó la web del “Instituto Nacional de Estadística” <http://www.ine.es/>.

3.2. MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo.

3.2.1. Selección de participantes

3.2.1.1. Criterios de inclusión

Se registraron pacientes de ambos sexos y todas las edades, incluyendo los casos de diagnóstico prenatal, atendidos en ambas secciones, con un diagnóstico de RASopatía con confirmación molecular, afectados de cualquiera de los síndromes recogidos en la tabla 4 (se han adoptado las siglas en inglés de acuerdo a su nomenclatura en OMIM: <https://www.omim.org/>):

Tabla 4. RASopatías incluidas en el estudio.

- Síndrome Noonan (NS).
- Síndrome Noonan-like con cabello anágeno (NSLH).
- Síndrome Noonan-like con o sin leucemia mielomonocítica juvenil (NSLL).
- Síndrome Noonan con léntigos múltiples (NSML), previamente conocido como síndrome LEOPARD (LPRD).
- Síndrome Cardiofaciocutáneo (CFC).
- Síndrome Costello (CS).
- Síndrome Neurofibromatosis -Noonan (NFNS).
- Síndrome Legius (LGSS).

En ambas secciones se recogieron tanto los pacientes previamente incluidos en publicaciones como los no publicados con anterioridad.

3.2.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y los casos con sospecha de RASopatía sin confirmación molecular.

Aunque la Neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una enfermedad perteneciente al grupo de las RASopatías, solo se incluyeron en este estudio aquellos pacientes considerados con fenotipo Neurofibromatosis-Noonan (NFNS). El motivo para su exclusión es que el diagnóstico de NF1 se basa en la reunión de criterios clínicos bien definidos, de modo que la remisión de estos pacientes a Genética Médica no siempre se lleva a cabo. Además, la NF1 es una de las enfermedades monogénicas más frecuentes, ampliamente estudiada, y no incluida en las series previamente publicadas de pacientes con RASopatías con las que se compararán los resultados de este estudio.

Material y métodos

En la actualidad, dado el elevado número de entidades sindrómicas en el diagnóstico diferencial de las RASopatías, los pacientes sin confirmación molecular no deben ser incluidos, al poder estar ante casos con un diagnóstico alternativo con solapamiento fenotípico, lo que conduciría a error en los datos obtenidos.

3.2.1.3. Procedimiento para la selección de participantes

La revisión de historias clínicas de los pacientes y recogida de datos en el IFHU de Essen se llevó a cabo durante los meses de julio a septiembre de 2012. En esta sección se recogieron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de RASopatía desde 1994 hasta septiembre de 2012.

La recogida de datos en la Sección de Genética Médica del HCUVA se llevó a cabo entre los meses de mayo y junio de 2018. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado de RASopatía desde el inicio de su actividad en 2002 hasta junio de 2018.

En las dos secciones se realizó la búsqueda de informes en la base de datos informática interna con los términos: “Noonan”, “Noonan-like”, “LEOPARD”, “NSML”, “léntigos”, “Cardiofaciocutáneo”, “CFC”, “Costello”, “Neurofibromatosis tipo 1”, “NF1”, “Legius”, “cabello anágeno”, “PTPN11”, “SOS1”, “RAFI”, “KRAS”, “NRAS”, “SHOC2”, “CBL”, “RITI”, “RRAS”, “RASA2”, “SOS2”, “LZTRI”, “BRAF”, “MAP2K1”, “MEK1”, “MAP2K2”, “MEK2”, “HRAS”, “PPP1CB”, “MRAS”, “RRAS2”, “NFI” y “SPRED1”.

Los pacientes seleccionados finalmente en ambas secciones se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Pacientes seleccionados para el estudio en la Sección de Genética Médica del HCUVA de Murcia, España, y el IFHU de Essen, Alemania.

	NS		NFNS	NSML	LGSS	CFC	CS	Total
España	74	3 Prenatales	18	10	9	3	1	118
Alemania	14		0	0	1	5	1	21
Total	91		18	10	10	8	2	139

3.2.1.4. Precisión de la muestra

NS fue la entidad elegida para el cálculo de la precisión de la muestra, al ser la más común de las RASopatías y aglutinar el mayor número de casos en nuestra serie. Al no incluir nuestra cohorte todas las RASopatías, dada la exclusión de NF1, no fue posible llevar a cabo el cálculo de la precisión de la muestra para las RASopatías en general.

Según el INE, el número de nacimientos en la Región de Murcia entre los años 2002 y 2018, ambos inclusive, fue de 270802. En la literatura se estima una prevalencia para NS en torno a 1 de cada 2500 RNV. En nuestra serie, 39 pacientes NS nacieron durante ese periodo en la región, obteniendo una precisión del 0,64% con un nivel de confianza del 95% para estimar la prevalencia de esta enfermedad.

3.2.2. Variables empleadas en el estudio

Una vez identificados los pacientes de ambas secciones, se llevó a cabo la recogida de los datos referentes a sus manifestaciones clínicas y genotipo, en base de datos Microsoft Excel versión 2010. Los casos prenatales se recogieron de forma independiente, también según Anexo 4, en hoja 2 de la misma base de datos Microsoft Excel versión 2010.

Las 318 variables recogidas y analizadas en esta tesis se adjuntan en el Anexo 4. Para el diseño de los datos a incluir en dicho anexo, así como para la posterior discusión, se llevó a cabo revisión de la bibliografía en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), introduciendo los mismos términos anteriormente mencionados para la localización de los pacientes en la base de datos interna de ambos hospitales, consultando los artículos publicados hasta junio de 2019. Además, entre otras, en la construcción del Anexo 4, se incluyeron todas las variables clínicas y moleculares contempladas en el cuestionario de la “European network on Noonan syndrome and related disorders” (NsEuroNet) (<https://nseuro.net>), creado por expertos del consorcio europeo de RASopatías procedentes de Italia, Alemania, Reino Unido y Holanda, a fin de estandarizar los datos fenotípicos registrados. NsEuroNet es una red de libre acceso, gratuita y anonimizada, financiada por el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania (BMBF) (E-rare, ERA-Net for Research Programs on Rare Diseases) y propiedad intelectual del Institut für Humangenetik, Magdeburg, Alemania (IFHM). La Sección de Genética Médica del HCUVA colabora como remitora de casos desde 2012. Esta base de datos registra variables clínicas y genotipo de forma estandarizada de pacientes con diagnóstico molecular confirmado de RASopatía (excluyendo NF1). Su principal objetivo es compilar un extenso número de casos que permita establecer correlaciones genotipo-fenotipo fehacientes. Las características fenotípicas recogidas en el Anexo 4 se acompañan de su código HPO de nomenclatura estandarizada (Human Phenotype Ontology: <https://hpo.jax.org/app/>).

3.2.2.1. Principales variables clínicas y moleculares recogidas en la cohorte (Anexo 4).

- Datos generales del paciente: categoría clínica, número de historia, iniciales, año de nacimiento y sexo.
- Datos referentes a su remisión a Genética Médica: edad en el momento de su remisión (meses), unidad de procedencia, año y motivo. Sospecha o confirmación de RASopatía en el momento de su derivación y diagnóstico sindrómico sospechado o confirmado.
- Pacientes fallecidos: causas del fallecimiento y edad a la que se produjo.
- Datos referentes a los progenitores: edad, talla, consanguinidad y nacionalidad.
- Datos referentes a la gestación:
 - Concepción natural o mediante técnica de reproducción asistida (TRA) y tipo.
 - Embarazo simple o gemelar y número de fetos afectados.
 - Patología materna: diabetes, hipotiroidismo, hábitos tóxicos y otros eventos.
 - Toma de ácido fólico y momento de inicio.

Material y métodos

- Resultado del screening de riesgo de aneuploidías en primer trimestre.
- Realización de técnica invasiva, estudios solicitados y resultados.
- Detección prenatal de anomalías ecográficas.
- Nacimiento y periodo perinatal:
 - EG.
 - Tipo de nacimiento.
 - Test de APGAR y necesidad de reanimación.
 - Somatometría al nacimiento (peso, talla y PC) (percentil y DE).
- Alimentación: dificultades de alimentación, escaso apetito, RGE y gastrostomía.
- Exploración física en su valoración en Genética Médica:
 - Edad, antropometría (peso, talla, IMC y PC con percentil y DE) y cálculo de talla diana (cm y DE). Para los pacientes NS y NFNS talla en gráficas específicas para NS.
 - Rasgos particulares:
 - Análisis de las fotografías clínicas con el programa de reconocimiento facial de Face2gene (<http://suite.face2gene.com>), registrando la puntuación obtenida y la compatibilidad baja, media o alta con el síndrome padecido.
 - Registro de rasgos dismórficos faciales.
 - Deformidad torácica y otras anomalías esqueléticas.
 - Manifestaciones ectodérmicas: lesiones hiperqueratósicas y pigmentarias, hemangiomas y otros tumores cutáneos, anomalías del pelo, uñas y dientes, hoyuelo sacro, apéndices auriculares y hernias.
- Anomalías linfáticas.
- Determinación de déficit de GH y necesidad de tratamiento.
- Anomalías cardíacas: edad al diagnóstico, número de defectos cardíacos, tipo e intervención terapéutica. Anomalías ECG, tipo e intervención terapéutica.
- Anomalías del neurodesarrollo:
 - Edad en el momento de la adquisición de los datos.
 - Tono muscular, desarrollo motor y del lenguaje, dificultades de aprendizaje, nivel de estudios, déficits en áreas específicas, atención y/o conducta y capacidad intelectual.
 - Crisis convulsivas, tipo y edad de debut.
 - Enfermedad psiquiátrica.
 - Anomalías estructurales cerebrales.
- Anomalías renales, genitales y anorrectales.
- Desarrollo puberal, problemas de fertilidad y abortos.
- Anomalías oftalmológicas: defectos de refracción, estrabismo, nistagmo, lesiones de nervio óptico, alteraciones retinianas, opacidades, nódulos de Lisch, obstrucción del conducto nasolacrimal y otros.
- Área ORL:

- Presencia de déficit auditivo y tipo.
- Anomalías laríngeas y traqueales.
- Macroglosia.
- Paladar ojival.
- Manifestaciones oncohematológicas:
 - Hepatomegalia y/o esplenomegalia.
 - Anomalías hematológicas.
 - Trastornos de coagulación.
 - Tumores sólidos.
- Manifestaciones infecciosas y autoinmunes: inmunodeficiencias, autoinmunidad y anomalías tiroideas.
- Base genética:
 - Origen de la enfermedad.
 - Número de familia.
 - Genotipo (gen, exón, nucleótido y aminoácido). Variante patogénica nueva o reportada con anterioridad y referencia bibliográfica.
 - Laboratorio del estudio molecular y tipo de secuenciación.
 - Otro diagnóstico genético.

3.2.2.2. Estrategia seguida para el estudio molecular en ambas secciones.

La estrategia para el estudio molecular en el grupo de pacientes procedentes de la Sección de Genética Médica del HCUVA había sido la siguiente:

- En todos los atendidos con diagnóstico clínico de sospecha de NS o NSML hasta 2010 se había llevado a cabo en primer lugar secuenciación Sanger del gen *PTPN11* (exones 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 13) en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid (Dra. Ezquieta), dentro del proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI 06/1179). Posteriormente, en pacientes altamente sugestivos de NS sin identificación del defecto molecular en este primer gen, se procedió al estudio del gen *SOS1* dentro del mismo proyecto de investigación.
- En todos los pacientes con diagnóstico clínico de NS y NSML atendidos en la Sección de Genética Médica del HCUVA desde 2011, se procedió a la secuenciación Sanger completa del gen *PTPN11* en rutina asistencial en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica del HCUVA (CBGC). También se completó la secuenciación del gen *PTPN11* en aquellos pacientes con diagnóstico clínico de NS estudiados en Madrid en los que no se habían identificado variantes patogénicas.

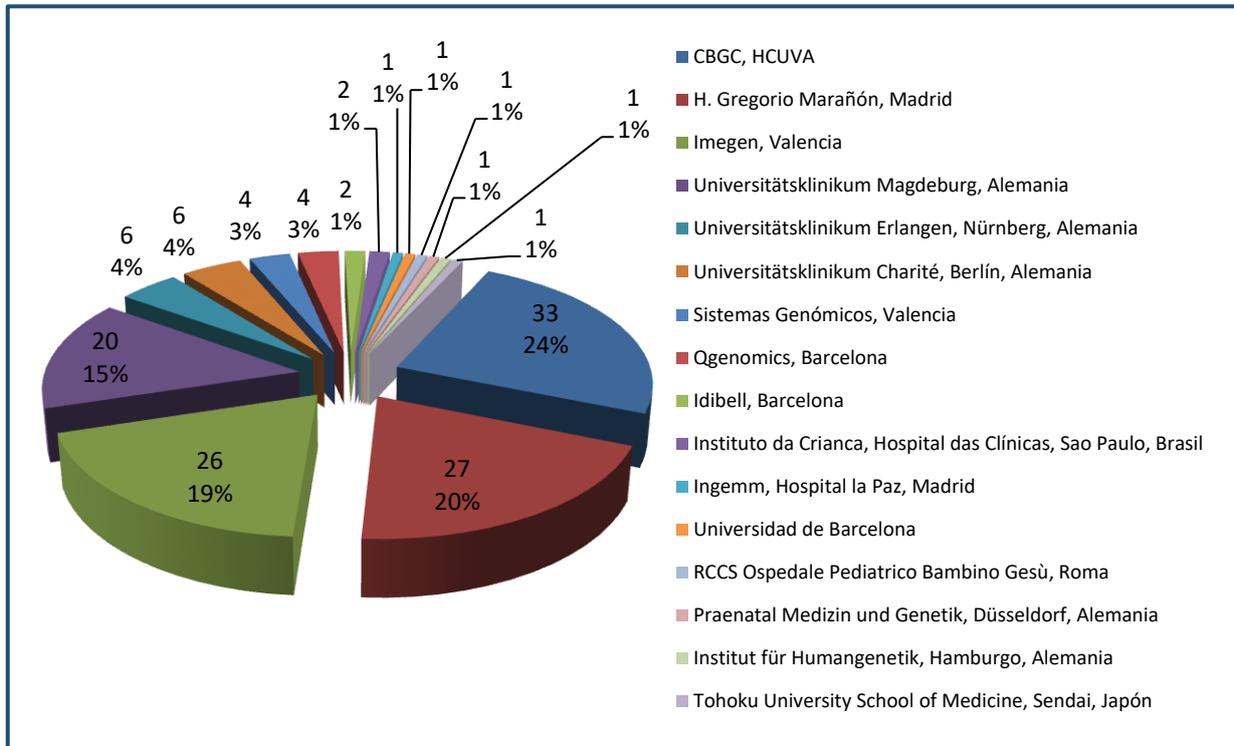
Material y métodos

- A partir de 2012, se remitieron las muestras de los pacientes altamente sugestivos de RASopatía en los que no se había identificado el defecto molecular al IFHM, para estudio de los restantes genes causales en la vía RAS-MAPK en investigación, previa aceptación tras valoración de sus manifestaciones clínicas y fotografías por el Dr. Martin Zenker, con el consentimiento de los afectados y/o familiares. El estudio incluyó en primer lugar la secuenciación Sanger escalonada de los genes: *RAF1* (exones 7, 12, 14, 17), *KRAS* (exones 2-5), *SOS1* (exones 3-11, 13-14 y 16), *SHOC2* (exón 2) y *NRAS* (exones 2-3). En los pacientes que continuaron sin confirmación molecular se procedió al estudio de los genes *CBL* (exones 7-9) y *RIT1* (exones 2-6). Solo en aquellos pacientes con fenotipo solapante entre NS y CFC se procedió finalmente al estudio de los genes: *BRAF* (exones 6, 11-17), *MAP2K1* (exones 2, 3, 6 y 7) y *MAP2K2* (exones 2, 3, 6 y 7). En los pacientes con fenotipo claramente compatible con CFC se estudiaron directamente los genes anteriormente citados. Desde 2016 el estudio de los genes causales se realizó mediante panel NGS (“Next generation sequencing”). Las muestras de los pacientes que al final del proceso quedaron sin confirmación molecular, fueron reservadas para futuros estudios en investigación en el mismo laboratorio (secuenciación masiva), no estando estos últimos incluidos en el actual trabajo al no tener una confirmación molecular actual para la enfermedad.
- El estudio del gen *HRAS* en los pacientes con diagnóstico clínico CS, del gen *NFI* en los pacientes con diagnóstico clínico NFNS y del gen *SPRED1* en los pacientes con diagnóstico clínico de LGSS, se llevó a cabo en diferentes laboratorios privados españoles en rutina asistencial. Desde 2016 estos genes están igualmente incluidos en el panel NGS ofertado en investigación por el IFHM. Con independencia del estudio NGS ofertado en investigación en Alemania, los facultativos de la Sección remitieron muestras para panel NGS o exoma dirigido a diferentes laboratorios privados españoles en rutina asistencial entre los años 2014 y 2017. Entre los motivos para el envío de muestras a estos laboratorios se encontraba la urgencia diagnóstica y la posibilidad de incluir otras enfermedades como las de depósito lisosomal en el diagnóstico diferencial en los casos fetales, el amplio diagnóstico diferencial en pacientes con manifestaciones atípicas, la ausencia de confirmación molecular en pacientes con diagnóstico clínico de sospecha de RASopatía tras agotar los estudios ofertados en investigación, e incluso la ausencia de identificación de la variante patogénica causal debido a error en la interpretación de los resultados del estudio Sanger.

En el grupo de pacientes alemanes el diagnóstico molecular se llevó a cabo igualmente de manera escalonada en diferentes laboratorios del país en rutina asistencial y, desde 2010, en el IFHM (Dr. Zenker) en investigación.

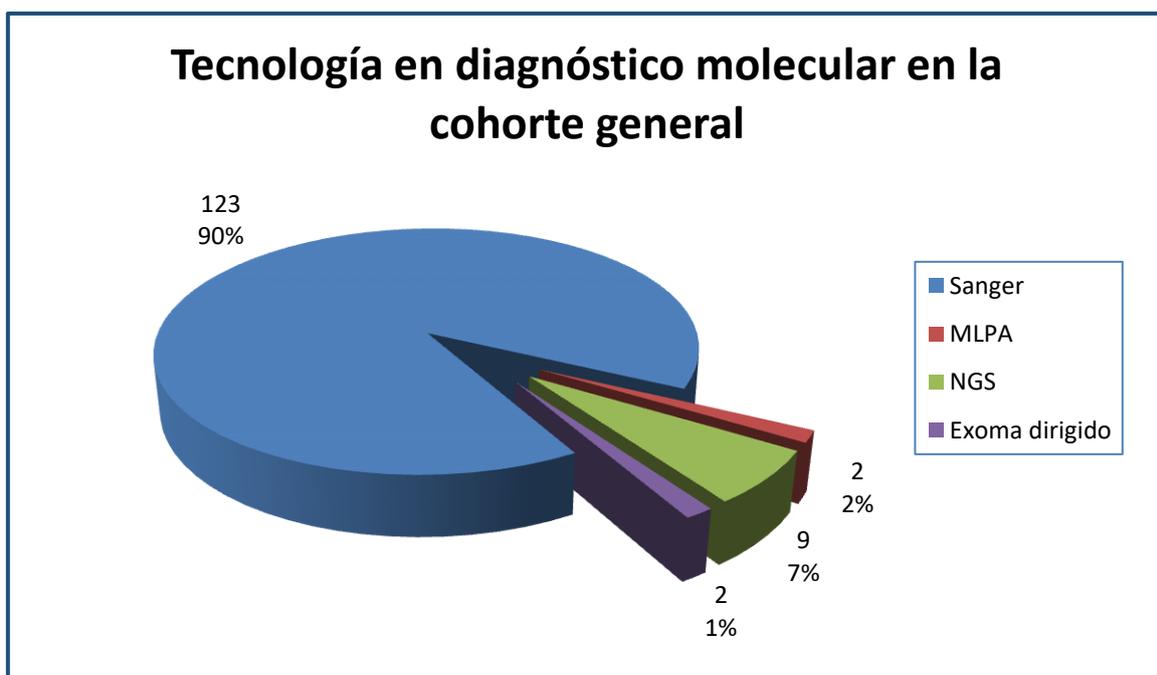
Los diferentes laboratorios en que se llevaron a cabo los estudios moleculares se muestran en la figura 12.

Figura 12. Laboratorios de diagnóstico molecular en la cohorte general.



La tecnología utilizada para el diagnóstico molecular de los afectados se muestra en la figura 13.

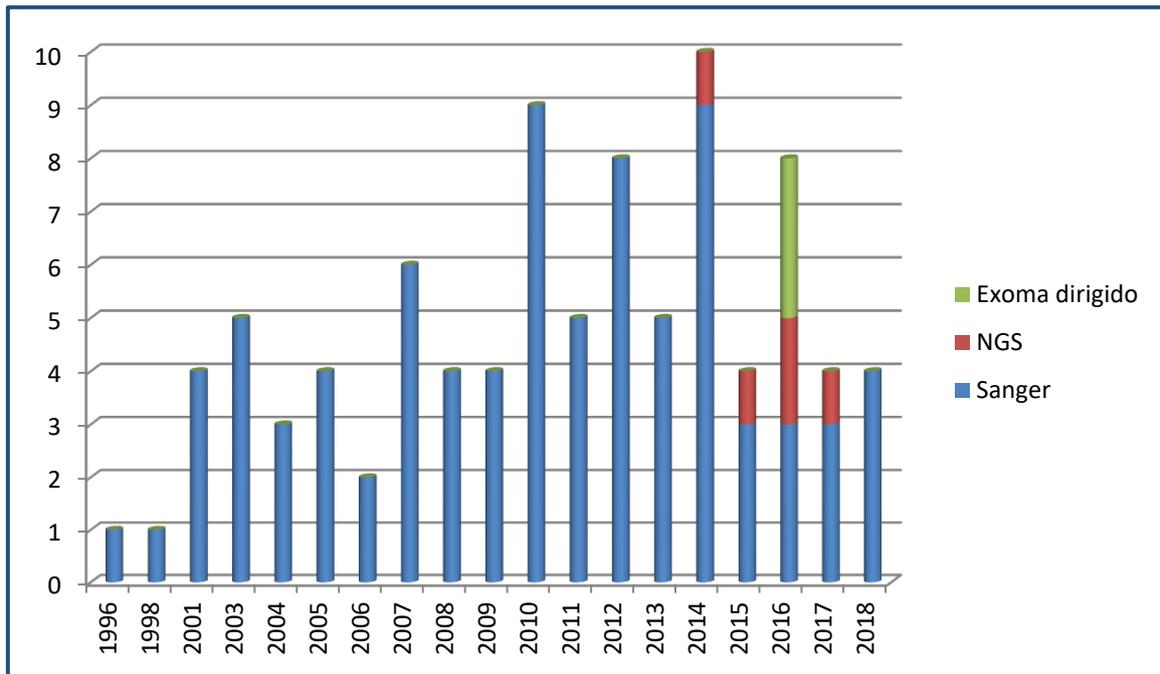
Figura 13. Método diagnóstico molecular utilizado en los afectados de la cohorte general.



Material y métodos

La tecnología utilizada según el año de remisión para el diagnóstico molecular de los pacientes NS se muestra en la figura 14.

Figura 14. Tecnología utilizada en el estudio molecular de los pacientes NS (cohorte prenatal y postnatal) según el año en que fueron remitidos a Genética Médica.



3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo de todas las variables, usando porcentajes para las variables cualitativas y media, desviación típica y rango en el caso de variables cuantitativas.

Para el estudio de asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de la X^2 y el test exacto de Fisher para tablas 2x2. En las tablas de contingencia de un tamaño superior a 2x2, se han usado los residuos tipificados corregidos para poder interpretar con precisión el significado de la asociación detectada. En la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba T-Student o U de Mann Whitney según la distribución de la variable fuera normal o no respectivamente. Para la comparación de dos porcentajes se ha usado la prueba de proporciones para dos muestras. Se ha usado la regresión logística para medir el efecto de la edad de los padres sobre la enfermedad *de novo* o heredada. Previo al análisis de las variables cuantitativas se ha comprobado la normalidad de estas usando la prueba de Shapiro-Wilks.

En todos los contrastes de hipótesis se ha usado un nivel de significación estadística de $p < 0.05$. Para la realización del análisis estadístico de los datos se utilizó el programa estadístico StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. COHORTE GENERAL

4.1.1. Descripción de la cohorte

Se recogieron un total de 136 pacientes, 21 procedentes del IFHU, Essen, Alemania y 115 de la Sección de Genética Médica del HCUVA, Murcia, España (Tabla 6). Del total de pacientes de Murcia, 2 de ellos fueron atendidos de forma no presencial, remitidos desde Cardiología del Hospital la Fe de Valencia. Asimismo, se recogieron 3 casos prenatales pertenecientes a la Sección de Genética Médica del HCUVA, constituyendo en conjunto un total de 139 casos de RASopatías.

Tabla 6. Distribución de pacientes de la cohorte postnatal por unidades de procedencia y diagnóstico.

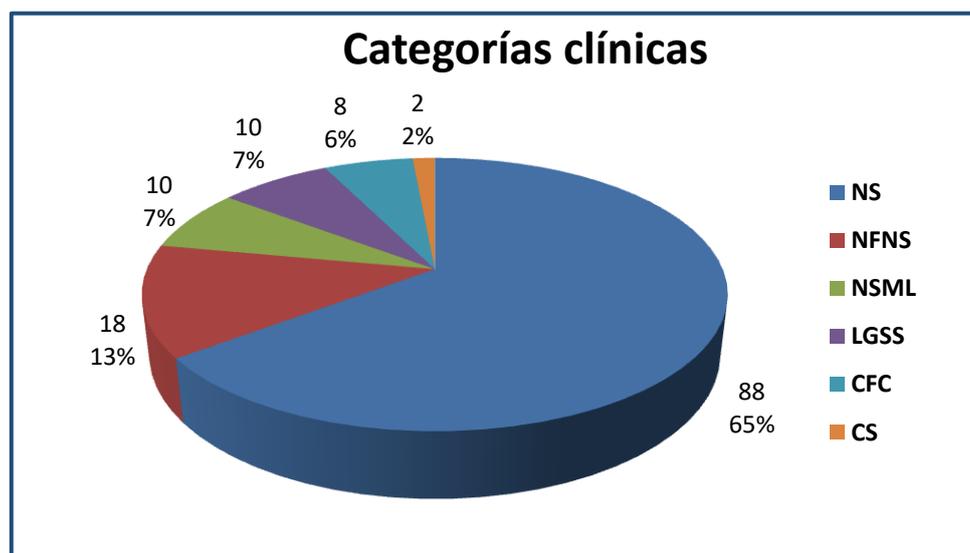
	NS	NFNS	NSML	LGSS	CFC	CS	Total
España	74	18	10	9	3	1	115
Alemania	14	-	-	1	5	1	21

De los 136 casos postnatales, en la distribución por sexo, 75 fueron mujeres (55,15%) y 61 varones (44,85%).

La edad en el momento de la remisión postnatal a Genética Médica (n=136) estuvo comprendida entre el mes de vida y los 71 años, con una media $12,45 \pm 15,9$ años. 99 pacientes (72,80%) tenían una edad igual o inferior a 14 años.

La distribución de los pacientes en las distintas categorías clínicas se muestra en la figura 15.

Figura 15. Distribución de los pacientes de la cohorte postnatal por categorías clínicas.



4.1.2. Base genética

4.1.2.1. Base molecular

Se identificó un total de 75 variantes patogénicas distintas en los 136 casos, 10 de ellas (12%) no reportadas en la literatura ni incluidas en las bases de datos consultadas (HGMD y ClinVar) ni poblaciones: 3/43 (6,97%) en NS (genes *SOS1*, *RAF1* y *LZTR1* respectivamente), 5/13 (38,46%) en el gen *NFI* en pacientes NFNS y 2/6 (33,33%) en el gen *SPRED1* en LGSS. 20 de los 136 pacientes habían sido incluidos en publicaciones previamente (14,71%) (32, 101, 287-290).

4.1.2.2. Tipo de herencia

Considerando los 136 casos individualmente, el número de pacientes con enfermedad *de novo* y aparentemente *de novo*, fue de 81 (59,55%). El número de pacientes con enfermedad heredada de origen materno o paterno, tanto confirmada como sospechada, fue de 49 (37,70%). En 6 pacientes, todos ellos pertenecientes a familias incluidas en la serie, no hubo registro respecto al posible origen *de novo* vs heredado de la enfermedad (4,41% de la serie).

Del total de pacientes (n=136), 62 fueron casos pertenecieron a familias (45,60%), incluyendo la cohorte 17 familias con NS (37 afectados), 5 familias NFNS (10 afectados), 5 familias con LGSS (9 afectados) y otras 2 con NSML (6 afectados). De estos 62 casos, como se ha mencionado, en 6 no hubo información respecto al origen de la enfermedad y en 7 la enfermedad fue *de novo*/aparentemente *de novo*, resultando por tanto 49 casos heredados/aparentemente heredados. Hubo 7 casos de progenitores afectos no incluidos en la base de datos. Dos casos procedentes del IFHU de Essen se encontraban afectos de NS de origen materno y LGSS de origen paterno respectivamente, si bien los progenitores afectos no se incluyeron en esta serie. Otras 2 pacientes NS por variante patogénica en *SOS1* presentaron enfermedad de origen aparentemente materno y paterno respectivamente, sin poder incluir a los progenitores al tratarse de niñas en acogida. En otra paciente NFNS con enfermedad de origen aparentemente paterno, el progenitor no pudo ser estudiado al pertenecer a otra comunidad. Por último, en 2 pacientes con LGSS con enfermedad de origen aparentemente materno y paterno respectivamente, los progenitores no fueron incluidos al no desear llevar a cabo estudio molecular confirmatorio.

En el test de proporciones entre enfermedad heredada de madre y heredada de padre, hubo diferencias estadísticamente significativas, con mayor porcentaje de enfermedad de origen materno (35/49, 71,43%) vs de origen paterno (14/49, 28,57%) ($p < 0.001$). La diferencia significativa desapareció al ajustar por categoría clínica y disminuir el tamaño muestral.

Considerando exclusivamente los casos únicos y los casos índices familiares incluidos en la cohorte, se muestran en la siguiente tabla los resultados obtenidos para enfermedad *de novo*/aparentemente *de novo* y enfermedad heredada/aparentemente heredada por categoría clínica (Tabla 7).

Tabla 7. Origen de la enfermedad en las diferentes categorías clínicas considerando exclusivamente los casos únicos y los casos índices familiares.

	NS (68)	NFNS (13)	NSML (6)	LGSS (6)	CFC (8)	CS (2)
De novo (confirmada y aparente)	51 (79,42%)	8 (61,54%)	4 (66,67%)	1 (16,67%)	8 (100%)	2 (100%)
Heredada (confirmada y sospechada)	17 (20,60%)	5 (38,46%)	2 (33,33%)	5 (83,33%)	0	0

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre enfermedad *de novo* y heredada al comparar NS vs NFNS ($p=0,34$) ni NS vs NSML ($p=0,88$). Sí se alcanzó diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de enfermedad *de novo* y heredada entre NS y LGSS ($p<0,001$).

4.1.2.3. Otros diagnósticos genéticos

Hubo diagnóstico de otra enfermedad genética adicional en 2 pacientes:

-Un afectado por NFNS con delección completa del gen *NF1*, *de novo*, junto con síndrome Klinefelter (47,XXY).

-Un paciente NS con variante patogénica en *SOS1*, con malformación cerebral cavernomatosa (OMIM 116860) por variante patogénica en el gen *KRIT1*.

4.1.3. Datos referentes a los progenitores

4.1.3.1. Nacionalidad

Se recogieron un total de 14 nacionalidades distintas ($n=136$). El origen más frecuente fue español en 99 casos (72,79%), seguido del alemán en 17 casos (12,5%). 4 pacientes procedían de Marruecos (2,94%), 3 de Ecuador (2,21%), 2 de Rumanía, Bolivia y Turquía respectivamente (1,47%) y 1 solo paciente de Venezuela, China, Reino Unido, Irak, Sahara, Mali y Brasil respectivamente (0,74%).

4.1.3.2. Consanguinidad

Hubo consanguinidad parental en 3 de 122 casos (2,45%), en uno de ellos en primer grado y en 2 en segundo grado. El caso con consanguinidad en primer grado fue un paciente procedente de Marruecos afecto de NSML por variante patogénica en *PTPN11 de novo*. Uno de los casos con consanguinidad en segundo grado se encontraba afecto de NS por variante patogénica en *PTPN11 de novo* y era de origen español. El otro caso con consanguinidad en segundo grado se encontraba afecto de CFC por variante patogénica en *KRAS* y era originario de Marruecos.

4.1.3.3. Edad al nacimiento de los afectados

La edad media de las madres ($n=122$) en el momento del nacimiento de los afectados fue de $30,54 \pm 5,46$ años (rango (R)*): 20 a 42 años), mientras que la edad media de los padres ($n=116$) fue de $34,42 \pm 7,08$ años (R: 20 a 64 años). *R: min, max.

Resultados

Al distinguir entre progenitores de pacientes con enfermedad *de novo* (confirmada y aparente) y enfermedad heredada (confirmada y aparente), la edad media de las madres al nacimiento de los hijos con enfermedad *de novo* (n=77) fue de $30,96 \pm 5,40$ años, mientras que la edad media de las madres al nacimiento de aquellos con enfermedad heredada (n=43) fue de $29,65 \pm 5,60$ años, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,21$). Por su parte, la edad media de los padres de hijos con enfermedad *de novo* (n=76) fue de $35,74 \pm 7,06$ años, con $P_{50\%}=34,5$ años, mientras que la de los padres de aquellos con enfermedad heredada (n=39) se situó en $31,95 \pm 6,58$ años, con $P_{50\%}=32$ años, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$).

En la regresión logística se observó que los padres de edad más avanzada tienen un mayor riesgo de descendencia con enfermedad *de novo*, con independencia de la edad de las madres, OR=1,14 con IC_{95%} (1,04 - 1,25) con $p=0,006$.

4.1.3.4. Talla

La talla media de las madres (n=88) fue de $158 \pm 7,90$ cm (R: 140-177 cm) y la altura media de los padres (n=77) fue de $172,46 \pm 7,89$ cm (R: 157-189 cm).

Al diferenciar entre progenitores sanos y afectados, la talla media de las madres sanas (n=52) fue de $161,48 \pm 6,57$ cm con $P_{50\%}$ 161 cm, mientras que la talla media de las madres afectas (n=35) se situó en $152,92 \pm 7,06$ cm con $P_{50\%}$ 150,7 cm.

La estatura media de los padres sanos (n=46) fue de $174,91 \pm 7,00$ cm con $P_{50\%}$ 174 cm, mientras que la talla de los padres afectados (n=30) se situó en $168,77 \pm 7,96$ cm con $P_{50\%}$ 170 cm.

La talla diana media general para la serie se estimó en $165,79 \pm 10,56$ cm (R: 145-187 cm).

Al distinguir por sexo y enfermedad *de novo* o heredada, la talla diana media para las mujeres con enfermedad heredada (n=15) fue de $152,20 \pm 6,58$ cm con $P_{50\%}$ 150,25 cm, mientras que la talla diana media para las afectas con enfermedad *de novo* (n=20) fue de $161,43 \pm 5,46$ cm con $P_{50\%}$ 161,25 cm.

En el caso de los varones, los afectados con enfermedad heredada (n=14) presentaron una talla diana media de $169,46 \pm 6,90$ cm con $P_{50\%}$ 170,75 cm, siendo la talla diana media para los afectados con enfermedad *de novo* (n=26) de $175,4 \pm 5,14$ cm con $P_{50\%}$ 176 cm.

La talla ajustada a la talla media parental se pudo calcular en 74 pacientes, 28 con enfermedad heredada y 46 con enfermedad *de novo*. Se situó dentro de la normalidad (± 1 DE) en 32 afectados (43,24%), 20 de ellos con enfermedad heredada (71,43%) y 12 con enfermedad *de novo* (26,09%). Por el contrario, la talla ajustada a la talla media parental fue anormal (> -1 DE) en 42 casos (56,76%), 8 de ellos con enfermedad heredada (28,57%) y 34 con enfermedad *de novo* (73,91%). Se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre enfermedad *de novo* y la talla parental ajustada anormal ($p < 0,001$).

4.1.4. Datos referentes a la gestación

4.1.4.1. Tipo de concepción

En cuanto a la concepción de la gestación, no hubo referencia en las historias clínicas a si se trató de una gestación conseguida de forma natural o mediante técnica de reproducción asistida (TRA) en 75 casos (55,15%). De los 61 casos con registro, 59 fueron concebidos de forma natural (96,72%). Hubo 2 casos de pacientes afectos de NS por variante patogénica en *PTPN11 de novo*, con gestación conseguida mediante TRA (3,28%). Uno de ellos con estimulación ovárica y el otro con donación de espermatozoides con fecundación in vitro. Este último era un embarazo gemelar bicorial-biamniótico con un solo feto afecto.

4.1.4.2. Gemelaridad

En el total de la serie se registraron 4 gestaciones gemelares (2,94%), 3 bicorial-biamniótico y 1 monocorial-biamniótico. Solo uno de estos embarazos fue conseguido mediante TRA como se ha mencionado en el apartado anterior, mientras que los 3 restantes se consiguieron de forma natural. En el embarazo monocorial-biamniótico y en 1 de los embarazos bicoriales-biamnióticos hubo 2 fetos afectos. En el primer caso, el gemelo no forma parte de esta serie, mientras que en el segundo caso, los dos afectados están incluidos en la cohorte. En los otros 2 embarazos bicoriales-biamnióticos solo 1 feto estuvo afectado. Los 5 casos incluidos en la serie fruto de gestaciones gemelares se encontraban afectos de NS por variante patogénica en *PTPN11*. En los 2 casos de 1 solo feto afecto la enfermedad fue *de novo*, mientras que en los 2 embarazos con 2 fetos afectos la enfermedad fue de origen materno.

4.1.4.3. Patología gestacional materna y hábitos tóxicos

En cuanto a la patología gestacional materna, se recogió el diagnóstico de diabetes en 9 de 49 casos con registro (18,36%), 7 de ellos con tratamiento dietético (5 NS, 1 CFC y 1 CS), 1 con insulino terapia (NS) y 1 con tratamiento no especificado (NFNS). No hubo registro al respecto en 87 casos (63,97%). En relación a las alteraciones tiroideas maternas, solo se especificó en la historia clínica la normalidad tiroidea en 5 casos (3,68% de la serie), sin datos en relación a esta patología en los 131 casos restantes (96,32%). En cuanto a la ingesta de alcohol, solo hubo registro de 1 caso con consumo durante el primer trimestre de 26 en los que se recogió este dato (3,84%). No hubo registro al respecto en las historias clínicas de los 110 casos restantes (80,88%). El consumo de tabaco se registró en 8 de 32 casos (25%), con una media de cigarrillos al día de 7,5 (mínimo 2 y máximo 20 cigarrillos al día). No hubo registro al respecto en 104 casos (76,47%). Hubo registro de toma de ácido fólico en 7 casos (5,14% de la serie), en 4 de ellos postgestacional y en los 3 restantes de inicio no especificado. Este dato no se recogió en la historia clínica en 129 casos (94,85%). En cuanto a otra patología materna, hubo 10 casos de amenaza de aborto o parto prematuro (7,35%) (9 NS y 1 NFNS), 5 de hiperemesis gravídica (3,68%) (2 NS, 1 NSML, 1 LGSS y 1 CFC), 4 de hipertensión arterial (HTA) (2,94%) (2 NS y 2 NFNS) y 3 de infección urinaria (2,21%) (2 NS y 1 NSML).

En la patología gestacional materna, el número de registros es insuficiente para testar si existe significación estadística y solo es posible la descripción de la muestra.

Resultados

4.1.4.4. Screening de riesgo de aneuploidías en primer trimestre

El screening de riesgo de aneuploidías en primer trimestre resultó elevado en 5 casos (3,68%). Solo constó especificado un screening de bajo riesgo en otros 5 casos (3,68%) y no hubo registro a este respecto en 126 casos (92,65%). En los 5 casos con riesgo elevado, se realizó estudio de cariotipo convencional prenatal con resultado normal en 3, sin registro en 1 y en otro sin deseo de estudio invasivo. Solo en 1 de los casos con cariotipo normal se solicitó estudio molecular del gen *NSD1* (síndrome Sotos, OMIM 117550) y estudio de metilación y dosis de la región 11p15 (síndrome Becwith-Wiedemann, OMIM 130650) también con resultado normal. Se trataba de un feto con macrosomía, quiste de plexo coroideo derecho, polihidramnios, pielectasia unilateral e hipertelorismo, con diagnóstico postnatal de NS por variante patogénica en *PTPN11 de novo*. Los 4 casos restantes con screening de riesgo elevado fueron diagnosticados finalmente de NS 3 de ellos (2 con variante patogénica en *SOS1* y 1 con variante patogénica en *RIT1*) y otro de NFNS por variante patogénica en *NF1*. De los 5 casos con screening de riesgo elevado, hubo hallazgos ecográficos anormales en 3, incluyendo aumento de TN en 2, con variantes patogénicas en *SOS1* y *RIT1* respectivamente, y las anomalías ya mencionadas en el paciente con variante patogénica en *PTPN11*. En el caso de NFNS no se evidenciaron anomalías prenatales y no hubo datos ecográficos en una paciente NS por variante patogénica en *SOS1* que se encontraba en situación de acogida.

4.1.4.5. Anomalías ecográficas prenatales

Se recogieron anomalías ecográficas prenatales en 33 de 87 casos con registro (37,93%) que se detallan en la tabla 8.

Tabla 8. Anomalías ecográficas prenatales en la serie general.

	NS	NFNS	NSML	LGSS	CFC	CS	Total
Polihidramnios	10/56 (17,86%)	0/14	1/5 (20%)	0/4	3/6 (50%)	2/2 (100%)	16/87 (18,40%)
Anomalías linfáticas	6/56 (10,71%)	0/14	0/5	0/4	1/3 (33,33%)	0/1	7/83 (8,43%)
Anomalías urogenitales	5/56 (8,93%)	0/14	1/5 (20%)	0/4	0/3	0/1	6/83 (7,22%)
Cardiopatía	5/56 (8,93%)	0/14	0/5	0/4	0/3	0/1	5/83 (6,02%)
Macrosomía	1/56 (1,79%)	0/14	1/5 (20%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	0/1	4/84 (4,76%)
Retraso de crecimiento	3/56 (5,36%)	1/14 (7,14%)	0/5	0/4	0/4	0/1	4/84 (4,76%)
Arteria umbilical única	2/56 (3,57%)	0/14	0/5	0/4	0/3	0/1	2/83 (2,41%)
Rasgos dismórficos	2/56 (3,57%)	0/14	0/5	0/4	0/3	0/1	2/83 (2,41%)
Anomalías de SNC	1/56 (1,79%)	0/14	0/5	0/4	0/3	0/1	1/83 (1,20%)

En los 7 casos con anomalías linfáticas, el edema nucal estuvo presente en 5 (4 NS -1 NSLH- y 1 CFC) y el derrame pleural en 2 (NS). Entre los 5 casos con cardiopatía, uno cursó con MCH, otro con MCH y EVP, el tercero con dilatación leve del atrio ventricular, el cuarto con derrame pericárdico y el quinto con posibilidad de un problema cardiaco no especificado. Los 5 casos se encontraban afectados de NS, 4 por variante patogénica en *PTPN11* y 1 por variante patogénica en *SOS1*.

La presencia de anomalías ecográficas prenatales en función de la categoría clínica se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Anomalías ecográficas prenatales en las diferentes categorías clínicas.

	NS	NFNS	NSML	LGSS	CFC	CS
Anomalías ecográficas prenatales	23/56 (41,07%)	1/14 (7,14%)	2/5 (40%)	1/4 (25%)	4/6 (66,67%)	2/2 (100%)

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de anomalías ecográficas entre NS y NFNS ($p=0,017$). Por el contrario, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre NS vs NSML ($p=0,96$), NS vs LGSS ($p=0,53$), NS vs CFC ($p=0,23$) ni NS vs CS ($p=0,098$).

4.1.5. Nacimiento y periodo neonatal

4.1.5.1. Edad gestacional

La EG media de la cohorte ($n=112$) se situó en $38,17 \pm 2,50$ semanas con $P_{50\%}$ 39 semanas. El nacimiento fue pretérmino (<37 semanas) en 22 de los casos (15 NS, 3 CFC, 2 NFNS, 1 NSML y 1 CS) (19,64%). De estos, 5 fueron hijos de madres afectadas con EG media de $33,6 \pm 4,82$ semanas (R: 25 a 36 semanas) y 17 nacieron de madres sanas, con EG media $34,59 \pm 1,97$ semanas (R: 30 a 36 semanas).

4.1.5.2. Tipo de parto

El tipo de parto estuvo recogido en 76 afectados, siendo eutócico en 37 (48,68%), mediante cesárea en 27 (35,53%), con vacuoextracción en 10 (13,16%) y con fórceps en 2 (2,63%).

4.1.5.3. Necesidad de reanimación

La necesidad de reanimación al nacimiento estuvo recogida en 89 casos, siendo precisa en 11 (12,36%) (7 NS, 2 NSML, 1 CS y 1 LGSS).

4.1.5.4. Peso al nacimiento

El peso al nacimiento fue elevado (>2 DE) en 11 de 107 casos con registro (8 NS -1 NSLL-, 1 NSML, 1 CFC y 1 CS) (10,28%) y bajo (<-2 DE) en 5 (3 NS y 2 NFNS) (4,67%).

Resultados

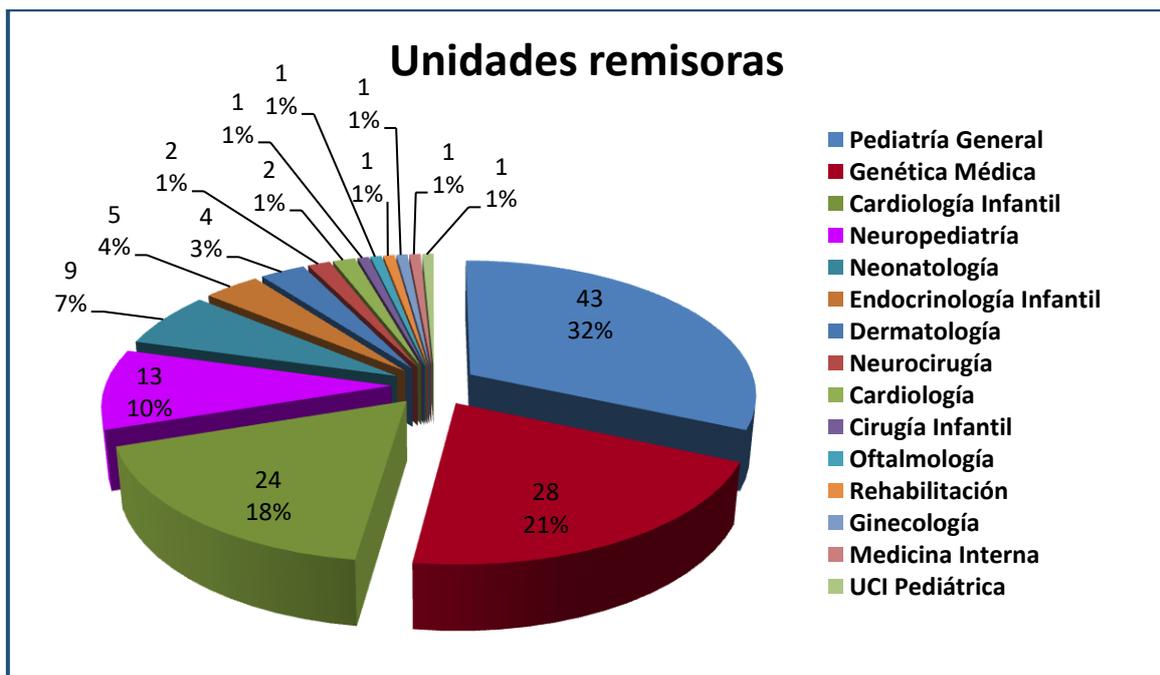
No hubo asociación estadísticamente significativa entre la categoría clínica y las variables prematuridad ($p=0,410$), peso elevado al nacimiento (>2 DE) ($p=0,292$), bajo peso al nacimiento (<-2 DE) ($p=0,553$), tipo de nacimiento ($p=0,951$) o necesidad de reanimación ($p=0,118$).

4.1.6. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

4.1.6.1. Unidades de procedencia

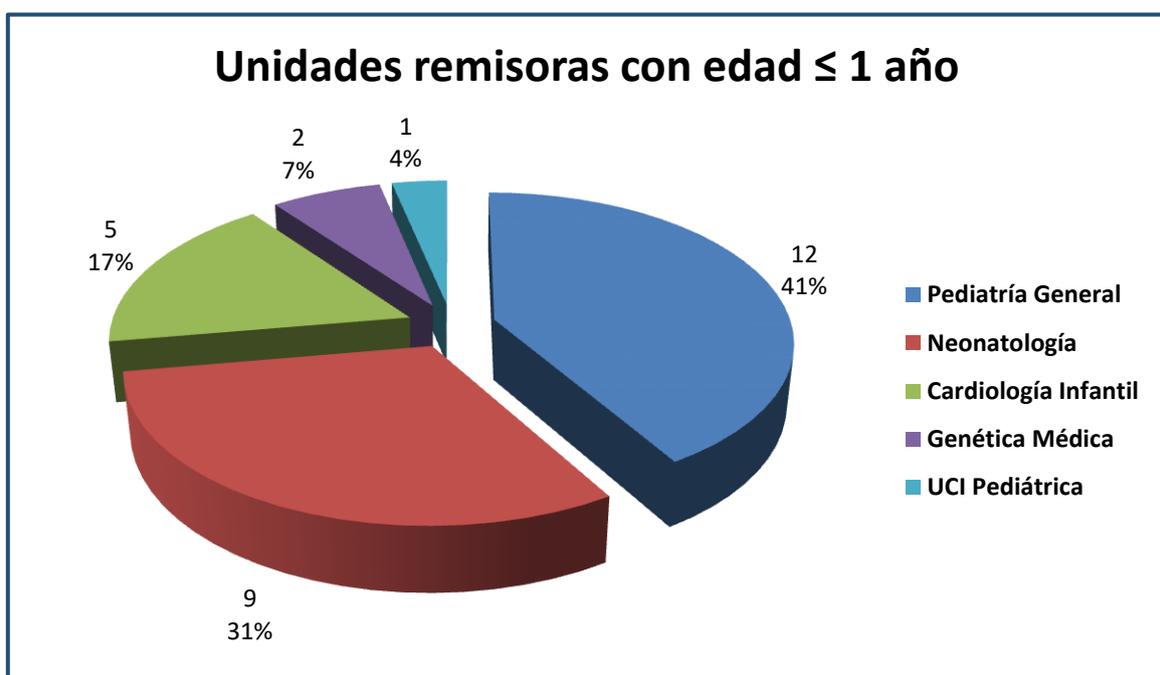
Las unidades de remisión de los pacientes ($n=136$) se recogen en la figura 16.

Figura 16. Unidades remisoras de los pacientes en la serie general.



En cuanto a los pacientes remitidos de forma más precoz, con edad igual o inferior a 1 año ($n=29$), las especialidades remisoras se muestran en la figura 17.

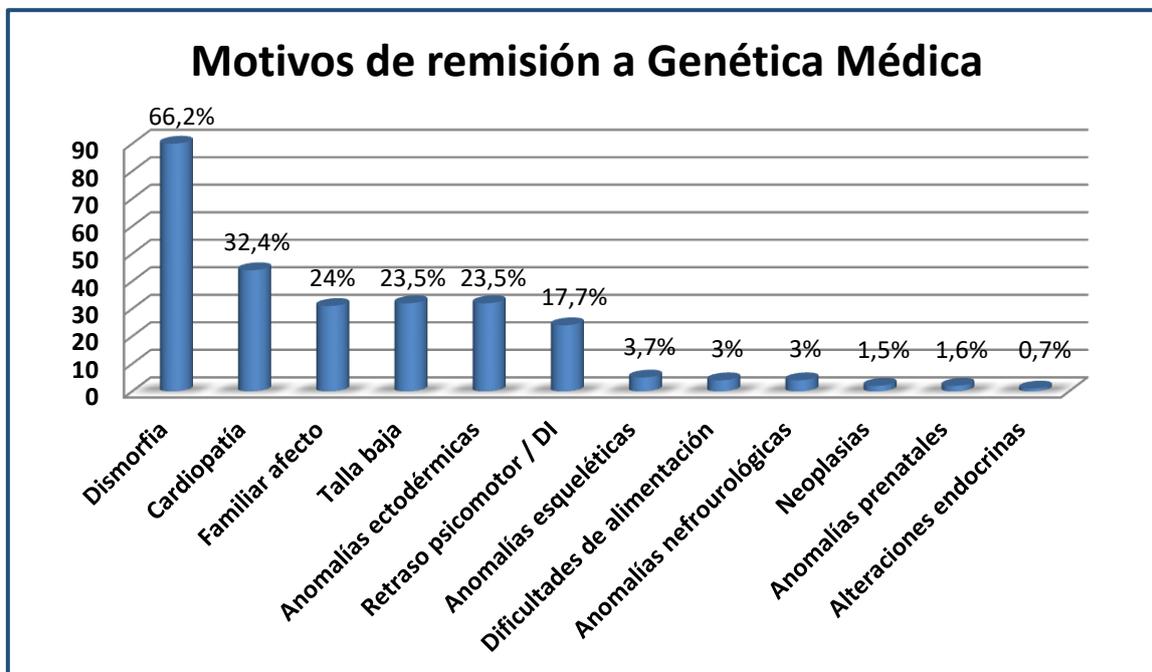
Figura 17. Unidades remisoras en la serie general para pacientes con edad igual o inferior a 1 año.



4.1.6.2. Motivos de remisión

Los motivos de remisión a Genética Médica (n=136, salvo n=129 en hallazgos prenatales anómalos y en familiar afectado), pudiendo ser varios para cada paciente, se muestran en la figura 18.

Figura 18. Motivos de remisión a Genética Médica en la serie general.



Los rasgos particulares fueron motivo aislado de remisión en 10 casos (7,35%), 9 NS (10,22%; 7 *PTPN11* y 2 *RIT1*) y 1 NSML (10%).

En cuanto a la distribución de los motivos de derivación entre las diferentes categorías clínicas, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para talla baja ($p=0,120$), anomalías nefrourológicas ($p=0,814$), anomalías esqueléticas ($p=0,912$), anomalías endocrinológicas ($p=0,990$), dificultades de alimentación ($p=0,814$), neoplasias ($p=0,953$), trastornos del neurodesarrollo ($p=0,062$), hallazgos prenatales anómalos ($p=0,964$) o familiar afectado ($p=0,740$). Sí se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los motivos de derivación entre las siguientes categorías clínicas:

-Anomalías ectodérmicas:

-NS (4,55%) vs NFNS (72,22%) ($p<0,001$).

-NS (4,55%) vs NSML (60%) ($p<0,001$).

-NS (4,55%) vs LGSS (90%) ($p<0,001$).

-Rasgos dismórficos:

-NS (79,55%) vs NFNS (27,78%) ($p<0,001$).

-NS (79,55%) vs NSML (70%) ($p=0,49$).

-NS (79,55%) vs LGSS (10%) ($p<0,001$).

Resultados

-Defectos cardíacos:

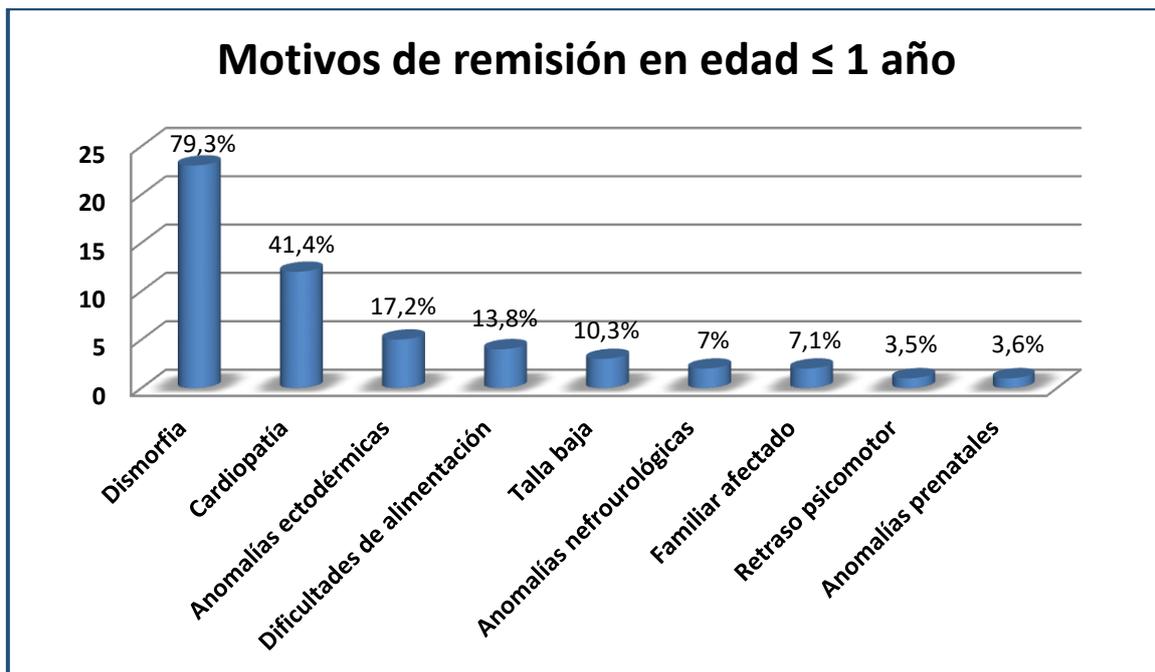
-NS (42,05%) vs NFNS (5,56%) ($p=0,003$).

-NS (42,05%) vs NSML (20%) ($p=0,18$).

-NS (42,05%) vs LGSS (0%) ($p=0,009$).

Entre los pacientes remitidos a Genética Médica de forma más precoz, con edad igual o inferior a 1 año ($n=29$, salvo hallazgos prenatales anormales y familiar afecto con $n=28$), los motivos de derivación se muestran en la figura 19.

Figura 19. Motivos de remisión a Genética Médica en la serie general para pacientes con edad igual o inferior a 1 año.



4.1.6.3. Sospecha de RASopatía en el momento de su derivación

Existía sospecha de RASopatía en el momento de la derivación ($n=131$) en 75 pacientes (57,25%). Entre ellos, el NS fue la primera entidad clínicamente sospechada con un total de 44 casos (58,66% del diagnóstico de sospecha clínico), confirmándose a nivel molecular en 41 de ellos (93,18%). Los 3 casos restantes se encontraban en realidad afectados de NSML 2 de ellos, por variante patogénica en *PTPN11*, y de CS el tercero por variante patogénica en *HRAS*.

La NF1 fue la segunda sospecha diagnóstica en frecuencia con 23 casos (30,66% del diagnóstico de sospecha clínico), de los cuales, solo en 10 se identificó variante patogénica en *NF1* (43,47%), siendo todos ellos NFNS en la valoración fenotípica por Genética Médica. De los 13 casos restantes con sospecha inicial de *NF1*, 9 pacientes se encontraban en realidad afectados de LGSS por variante patogénica en *SPRED1*, 3 pacientes presentaban NSML por variante patogénica en *PTPN11* y 1 paciente se encontraba afecto de NS por variante patogénica en *PTPN11*. Solo en un caso la sospecha diagnóstica fue NFNS identificando igualmente variante patogénica en *NF1*.

Se sospechó CFC en 3 casos (4% del diagnóstico de sospecha clínico), confirmándose el diagnóstico a nivel molecular con identificación de variante patogénica en *BRAF* en 2 de ellos, descartando el diagnóstico en el tercero a favor de NS por variante patogénica en *RAF1*.

Se estableció sospecha de NSML en 2 casos no emparentados (2,67% del diagnóstico de sospecha clínico) con confirmación molecular con identificación de variante patogénica en *PTPN11* en ambos.

El síndrome CS se sospechó en 1 solo caso (1,33%) con variante patogénica en *HRAS*.

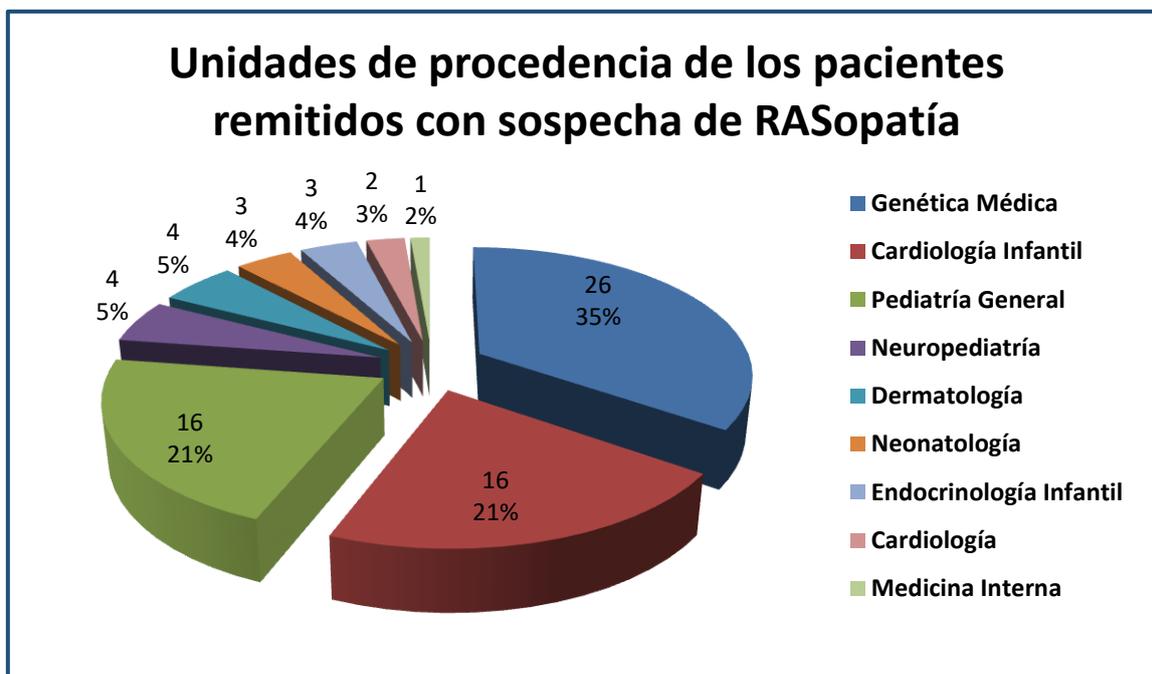
También en 1 solo caso se estableció la sospecha diagnóstica de LGSS (1,33%), si bien el estudio molecular llevó al diagnóstico de NFNS por variante patogénica en *NF1*.

Por tanto, de forma global, se alcanzó confirmación molecular del diagnóstico sospechado clínicamente en 57 de los 75 casos (76%), con diagnóstico alternativo tras el estudio genético en 18 de ellos (24%).

De los 75 pacientes remitidos con sospecha diagnóstica de RASopatía, solo en 4 había confirmación molecular de la enfermedad en el momento de su derivación (5,33%; 3,05% del total de la serie). Se trataba de 3 pacientes afectados de NS, un afectado y su madre con variante patogénica en *PTPN11*, otra afectada por variante patogénica en *PTPN11 de novo* y un paciente NFNS con variante patogénica en *NF1*. Los 3 casos NS habían sido derivados desde Cardiología Infantil y el caso NFNS desde Pediatría General, si bien, el diagnóstico en su unidad de referencia en este último había sido de NF1.

Las unidades de las que procedían los pacientes con sospecha de RASopatía (n=75) se muestran en la figura 20.

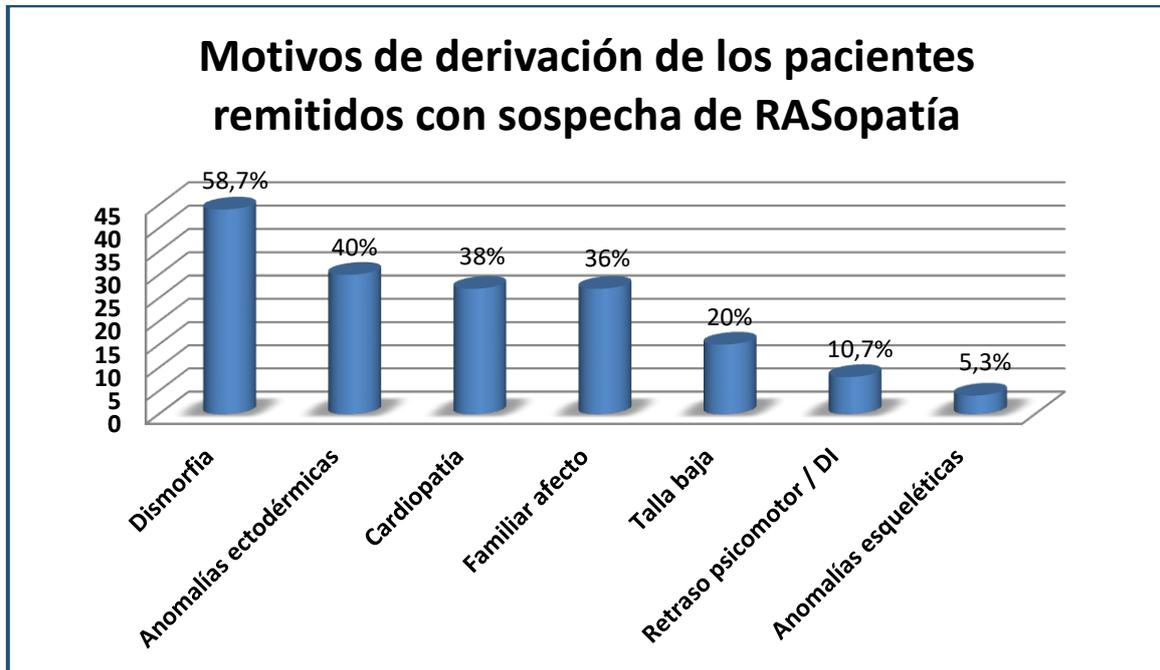
Figura 20. Unidades de procedencia de los pacientes remitidos con sospecha de RASopatía.



Resultados

Los motivos de derivación de los pacientes con diagnóstico clínico de RASopatía (n=75, salvo hallazgos ecográficos anómalos y familiar afecto con n=71) se muestran en la figura 21.

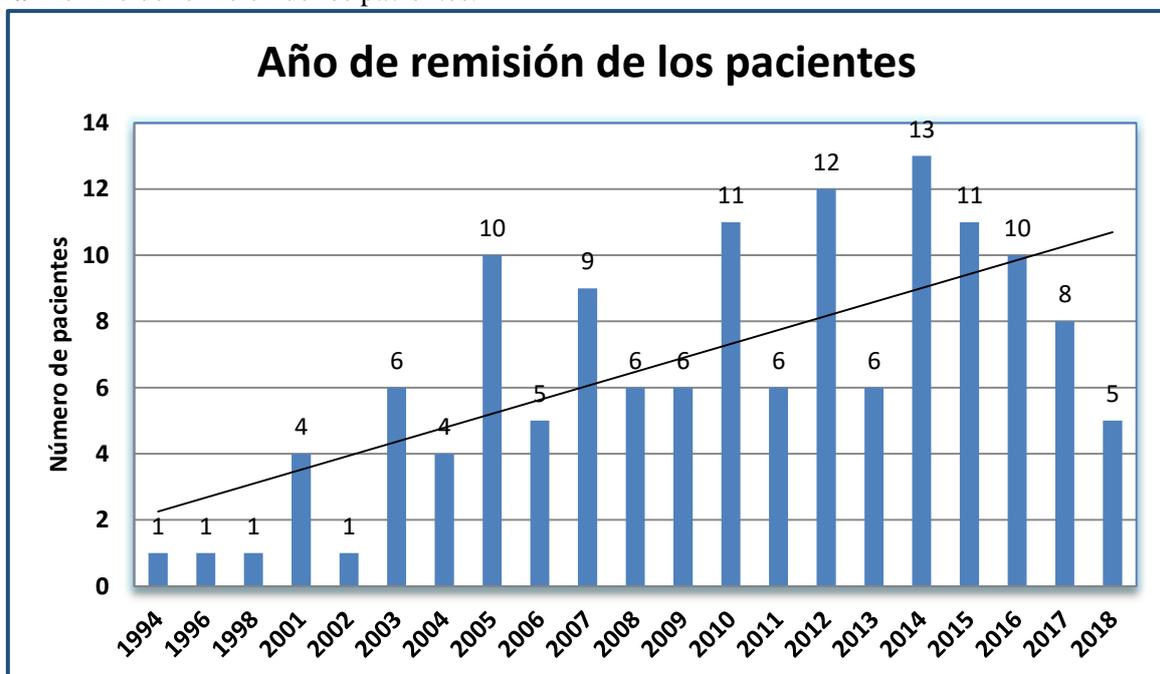
Figura 21. Motivos de derivación de los pacientes remitidos con sospecha diagnóstica de RASopatía.



4.1.6.4. Año de derivación

La distribución por año en que fueron remitidos los pacientes se muestra en la figura 22.

Figura 22. Año de remisión de los pacientes.



4.1.7. Fallecimientos

De los 136 pacientes de la serie, 3 fallecieron (2,20%). 2 de ellos en contexto infeccioso y 1 debido a la gravedad de su cardiopatía. Los 2 pacientes fallecidos por infección se encontraban afectados de NS por variantes patogénicas en *PTPN11* y *SOS1*, con edad en el momento del fallecimiento de 6 años y 14 meses respectivamente. El paciente fallecido por cardiopatía se encontraba afecto de CFC por variante patogénica en *KRAS* y tenía 9 años y 4 meses en el momento de su fallecimiento.

4.2. SÍNDROME NOONAN

4.2.1. Descripción de la serie: edad de remisión, sexo y fallecimientos

La edad media de remisión a Genética Médica (n=88) fue de $12,17 \pm 16,11$ años (R: 1 mes a 71 años). 64 pacientes (72,73%) presentaron una edad igual o inferior a 14 años. Considerando exclusivamente los casos índices familiares y los esporádicos, la edad media de remisión a Genética Médica fue de $5,79 \pm 7,60$ años (R: 1 mes a 36 años). Contemplando a los casos índices y familiares exclusivamente, remitidos entre los años 1996 a 2007 (12 años) (n=22), la edad media en el momento de su remisión a Genética Médica fue de $5,33 \pm 6,11$ años (R: 1 mes a 20 años) y para los remitidos entre los años 2008 a 2018 (11 años) (n=46) de $6,25 \pm 9,08$ años (R: 1 mes a 36 años).

La distribución por sexo y gen mutado se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Distribución por sexo y gen mutado en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RAF1</i>	<i>RIT1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Mujeres	37	7	1	0	0	0	1	1	1	48 (54,55%)
Varones	28	5	2	3	1	1	0	0	0	40 (45,45%)

Como se ha comentado con anterioridad, de los 3 pacientes fallecidos del grupo general, 2 se encontraban afectados de NS por variantes patogénicas en *PTPN11* y *SOS1*, con edades en el momento del fallecimiento de 6 años y 14 meses respectivamente (2,27% de mortalidad en el grupo de NS). La figura 23 muestra el fenotipo craneofacial de la paciente fallecida con variante patogénica en *PTPN11*.



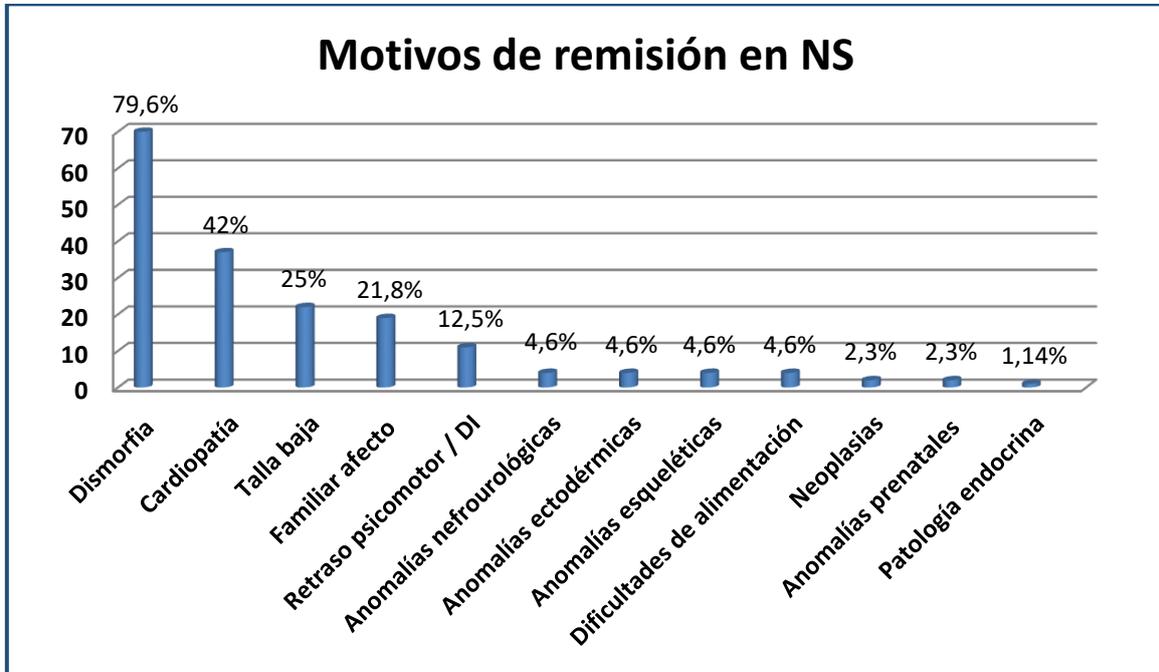
Figura 23. Paciente NS fallecida con variante patogénica p.D61G en el gen *PTPN11*. Fotografía tomada a los 18 meses mostrando pelo ralo, frente amplia, escaso pelo en cejas, hipertelorismo, narinas antevertidas y cuello corto.

4.2.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

4.2.2.1. Motivos de derivación

Los motivos de remisión (n=88, salvo neoplasias y familiar afecto con n=87) se muestran en la figura 24.

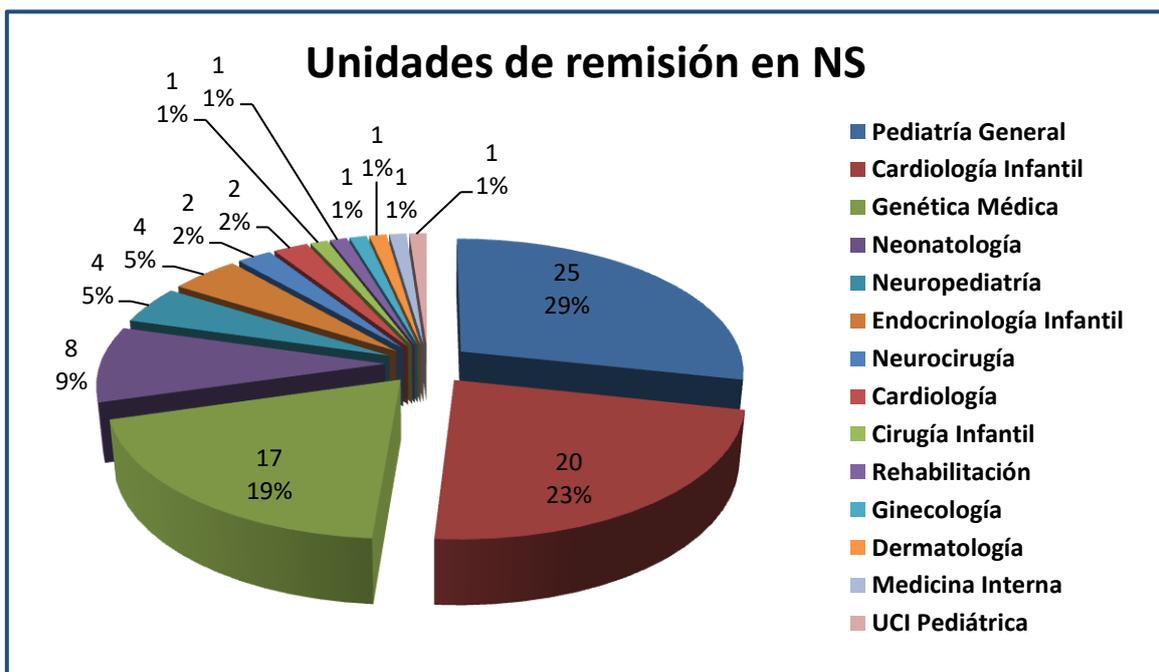
Figura 24. Motivos de remisión en NS.



4.2.2.2. Unidades de procedencia

Las unidades de remisión (n=88) se muestran en la figura 25.

Figura 25. Unidades de remisión en NS.

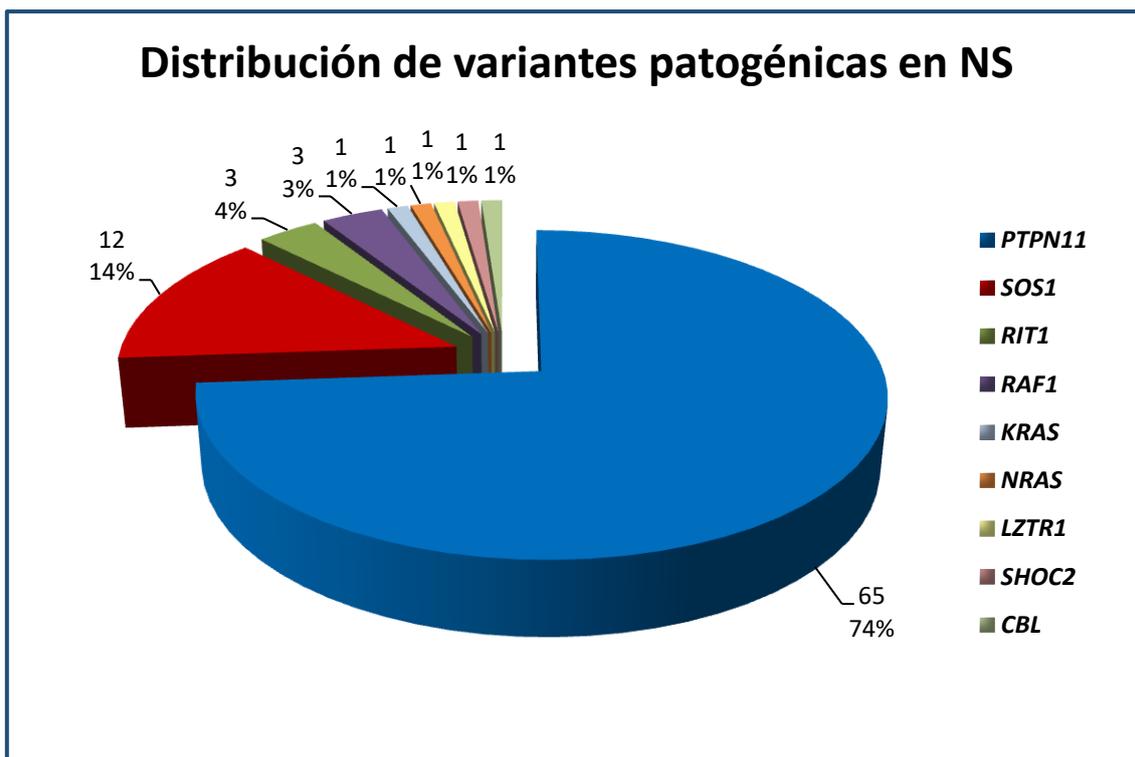


4.2.3. Base genética

4.2.3.1. Distribución de variantes patogénicas en NS

Como ya se ha mencionado, NS fue la entidad clínica más frecuente de la serie con un total de 88 afectados (64,70%). La distribución de las variantes patogénicas en los distintos genes causales se muestra en la figura 26. Dentro del total de NS se incluye una paciente con NSLH por variante patogénica en *SHOC2* y otra con NSLL por variante patogénica en *CBL*.

Figura 26. Distribución de variantes patogénicas en los distintos genes causales en NS.



Las variantes patogénicas identificadas en los distintos genes causales se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Variantes patogénicas en los distintos genes causales de NS.

Secuencia ref.	Gen	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Nº pacientes	Referencias
NM_002834.4 NP_002825.3	<i>PTPN11</i>	3	c.155C>T	p.T52I	2	Ezquieta B et al.: Rev Esp Cardiol 2012; 65(5):447-455
			c.172A>G	p.N58D	1	Zenker et al.: J Pediatr 2004; 144(3):368-374
			c.172A>C	p.N58H	1	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2006; 78(2):279-290
			c.179G>C	p.G60A	2	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2002; 70(6):1555-1563
			c.181G>A	p.D61N	1	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2002; 70(6):1555-1563
			c.182A>G	p.D61G	3	Tartaglia et al.: Nat Genet 2001; 29(4):465-468
			c.188A>G	p.Y63C	4	Tartaglia et al.: Nat Genet 2001; 29(4):465-468
			c.214G>T	p.A72S	1	Tartaglia et al.: Nat Genet 2001; 29(4):465-468
			c.218C>T	p.P73I	1	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2002; 70(6):1555-1563
			c.317A>C	p.D106A	2	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2002; 70(6):1555-1563
		c.329G>C	p.E110A	2	Tartaglia M et al.: Am J Hum Genet 2006; 78(2):279-290	
		4	c.417G>C	p.E139D	3	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2002; 70(6):1555-1563
		7	c.767A>G	p.Q256R	3	Musante et al.: Eur J Hum Genet 2003; 11(2):201-206
			c.794G>A	p.R265Q	4	Pannone L et al.: Hum Mutat 2017; 38(4):451-459
			c.802G>A	p.G268S	1	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2006; 78(2):279-290
		8	c.922A>G	p.N308D	15	Tartaglia et al.: Nat Genet 2001; 29(4):465-468
			c.923A>G	p.N308S	5	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2002; 70(6):1555-1563
		12	c.1403C>T	p.T468M	3	Digilio et al.: Am J Hum Genet 2002; 71(2):389-394
		13	c.1471C>T	p.P491S	3	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2006; 78(2):279-290
			c.1472C>A	p.P491H	1	Bertola et al.: Genet Test 2006; 10(3):186-191
c.1472C>T	p.P491L		1	Binder et al.: J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(9):5377-5381		
c.1504T>G	p.S502A		1	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2006; 78(2):279-290		
c.1508G>C	p.G503R		1	Sarkoz. et al. J Med Genet. 2003; 40(9):704-708		
c.1510A>G	p.M504V		2	Tartaglia et al.: Nat Genet 2001; 29(4):465-468		
c.1528C>G	p.Q510E		1	Takahashi et al.: Eur J Pediatr 2005; 164(8):497-500		
c.1529A>C	p.Q510P		1	Keren et al.: J Med Genet 2004; 41(11):e117		
NM_005633.3 NP_005624.2	<i>SOS1</i>	10	c.1300G>A	p.G434R	1	Zenker et al.: J Med Genet 2007; 44(10):651-656
			c.1649T>C	p.L550P	1	Tartaglia et al.: Nat Genet 2007; 39(1):75-79
			c.1652_1661delinsG	p.E551_L554delinsG	2	n.r.
			c.1654A>G	p.R552G	1	Tartaglia et al.: Nat Genet 2007; 39(1):75-79
		11	c.1490G>A	p.R497Q	2	Lepri et al.: Hum Mutat 2011; 32(7):760-772
13	c.2104T>C	p.Y702H	5	Tartaglia et al.: Nat Genet 2007; 39(1):75-79		
NM_006912.5 NP_008843.1	<i>RIT1</i>	2	c.104G>C	p.S35T	1	Aoki et al.: Am J Hum Genet 2013; 93(1):173-180
		4	c.170C>G	p.A57G	1	Aoki et al.: Am J Hum Genet 2013; 93(1):173-180
		5	c.284G>C	p.G95A	1	Aoki et al.: Am J Hum Genet 2013; 93(1):173-180
NM_002880.3 NP_002871.1	<i>RAF1</i>	7	c.770C>T	p.S257L	1	Pandit et al.: Nat Genet 2007; 39(8):1007-1012
			c.782C>A	p.P261H	1	n.r.
			c.782C>T	p.P261L	1	Pandit et al.: Nat Genet 2007; 39(8):1007-1012
NM_004985.4 NP_004976.2	<i>KRAS</i>	2	c.40G>A	p.V14I	1	Nava et al.: J Med Genet 2007; 44(12):763-771
NM_002524.4 NP_002515.1	<i>NRAS</i>	2	c.35G>A	p.G12D	1	Altmuller et al.: Eur J Hum Genet. 2017;25(7):823-831

Secuencia ref.	Gen	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Nº pacientes	Referencias
NM_006767.4 NP_006758.2	LZTR1	11	c.1234C>T	p.R412C	1	n.r.
NM_005188.4 NP_005179.2	CBL	8	c.1111T>A	p.Y371N	1	Niemeyer et al.: Nat Genet 2010; 42(9):794-800
NM_007373.4 NP_031399.2	SHOC2	2	c.4A>G	p.S2G	1	Cordeddu et al.: Nat Genet. 2009; 41(9):1022-1026

n.r.: no registrado

La distribución de variantes patogénicas en los diferentes exones del principal gen mutado en NS, *PTPN11*, se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Distribución de variantes patogénicas en los exones del gen *PTPN11* en NS.

Exones <i>PTPN11</i>	Exón 3	Exón 4	Exón 7	Exón 8	Exón 12	Exón 13
Variantes patogénicas	20/65 (30,77%)	3/65 (4,62%)	8/65 (12,31%)	20/65 (30,77%)	3/65 (4,62%)	11/65 (16,92%)

4.2.3.2. Patrón de herencia

El patrón de herencia se recoge en la tabla 13.

Tabla 13. Patrón de herencia en NS y distribución por genes.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
De novo	34/63 (53,97%)	0/10	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	45/84 (53,57%)
Aparentemente de novo	10/63 (15,87%)	1/10 (10%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	11/84 (13,1%)
Origen materno	12/63 (19,05%)	3/10 (30%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	15/84 (17,86%)
Origen paterno	4/63 (6,35%)	3/10 (30%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	7/84 (8,33%)
Aparentemente materno	2/63 (3,17%)	2/10 (20%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	4/84 (4,76%)
Aparentemente paterno	1/63 (1,59%)	1/10 (10%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	2/84 (2,38%)

El número total de afectados con enfermedad *de novo* y aparentemente *de novo* ascendió a 56 (66,67%). Los afectados con enfermedad de origen materno confirmado y sospechado fueron 19 (22,62%), mientras que aquellos con origen paterno confirmado y sospechado fueron 9 (10,71%).

Resultados

4.2.4. Datos referentes a los progenitores

4.2.4.1. Edad al nacimiento de los afectados

En cuanto a la edad de los progenitores en el momento del nacimiento de los afectados, se situó en $30,08 \pm 5,03$ años (R: 20 a 40 años) para las madres (n=79) y en $34,22 \pm 6,75$ años (R: 20 a 56 años) para los padres (n=76). Al distinguir entre progenitores sanos (enfermedad *de novo* confirmada y aparentemente *de novo* en el probando) y afectos (enfermedad heredada confirmada y sospechada en el probando), la edad media en el momento del nacimiento de los afectados se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	52	$35,17 \pm 6,30$ años P _{50%} 34 años	23	$32,22 \pm 7,50$ años P _{50%} 30 años
Madre	53	$30,28 \pm 4,72$ años P _{50%} 30 años	24	$29,29 \pm 5,72$ años P _{50%} 29 años

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la edad media al nacimiento de los afectados de las madres sanas y las enfermas (p=0,43), ni de los padres sanos y enfermos (p=0,09).

4.2.4.2. Talla

La talla media de las madres (n=68) fue de $158,48 \pm 7,89$ cm (R: 140-175 cm), mientras que la talla media de los padres (n=59) fue de $172,40 \pm 7,87$ cm (R: 157-189 cm). La talla media de los progenitores con distinción de afectos y sanos se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Talla media de los progenitores afectos y sanos por sexo.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	38	$174,90 \pm 6,81$ cm (R: 162-189 cm)	13	$168,55 \pm 8,48$ cm (R: 157-182 cm)
Madre	44	$161,83 \pm 6,17$ cm (R: 150-175 cm)	16	$150,58 \pm 5,45$ cm (R: 140-160 cm)

La talla media diana para los afectados (n=59) fue de $165,79 \pm 10,41$ cm (R: 145-185 cm). En desviaciones estándar obtuvo una media de $-0,82 \pm 1,12$ (R: -3,2 a 1,18). La talla media diana por sexo y en función de enfermedad heredada vs *de novo* se muestra en la tabla 16.

Tabla 16. Talla media diana de los afectados por sexo y enfermedad heredada vs *de novo*.

	N	Enfermedad heredada	N	Enfermedad <i>de novo</i>
Mujeres	12	$152,76 \pm 7,10$ cm P _{50%} 150,58 cm	16	$161,64 \pm 6,01$ cm P _{50%} 161,75 cm
Varones	8	$167,78 \pm 6,52$ cm P _{50%} 169 cm	22	$175,65 \pm 3,87$ cm P _{50%} 176 cm

Se obtuvo el cálculo de la talla ajustada a la talla media parental en 57 casos, 19 con enfermedad heredada (33,33%) y 38 con enfermedad *de novo* (66,67%). 21 pacientes presentaron talla parental ajustada dentro de la normalidad (± 1 DE) (36,84%), 13 de 19 con enfermedad heredada (68,42%) y 8 de 38 con enfermedad *de novo* (21,05%), con asociación estadísticamente significativa entre talla parental ajustada anormal y enfermedad *de novo* ($p=0,001$).

4.2.5. Hallazgos ecográficos prenatales

4.2.5.1. Cohorte postnatal

Se recogieron hallazgos ecográficos prenatales anormales en 23 de 56 casos con registro (41,07%), siendo las ecografías normales en los restantes 33 casos (58,93%), incluyendo los únicos pacientes con variantes patogénicas en *KRAS*, *LZTR1* y *CBL*.

Las anomalías ecográficas identificadas se presentan en la tabla 17.

Tabla 17. Anomalías ecográficas prenatales en NS y distribución por genes.

Genes	<i>PTPN11</i> (40)	<i>SOS1</i> (5)	<i>RIT1</i> (3)	<i>RAF1</i> (3)	<i>NRAS</i> (1)	<i>SHOC2</i> (1)	Total NS (56)	%
Polihidramnios	7 (17,5%)	1 (20%)	-	2 (66,7%)	-	-	10	17,85
Anomalías linfáticas	3 (7,5%)	1 (20%)	1 (33,3%)	-	-	1 (100%)	6	10,71
Anomalías urogenitales	4 (10%)	-	1 (33,3%)	-	-	-	5	8,93
Cardiopatía	4 (10%)	1 (20%)	-	-	-	-	5	8,93
Retraso de crecimiento	2 (5%)	-	-	-	1 (100%)	-	3	5,35
Arteria umbilical única	1 (2,5%)	-	-	1 (33,3%)	-	-	2	3,57
Dismorfia	1 (2,5%)	1 (20%)	-	-	-	-	2	3,57
Anomalías SNC	1 (2,5%)	-	-	-	-	-	1	1,79
Macrosomía	1 (2,5%)	-	-	-	-	-	1	1,79

-: ausente.

Dentro de las anomalías linfáticas prenatales, se identificó edema nucal en 4 casos (7,14%): 1/40 *PTPN11* (2,5%), 1/3 *RIT1* (33,33%), 1/5 *SOS1* (20%) y 1/1 *SHOC2*. Hubo derrame pleural en 2 de 40 casos por variante patogénica en *PTPN11* (5%). No se registró ningún caso de hidrops fetal.

Los defectos urogenitales incluyeron dilatación piélica bilateral, pielectasia unilateral, hipospadias, riñón pélvico izquierdo y posible anomalía renal no especificada.

Resultados

En la cardiopatía, 4 pacientes *PTPN11* cursaron con MCH, dilatación leve del atrio ventricular, derrame pericárdico y posibilidad de un problema cardíaco no especificado respectivamente, y 1 paciente *SOS1* con MCH y EVP.

En los 2 casos con dismorfia, esta consistió en hipertelorismo.

La macrosomía y la anomalía de SNC, consistente en quiste de plexo coroideo, se dieron en el mismo paciente con variante patogénica en *PTPN11*.

La tabla 18 muestra el porcentaje de anomalías ecográficas en NS en función del gen mutado.

Tabla 18. Porcentaje de anomalías ecográficas en NS por gen mutado.

Gen	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>NRAS</i>	<i>SHOC2</i>
Porcentaje anomalías ecográficas	17/40 (42,5%)	1/5 (20%)	1/3 (33,33%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de anomalías ecográficas entre los genes *PTPN11* vs *SOS1* ($p=0,33$), *PTPN11* vs *RIT1* ($p=0,76$) ni *PTPN11* vs *RAF1* ($p=0,42$). Tampoco se dieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de *SOS1* vs *RAF1* ($p=0,19$), ni entre *SOS1* vs *RIT1* ($p=0,67$).

La distribución de los casos con hallazgos ecográficos prenatales anormales en los diferentes exones de *PTPN11* se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Distribución de anomalías ecográficas en los distintos exones del gen *PTPN11*.

Gen <i>PTPN11</i>		
Exón	Frecuencia	Porcentaje
3	5/14	35,71%
4	1/2	50%
7	4/4	100%
8	4/13	30,77%
12	0/1	0%
13	3/6	50%

Exón 3	vs exón 4	$p=0,69$
	vs exón 7	$p= 0,02$
	vs exón 8	$p= 0,78$
	vs exón 13	$p=0,55$
Exón 4	vs exón 7	$p= 0,12$
	vs exón 8	$p= 0,59$
	vs exón 13	$p=1,00$
Exón 7	vs exón 8	$p=0,015$
	vs exón 13	$p=0,09$
Exón 8	vs exón 13	$p=0,42$

La relación entre las anomalías linfáticas prenatales y diferentes rasgos particulares a nivel postnatal se muestra en la tabla 20.

Tabla 20. Anomalías linfáticas prenatales y rasgos particulares postnatales en NS.

Anomalías linfáticas prenatales	Pterigium colli	Sin pterigium Colli	p
	4/21 (19,05%)	2/54 (3,70%)	0,048
	Baja implantación posterior del cabello	Implantación posterior normal del cabello	p
	5/50 (10%)	0/8	*
	Hipertelorismo	Distancia interpupilar normal	p
	7/60 (11,67%)	0/17	*
	Ptosis palpebral	No ptosis palpebral	p
	6/45 (13,33%)	0/26	*
	Desviación palpebral inferior	No desviación palpebral inferior	p
	6/69 (8,70%)	0/8	*
	Distancia intermamilar aumentada	Distancia intermamilar normal	p
	6/45 (13,33%)	0/15	*
	Criptorquidia	Testes en escroto	p
	3/21 (14,29%)	1/20 (5%)	0,61

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

La relación entre los hallazgos ecográficos prenatales anómalos y diferentes datos clínicos relevantes postnatales se muestra en la tabla 21.

Tabla 21. Relación entre hallazgos ecográficos anormales prenatales y manifestaciones clínicas postnatales en NS.

Hallazgos ecográficos prenatales patológicos	RPM / Déficit motor, del lenguaje o cognitivo	DPM normal	p
	17/43 (39,53%)	6/13 (46,15%)	0,67
	DI	Capacidad intelectual normal	p
	4/14 (28,57%)	10/29 (34,48%)	0,70
	Anomalía cerebral estructural	Normalidad en neuroimagen	p
	9/16 (56,25%)	10/24 (41,67%)	0,37
	Defecto cardíaco estructural	Normalidad cardiológica	p
	19/46 (41,30%)	3/9 (33,33%)	0,66

Hallazgos ecográficos prenatales patológicos	Fenotipo atípico	Fenotipo sugestivo	Fenotipo típico	p
	3/6 (50%)	6/14 (42,86%)	8/26 (30,77%)	0,58
	Anomalías linfáticas		Ausencia de anomalías linfáticas	p
	2/9 (22,22%)	13/29 (44,83%)	0,23	
	Anomalías renales		Normalidad renal	p
	7/11 (63,64%)	13/40 (32,5%)	0,06	
	Anomalías genitales		Genitales normales	p
	9/24 (37,5%)	11/27 (40,74%)	0,81	

DI: discapacidad intelectual; DPM: desarrollo psicomotor; RPM: retraso psicomotor.

4.2.5.2. Cohorte prenatal

Se registraron tres gestantes remitidas desde la Unidad Materno Fetal (UMF) del HCUVA por hallazgos ecográficos prenatales anormales.

El **primer caso** se trataba de una gestante de 35 años con pareja de 37, sanos, no consanguíneos. Primera gestación, conseguida de forma natural, con toma de ácido fólico preconcepcional, con TA y glucemias normales. Detección de higroma quístico ecografía de semana 12 y screening de primer trimestre con riesgo elevado de aneuploidías, por lo que se realizó biopsia de vellosidad corial (BVC) con cariotipo convencional 46,XX normal. En ecografía de semana 15 se detectó posible comunicación interventricular (CIV). En la ecografía de semana 19+3 se identificó un defecto septal auriculo-ventricular (AV) completo, con disbalance ventricular (VI hipoplásico) e higroma quístico, con constatación posterior de hipoplasia de cavidades izquierdas con posible coartación de aorta y CAV (Figura 27). Se solicitó entonces MLPA (“multiplex ligation-dependent probe amplification” o amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) 22q11.2 con resultado normal, y secuenciación Sanger del gen *PTPN11* con identificación del cambio patogénico c.1505C>T (p.S502L) en heterocigosis en el exón 13. Con el diagnóstico fetal de NS, fue remitida a Genética Médica para asesoramiento, confirmando el origen *de novo* de la enfermedad en el feto, decidiendo interrupción legal del embarazo (ILE) en semana 21.



Figura 27. Caso 1. (a) Ecografía de semana 19 mostrando pliegue nucal (PN) aumentado en corte transversal. (b) Ecografía en semana 19+3 con corte transversal con PN aumentado y dilatación de conductos linfáticos. (c) Reconstrucción 3D en semana 19 con pabellones auriculares de implantación baja con rotación posterior y aumento de pliegue nucal.

El **segundo caso** fue una gestante de 39 años con pareja de 41, no consanguíneos. Gestación conseguida de forma natural con toma de ácido fólico preconcepcional. Hipotiroidismo subclínico gestacional sin necesidad de tratamiento. No hábitos tóxicos. Screening de primer trimestre con bajo riesgo de aneuploidías y ecografía de semana 12 en hospital de origen con resultado normal. Ecografía de semana 20 con identificación de higroma quístico e hidrotórax unilateral (Figura 28). Remisión a Genética Médica con solicitud de Array de hibridación genómica comparativa (arrayCGH) con perfil masculino sin evidencia de desequilibrios cromosómicos, así como exoma dirigido a genes causales de enfermedades lisosomales y RASopatías, con identificación de la variante patogénica c.124A>G, p.T42A en el exón 2 del gen *PTPN11 de novo*, llevando a cabo ILE.



Figura 28. Caso 2. (a) Ecografía en semana 22 mostrando hidrotórax bilateral. (b) Ecografía en semana 24+4 con edema prenatal y prefrontal. (c) Reconstrucción 3D con pabellones auriculares de implantación baja.

El **tercer caso** se trataba de una gestante 29 años, con pareja de 32, con consanguinidad lejana e hija previa sana. Gestación conseguida de forma natural. Consumo ocasional de alcohol en primer mes, hasta saber de la gestación. Hiperemesis gravídica. Hipotiroidismo subclínico en tratamiento sustitutivo. Cribado de primer trimestre de riesgo bajo de cromosopatías. No obstante, se detecta translucencia nucal 5.87 mm. Se realiza BVC en semana 13 con cariotipo convencional normal (46,XX). Ecografía de control en semana 16+1 que informa de hidrotórax bilateral leve, hepatomegalia, lesiones quísticas bilaterales paravertebrales en cuello y perfil facial aplanado. Ausencia de cardiopatía y polihidramnios. Parámetros de crecimiento normales (Figura 29). Serología materna (CMV, Toxoplasma, Listeria, Herpes y Parvovirus B19) negativa. Aborto espontáneo en semana 16 con necropsia fetal con edema con fibrosis y marcada ectasia linfática en el tejido de la nuca y en las partes blandas del retroperitoneo, sin otras alteraciones. Remitida para valoración a Genética Médica con arrayCGH sobre ADN de BVC con resultado normal, así como exoma dirigido a genes causales de enfermedades lisosomales y RASopatías, con identificación de la variante patogénica c.246T>G, p.F82L en el exón 5 del gen *RIT1 de novo*.



Figura 29. Caso 3: ecografía en semana 16. (a) Hidrotórax bilateral. (b) Edema prefrontal, aumento de PN y distensión abdominal. (c) medición de PN aumentado en corte transversal.

Resultados

Por tanto, en los 3 casos hubo detección prenatal de anomalías linfáticas, con aumento de TN/higroma quístico, derrame pleural en 2 y cardiopatía en 1. El resumen de los casos se muestra en la tabla 22.

Tabla 22. Descripción de casos prenatales de NS.

	EG	Sexo fetal	Cribado primer trimestre	Hallazgos ecográficos	Diagnóstico molecular	Resultado
Caso 1	12 semanas	Femenino	Riesgo elevado	Higroma quístico, CAV e hipoplasia de cavidades izquierdas con posible coartación de aorta	c.1505C>T, p.S502L en exón 13 de <i>PTPN11 de novo</i> (Sanger)	ILE
Caso 2	20 semanas	Masculino	Bajo riesgo	Higroma quístico e hidrotórax unilateral	c.124A>G, p.T42A en exón 2 de <i>PTPN11 de novo</i> (exoma dirigido)	ILE
Caso 3	12 semanas	Femenino	Bajo riesgo	TN aumentada, higroma quístico, hidrotórax bilateral, hepatomegalia y perfil facial aplanado	c.246T>G, p.F82L en exón 5 de <i>RIT1 de novo</i> (exoma dirigido)	Aborto espontáneo semana 16

4.2.6. Nacimiento y periodo neonatal

4.2.6.1. Edad gestacional.

La EG media global al nacimiento y su distribución por sexos se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. EG media global y por sexos en NS.

	N	EG media
EG media global	74	38,16 ± 2,65 semanas P50% 39 semanas
Mujeres	37	37,92 ± 2,97 semanas P50% 38 semanas
Varones	37	38,40 ± 2,30 semanas P50% 39 semanas

El total y porcentaje de nacimientos prematuros (EG <37 semanas) y su distribución por gen causal en NS se muestra en la tabla 24.

Tabla 24. Prematuridad y distribución por gen causal en NS.

Gen	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>CBL</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	Total
Prematuridad	11/55 (20%)	1/8 (12,5%)	1/3 (33,33%)	0/3	1/1 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	15/74 (20,27%)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de prematuridad al comparar *PTPN11* vs *SOS1* (p=0,61), *PTPN11* vs *RIT1* (p=0,58) ni *SOS1* vs *RIT1* (p=0,43).

4.2.6.2. Tipo de parto

El tipo de nacimiento estuvo registrado en 54 casos. Su distribución por genes se recoge en la tabla 25.

Tabla 25. Tipo de nacimiento en NS y distribución por genes.

	<i>PTPN11</i> (42)	<i>SOS1</i> (5)	<i>RIT1</i> (3)	<i>RAF1</i> (1)	<i>NRAS</i> (1)	<i>LZTR1</i> (1)	<i>CBL</i> (1)	Total (54)
Eutócico	21 (50%)	2 (40%)	1 (33,33%)	1 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	27 (50%)
Cesárea	15 (35,71%)	2 (40%)	1 (33,33%)	-	-	-	-	18 (33,33%)
Vacuo	4 (9,52%)	1 (20%)	1 (33,33%)	-	1 (100%)	-	-	7 (12,96%)
Fórceps	2 (4,76%)	-	-	-	-	-	-	2 (3,70%)

4.2.6.3. Necesidad de reanimación

La necesidad de reanimación estuvo recogida en 58 casos (45 *PTPN11*, 6 *SOS1*, 3 *RIT1*, 1 *RAF1* y los únicos afectados con variantes patogénicas en *NRAS*, *KRAS* y *CBL*), de los cuales fue precisa en 7 (12,07%) (6 *PTPN11* (13,33%) y en el único paciente con variante patogénica en *KRAS*).

4.2.6.4. Somatometría al nacimiento

En cuanto a la somatometría al nacimiento, la media de las variables antropométricas peso, talla y PC se muestra en la tabla 26.

Tabla 26. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en NS.

	N	Peso medio en g y DE	N	Talla media en cm y DE	N	PC medio en cm y DE
Varones	36	3214,33 ± 522,42 g P _{50%} 3200 g	29	49,77 ± 2,92 cm P _{50%} 49 cm	24	34,42 ± 1,85 cm P _{50%} 34 cm
		0,34 ± 1,22 DE P _{50%} 0,16 DE		0,08 ± 1,45 DE P _{50%} -0,19 DE		-0,04 ± 1,14 DE P _{50%} 0,035 DE
Mujeres	36	3016,14 ± 683,53 g P _{50%} 3055 g	30	47,78 ± 2,08 cm P _{50%} 48 cm	23	33,74 ± 1,71 cm P _{50%} 34 cm
		0,19 ± 1,44 DE P _{50%} 0,07 DE		-0,55 ± 1,23 DE P _{50%} -0,465 DE		0,018 ± 1,02 DE P _{50%} -0,15 DE

La distribución por gen mutado de las variables antropométricas anormales al nacimiento se muestra en la tabla 27.

Tabla 27. Distribución de bajo peso (<-2 DE), peso elevado (>2 DE), talla baja (<-2 DE) y microcefalia (<-2 DE) al nacimiento en función del gen mutado en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Talla baja	5/46 (10,87%)	0/4	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	5/59 (8,47%)
Bajo peso	3/55 (5,45%)	0/6	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	3/72 (4,17%)
Peso elevado	3/55 (5,45%)	1/6 (16,67%)	1/3 (33,33%)	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	8/72 (11,11%)
Microcefalia	1/38 (2,63%)	0/2	0/1	0/2	n.r.	0/1	0/1	0/1	0/1	1/47 (2,18%)

n.r.: no registrado

El peso al nacimiento fue elevado (>2 DE) en 8 de 72 casos (11,11%), 4 varones y 4 mujeres, 3 de ellos con nacimiento pretérmino.

Hubo bajo peso al nacimiento (<-2 DE) en 3 de 72 casos (4,17%), 2 mujeres y 1 varón. Ninguno de estos casos, ni con peso elevado ni bajo al nacimiento, fue diagnosticado prenatalmente. De los 3 pacientes con bajo peso al nacimiento, todos nacidos a término, una de las afectadas presentaba además talla baja, sin registro en relación al PC, y el varón tenía talla dentro de la normalidad pero microcefalia.

Hubo talla baja al nacimiento (<-2 DE) en 5 de 59 afectados (8,47%), 4 mujeres y 1 varón, todos ellos con variante patogénica en el exón 3 del gen *PTPN11* (10,87%). Ninguno de ellos había presentado prematuridad. Una de las mujeres tenía además bajo peso al nacimiento.

La microcefalia estuvo presente al nacimiento en 1 solo caso de 47 con registro (2,18%), sin prematuridad, también con bajo peso al nacimiento, con variante patogénica en *PTPN11* (2,63%).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el gen mutado y las variables prematuridad ($p=0,264$), bajo peso al nacimiento ($p=0,998$), tipo de nacimiento ($p=0,843$) o necesidad de reanimación ($p=0,174$), y sí las hubo entre el peso elevado al nacimiento al comparar *PTPN11* (5,45%) vs *CBL* y *KRAS* (1 solo caso en ambos genes) ($p=0,0003$).

4.2.7. Dificultades de alimentación

En cuanto a las dificultades de alimentación, su distribución en función del gen mutado se muestra en la tabla 28.

Tabla 28. Distribución de problemas de alimentación por gen mutado en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Dificultades alimentación	35/45 (77,78%)	3/9 (33,33%)	3/3 (100%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	47/64 (73,44%)
Escaso apetito	25/40 (62,50%)	2/8 (25%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	n.r.	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	33/56 (59,93%)
RGE	21/39 (53,85%)	1/8 (12,5%)	3/3 (100%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	29/56 (51,79%)
SNG	8/41 (19,51%)	1/8 (12,5%)	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	10/58 (17,24%)
Gastrostomía	0/41	1/8 (12,5%)	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/58 (1,72%)

n.r.: no registrado; RGE: reflujo gastroesofágico; SNG: sonda nasogástrica.

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas en las dificultades de alimentación entre los genes *PTPN11* (77,78%) vs *SOS1* (33,33%) (**p=0,008**). No se obtuvo significación estadística en la comparación de las dificultades de alimentación entre *PTPN11* (77,78%) vs *RIT1* (100%) (p=0,36).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución del escaso apetito entre los genes *PTPN11* (62,5%) vs *SOS1* (25%) (p=0,05), *PTPN11* (62,5%) vs *RIT1* (50%) (p=0,72) y *PTPN11* (62,5%) vs *RAF1* (50%) (p=0,72), ni al comparar *SOS1* (25%) vs *RIT1* (50%) (p=0,49) ni *SOS1* (25%) vs *RAF1* (50%) (p=0,49).

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del RGE entre *PTPN11* (53,85%) vs *SOS1* (12,5%) (**p=0,03**) y entre *SOS1* (12,5%) vs *RIT1* (100%) (**p=0,007**), sin alcanzar significación estadística entre los genes *PTPN11* (53,85%) vs *RIT1* (100%) (p=0,12).

Cabe destacar la presencia de atresia esofágica tipo III en 1 caso por variante patogénica en *SOS1* de origen materno.

4.2.8. Antropometría, crecimiento y desarrollo

4.2.8.1. Variables antropométricas en su valoración en Genética Médica

La edad media en el momento de la valoración de los pacientes en consulta con antropometría fue de $16 \pm 16,04$ años (R: 0,25 a 71 años) para las mujeres (n=48) y de $11 \pm 14,15$ años (R: 0,08 a 61 años) para los varones (n=40).

La talla media fue de $-2,44 \pm 1,30$ DE (R: -5,96 a 0,49 DE) para las mujeres (n=48) y de $-1,82 \pm 1,27$ DE (R: -4,02 a 1,04 DE) para los varones (n=39).

En cuanto al peso medio se situó en $-1,30 \pm 1,12$ DE (R: -3,44 a 1,83 DE) para las mujeres (n=46) y en $-1,27 \pm 0,88$ DE (R: -3,06 a 1,18 DE) para los varones (n=38).

El IMC medio fue de $-0,33 \pm 1,20$ DE (R: -2,74 a 4,05 DE) para las mujeres (n=46) y de $-0,75 \pm 0,98$ DE (R: -2,25 a 1,74 DE) para los varones (n=38).

Resultados

El PC medio fue de $-1,38 \pm 2,01$ DE (R: $-4,75$ a $6,21$) para las mujeres (n=41) y de $-1,23 \pm 1,63$ DE (R: $-3,83$ a $1,76$ DE) para los varones (n=36).

La media de las variables antropométricas por sexo y gen responsable en NS se muestran en la tabla 29.

Tabla 29. Media de variables antropométricas por sexo y gen causal en NS en su valoración en consulta.

Gen	N	Edad media (años)	N	Talla media (DE)	N	Peso medio (DE)	N	IMC medio (DE)	N	PC medio (DE)
PTPN11 (65)										
Varones	28	$9,14 \pm 13,32$ (R: 0,17 - 61)	28	$-1,94 \pm 1,08$ (R: $-4,02 - 0,46$)	27	$-1,41 \pm 0,70$ (R: $-3,06 - 0,21$)	27	$-0,85 \pm 0,98$ (R: $-2,25 - 1,2$)	26	$-1,77 \pm 1,40$ (R: $-3,83 - 1,12$)
Mujeres	37	$14,89 \pm 14,66$ (R: 1 - 54)	37	$-2,80 \pm 1,17$ (R: $-5,96 - -0,69$)	35	$-1,57 \pm 1,02$ (R: $-3,44 - 1,37$)	35	$-0,48 \pm 1,09$ (R: $-2,74 - 1,97$)	31	$-1,97 \pm 1,38$ (R: $-4,75 - 1,17$)
SOSI (12)										
Varones	5	$23,4 \pm 21,90$ (R: 0,08 - 49)	4	$-1,07 \pm 1,93$ (R: $-3,47 - 1,04$)	4	$-0,71 \pm 1,44$ (R: $-2 - 1,18$)	4	$-0,85 \pm 0,81$ (R: $-1,45 - 0,34$)	3	$-0,78 \pm 1,11$ (R: $-2,04 - 0,06$)
Mujeres	7	$21,96 \pm 23,46$ (R: 2,67 - 71)	7	$-1,54 \pm 0,80$ (R: $-2,53 - -0,36$)	7	$-0,24 \pm 1,14$ (R: $-1,4 - 1,83$)	7	$0,56 \pm 1,63$ (R: $-0,83 - 4,05$)	6	$-0,02 \pm 1,63$ (R: $-1,09 - 3,15$)
RITI (3)										
Varones	3	$10 \pm 6,50$ (R: 4,17 - 17)	3	$-0,57 \pm 0,63$ (R: $-1,27 - -0,04$)	3	$-0,63 \pm 0,10$ (R: $-0,69 - -0,52$)	3	$-0,42 \pm 0,35$ (R: $-0,67 - -0,02$)	3	$0,40 \pm 2,13$ (R: $-2,06 - 1,76$)
RAFI (3)	3									
Varones	2	$7,80 \pm 1,12$ (R: 7 - 8,60)	2	$-2,35 \pm 2,28$ (R: $-3,93 - -0,78$)	2	$-0,58 \pm 2,12$ (R: $-2,08 - 0,92$)	2	$0,44 \pm 1,85$ (R: $-0,87 - 1,74$)	2	$0,36 \pm 1,05$ (R: $-0,38 - 1,11$)
Mujeres	1	29,25	1	-0,02	1	0,41	1	0,46	1	6,21
KRAS (1)										
Varones	1	19	1	-2,39	1	-2,44	1	-1,77	1	1,54
NRAS (1)										
Varones	1	2,67	1	-3,8	1	-1,97	1	0,03	1	0,55
LZTRI (1)										
Mujeres	1	30	1	0,49	1	-0,74	1	-1,04	1	0,37
CBL (1)										
Mujeres	1	3,83	1	-2,32	1	-1,87	1	-1	1	-3,25
SHOC2 (1)										
Mujeres	1	0,25	1	-1,2	1	-1,44	1	-1,15	1	0,89

En relación a la talla, presentaron talla baja (<-2 DE) 46 de 87 pacientes con registro (52,87%), 30 de 48 mujeres (62,5%) y 16 de 39 varones (41,02%) (39/65 *PTPN11* (60%), 3/11 *SOSI* (27,27%), 1/3 *RAFI* (33,33%), 1 *KRAS*, 1 *CBL* y 1 *NRAS*). De los pacientes con talla baja, en 5 casos no relacionados fue de inicio prenatal (4 mujeres y 1 varón), todos ellos con variante patogénica en el gen *PTPN11* (exón 3).

En cuanto a la talla en percentiles en gráficas específicas para NS, su distribución por sexo se muestra en la tabla 30.

Tabla 30. Distribución de la talla por sexo en percentiles para NS.

Percentil gráficas NS	<p3	p3-10	p11-25	p26-50	p51-75	p76-90	p91-97	>p97
Varones (n=39)	1 (2,56%)	2 (5,12%)	4 (10,25%)	10 (25,64%)	9 (23,07%)	2 (5,12%)	8 (20,51%)	3 (7,7%)
Mujeres (n=48)	4 (8,33%)	2 (4,17%)	8 (16,67%)	11 (22,92%)	10 (20,83%)	8 (16,67%)	4 (8,33%)	1 (2,08%)
Total (n=87)	5 (5,74%)	4 (4,59%)	12 (13,80%)	21 (24,14%)	19 (21,83%)	10 (11,50%)	12 (13,79%)	4 (4,59%)

17 de 84 pacientes con registro presentaron bajo peso (<-2 DE) (20,23%), 13 de 46 mujeres (28,26%) y 4 de 38 varones (10,53%). De los pacientes con bajo peso, este fue de inicio prenatal en 1 sola mujer con variante patogénica en *PTPN11* (exón 3).

El IMC fue inferior a <-2 DE en 4 de 84 casos con registro (4,76%), 2 de 46 mujeres (4,34%) y 2 de 38 varones (5,26%).

En relación al PC, 31 de 77 pacientes con registro presentaron microcefalia (<-2 DE) (40,25%), 17 de 41 mujeres (41,46%) y 14 de 36 varones (38,90%). Fue de inicio prenatal en 1 solo varón con variante patogénica en *PTPN11* (exón 4). Por el contrario, se detectó macrocefalia (>2 DE) en 2 de los 77 casos con registro (2,6%). En 1 paciente con variante patogénica en *SOS1* de inicio postnatal, mientras que en otra paciente con variante patogénica en *RAF1* ya estaba presente al nacimiento.

La distribución de las variables antropométricas que quedaron fuera de la normalidad en función del gen mutado en NS se muestra en la tabla 31.

Tabla 31. Distribución de bajo peso (<-2 DE), talla baja (<-2 DE), bajo IMC (<-2 DE), microcefalia (<-2 DE) y macrocefalia (>2 DE) en función del gen mutado en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Talla baja	39/65 (60%)	3/11 (27,27%),	0/3	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	1 (100%)	46/87 (52,87%)
Bajo peso	15/62 (24,2%)	0/11	0/3	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	0/1	0/1	17/84 (20,23%)
Bajo IMC	4/62 (6,45%)	0/11	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	4/84 (4,76%)
Microcefalia	28/57 (49,12%)	1/9 (11,11%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	31/77 (40,25%)
Macrocefalia	0/57	1/9 (11,11%)	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	2/77 (2,6%)

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la talla baja entre los genes *PTPN11* (60%) y *SOS1* (27,27%) ($p=0,04$) y no las hubo entre *PTPN11* (60%) y *RAF1* (33,33%) ($p=0,36$).

Resultados

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del bajo peso entre los genes *PTPN11* (24,2%) y *RAF1* (33,33%) ($p=0,72$).

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la microcefalia entre los genes *PTPN11* (49,12%) vs *SOS1* (11,11%) ($p=0,03$) y no las hubo entre *PTPN11* (49,12%) vs *RIT1* (33,33%) ($p=0,59$), ni entre *SOS1* (11,11%) vs *RIT1* (33,33%) ($p=0,37$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la macrocefalia entre los genes *SOS1* (11,11%) vs *RAF1* (33,33%) ($p=0,37$).

En el grupo de pacientes adultos afectados (≥ 18 años), la talla media de las mujeres ($n=16$) fue de $152,90 \pm 7,36$ cm con $P_{50\%}$ 152 cm y la de los varones ($n=6$) de $166,16 \pm 5,56$ cm con $P_{50\%}$ 166 cm. 8 de 16 mujeres (50%) y 2 de 6 varones (33,33%) adultos presentaron talla baja ($< -2DE$).

No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la talla media general ni de la talla media de los casos con talla baja, por sexo y en función del origen de la enfermedad (tabla 32).

Tabla 32. Talla media en DE en función del sexo y origen de la enfermedad en NS.

Talla media general en NS (DE y R)					
	n	De novo	n	Heredada	P
Mujeres	29	$-2,50 \pm 1,55$ DE (R: -5,96-0,49)	16	$-2,38 \pm 0,88$ DE (R: -3,7 - -0,81)	0,78
Varones	27	$-1,80 \pm 1,21$ DE (R: -3,93 - 0,46)	11	$-2,02 \pm 1,41$ DE (R: -4,02 - 1,04)	0,62
Talla media en los casos de NS con talla baja (DE e IC _{95%})					
	n	De novo	n	Heredada	P
Mujeres	17	$-3,52 \pm 1,06$ DE (-4,07 - -2,98)	11	$-2,83 \pm 0,60$ DE (-3,23 - -2,42)	0,06
Varones	10	$-3,06 \pm 0,67$ DE (-3,54 - -2,58)	6	$-3,01 \pm 0,60$ (-3,64 - -2,38)	0,88

Tampoco se alcanzaron diferencias significativas en el porcentaje de talla baja según sexo y origen de la enfermedad (tabla 33).

Tabla 33. Porcentaje de talla baja según sexo y origen de la enfermedad en NS.

	De novo	Heredada	p
Mujeres	17/29 (58,62%)	11/16 (68,75%)	0,50
Varones	10/27 (37,03%)	6/11 (54,55%)	0,32

4.2.8.2. Determinación de hormona de crecimiento

Se llevó a cabo determinación de GH en 35 de 53 pacientes con registro (66,04%). Entre ellos, el resultado fue normal en 20 (57,14%). Hubo un déficit de GH confirmado en 6 (17,14%), 3 por variante patogénica en *PTPN11*, 1 en *RAF1* y en los únicos afectados con variantes patogénicas en *KRAS* y *LZTR1* respectivamente. Se demostró un déficit de GH parcial en 7 (20%), 6 por variante patogénica en *PTPN11* y

en el paciente con variante patogénica en *NRAS*. 2 pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* fueron diagnosticadas de GH bioinactiva (5,71%).

4.2.8.3. Tratamiento con hormona de crecimiento

Se registró tratamiento con GH en 6 de 77 afectados (7,80%), 4 de 55 con variante patogénica en *PTPN11* (7,27%), 1 de 3 con variante patogénica en *RAF1* (33,33%) y en el único afectado por variante patogénica en *KRAS*, todos ellos con enfermedad *de novo*. La edad media de inicio de tratamiento (n=5) fue de $6,63 \pm 3,02$ años (R: 4,25 a 11,66 años). La talla media al inicio del tratamiento (n=5) se situó en $-3,96 \pm 1,23$ DE (R: -5,79 a -2,38 DE).

Solo 3 de los 6 casos habían finalizado el tratamiento en el momento en que se llevó a cabo esta revisión, con diagnósticos de déficit de GH, déficit parcial de GH y GH bioinactiva, con variantes patogénicas en *KRAS* en el primero y *PTPN11* en los 2 últimos. Su edad media al inicio del tratamiento fue de $7,52 \pm 3,78$ años (R: 4,25 a 11,66 años). La dosis media inicial utilizada fue de $0,027 \pm 0,005$ mg/kg/día (R: 0,022 a 0,035 mg/kg/día) y la final de $0,045 \pm 0,007$ mg/kg/día (R: 0,032 a 0,05 mg/kg/día). La edad media al finalizar la medicación fue de $15,75 \pm 2,80$ años (R: 13 a 18,58 años) y la duración media del tratamiento de $8,22 \pm 4,00$ años (R: 4 a 11,92 años). Su talla media inicial se situó en $-3,49 \pm 0,46$ DE (R: -4,1 a -2,38 DE) y la talla media final se situó en $-2,65 \pm 1,31$ DE (R: -3,97 a -1,35 DE). La media para la talla ajustada a la talla media parental al inicio del tratamiento fue de $-2,84 \pm 0,84$ DE (R: -3,56 a -1,92) y de $-2,01 \pm 1,07$ DE (R: -0,89 a -3,03 DE) al finalizar el tratamiento, con diferencia por tanto de 0,83 DE (R: 0,01 a 1,46 DE), equivalente a aproximadamente 3,5 cm.

4.2.8.4. Desarrollo puberal

6 de 20 pacientes presentaron retraso en el desarrollo puberal (30%), incluyendo 4 mujeres y 2 varones. En 2 de ellos el retraso fue leve, inferior a 2 años, incluyendo 1 de 3 pacientes con variante patogénica en *SOS1* (33,33%) y en el único paciente con registro con variante patogénica en *RAF1*. En los 4 casos restantes se trató de un retraso significativo, superior a 2 años, en 2 mujeres de 14 pacientes con variante patogénica en *PTPN11* (14,29%), 1 varón con variante patogénica en *SOS1* (33,33%) y la única paciente con variante patogénica en *LZTR1*. El desarrollo puberal se situó dentro de la normalidad en 14 de 20 casos (70%).

4.2.8.5. Fertilidad

Se recogieron problemas de fertilidad en 2 de 18 casos (11,11%), 1 mujer de 12 pacientes con variante patogénica en *PTPN11* (8,33%) y 1 varón de 6 pacientes con variante patogénica en *SOS1* (16,67%). En el caso de la paciente con variante patogénica en *PTPN11* presentaba útero dismórfico, no había tenido retraso puberal ni abortos. En el caso del varón con variante patogénica en *SOS1* había presentado criptorquidia, retraso puberal significativo, disfunción eréctil y abortos recurrentes en su pareja. La fertilidad estuvo conservada en 16 casos (88,89%).

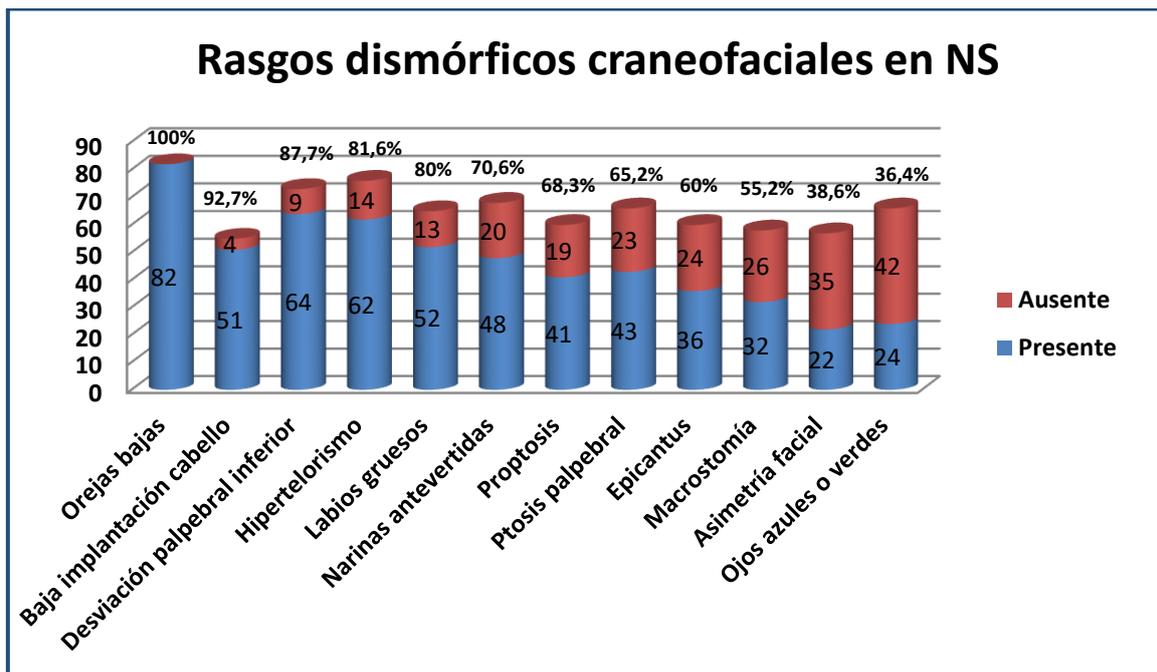
4.2.8.6. Abortos

Se registraron abortos en 4 de 18 pacientes (22,22%), 3 mujeres de 12 pacientes con variante patogénica en *PTPN11* (25%) con 1-2 abortos y 1 varón de 6 pacientes con variante patogénica en *SOS1* (16,67%) cuya pareja tuvo más de 2 abortos. Las mujeres con variante patogénica en *PTPN11* no habían presentado problemas de fertilidad. 2 de ellas habían tenido desarrollo puberal normal y la tercera un retraso puberal significativo, superior a 2 años. En 1 de las pacientes con desarrollo puberal normal y en la paciente con retraso puberal significativo no existían anomalías genitales. En la otra paciente con normalidad en el desarrollo puberal, como ya se ha comentado con anterioridad, existía un útero dismórfico, y en el caso del varón con variante patogénica en *SOS1* criptorquidia, retraso puberal significativo y disfunción eréctil. No se registraron abortos en 14 afectados (77,78%).

4.2.9. Rasgos dismórficos craneofaciales

Las diferentes características craneofaciales registradas se muestran en la figura 30.

Figura 30. Rasgos dismórficos craneofaciales en NS.



La distribución de los distintos rasgos dismórficos craneofaciales en función del gen mutado se muestra en la tabla 34.

Tabla 34. Distribución de rasgos dismórficos en función del gen mutado en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Asimetría facial	14/39 (35,9%)	4/7 (57,14%)	0/3	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	22/57 (38,6%)
Epicantus	23/43 (53,49%)	5/6 (83,33%)	2/3 (66,67%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	36/60 (60%)
Ojos claros	17/48 (35,42%)	3/7 (42,86%)	1/3 (33,33%)	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	24/66 (36,4%)
Hipertelorismo	48/58 (82,76%)	4/7 (57,14%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	62/76 (81,6%)
Desviación palpebral inferior	51/56 (91,07%)	4/6 (66,67%)	3/3 (100%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	1 (100%)	64/73 (87,7%)
Ptosis palpebral	31/48 (64,58%)	4/7 (57,14%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	43/66 (65,15%)
Proptosis	27/42 (64,29%)	6/7 (85,71%)	2/3 (66,67%)	3/3 (100%)	1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	1 (100%)	41/60 (68,33%)
Narinas antevertidas	34/48 (70,83%)	7/9 (77,78%)	3/3 (100%)	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	48/68 (70,59%)
Labios gruesos	36/46 (78,26%)	8/8 (100%)	3/3 (100%)	2/3 (66,67%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	52/65 (80%)
Macrostomía	23/41 (56,10%)	6/6 (100%)	1/3 (33,33%)	2/3 (66,67%)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	32/58 (55,17%)
Baja implantación del cabello	37/39 (94,87%)	5/7 (71,43%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	51/55 (92,73%)
Pabellones auriculares bajos	62/62 (100%)	9/9 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	82/82 (100%)

n.r.: no registrado

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los diferentes rasgos dismórficos en los genes causales de NS.

De los 24 pacientes con ojos azules o verdes, 9 eran de origen alemán, si bien no se recogió en ningún caso el color de ojos de los progenitores.

En cuanto a la ptosis palpebral, de los 43 casos en que estuvo presente, fue leve y sin necesidad de tratamiento en 30 (69,77%) (20/31 *PTPN11* (64,52%), 4/4 *SOS1* (100%), 3/3 *RIT1* (100%), 1/3 *RAF1* (33,33%), 1/1 *KRAS* y 1/1 *SHOC2*), sin especificar si precisó o no tratamiento en 10 casos (23,26%) (8/31 *PTPN11* (25,81%) y 2/3 *RAF1* (66,67%)), y quirúrgica en 3 casos (6,98%) por variante patogénica en *PTPN11* (3/31=9,70%).

La figura 31 muestra diferentes pacientes NS por variantes patogénicas en los distintos genes causales.

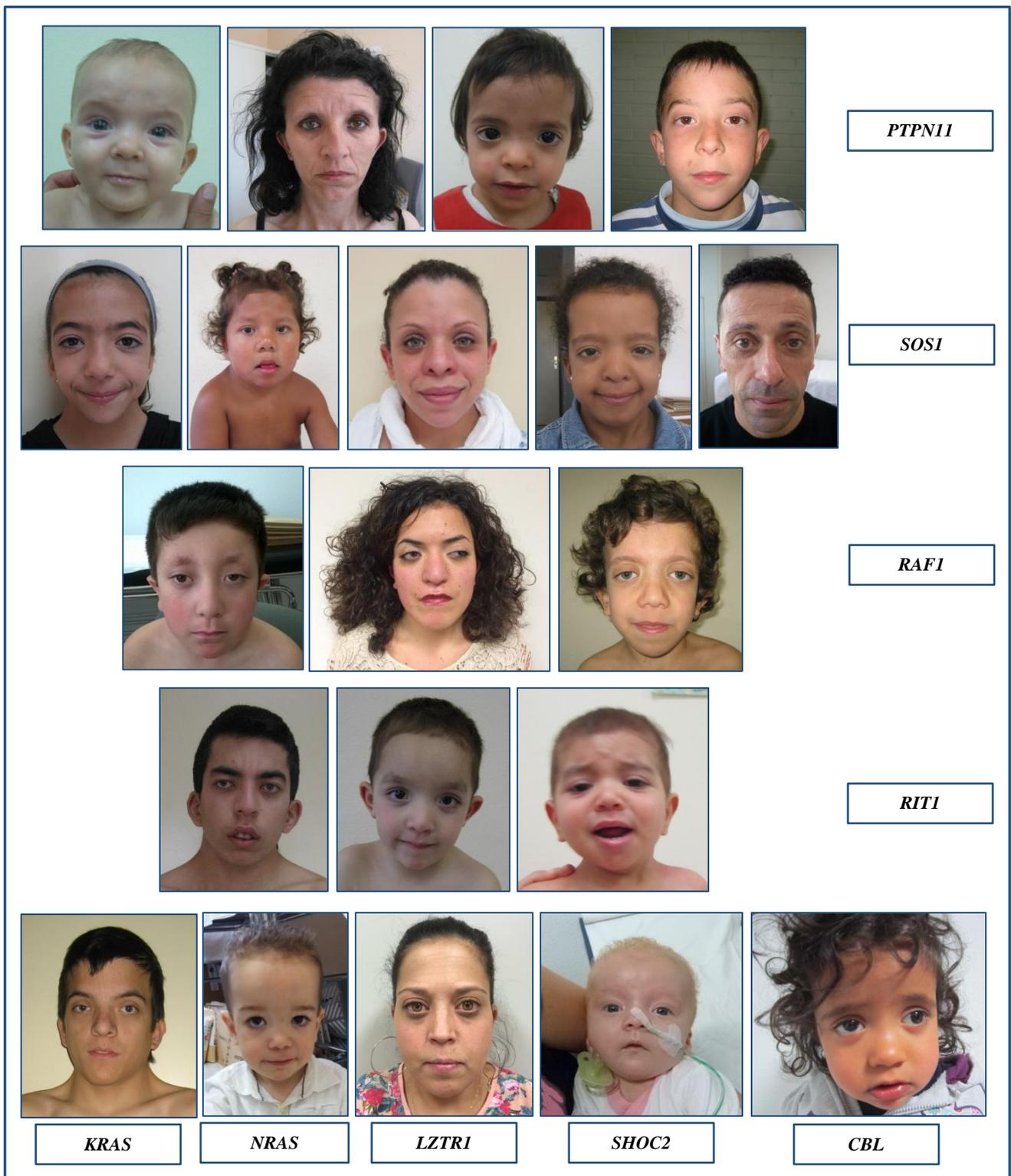


Figura 31. Fenotipo craneofacial en pacientes NS por variante patogénica en diferentes genes causales.

En relación al fenotipo craneofacial, el análisis de las fotografías clínicas (n=58) utilizando el programa de reconocimiento facial Face2Gene, permitió clasificar a los pacientes como atípicos (compatibilidad baja con NS en Face2Gene en pacientes con puntuación $\leq 0,33$), sugestivos (compatibilidad media con NS en Face2Gene a aquellos con puntuación entre 0,34 y 0,66) o típicos (compatibilidad alta con

NS en Face2 Gene con puntuación superior a 0,66) (ejemplos en figura 32). Los resultados y su distribución por genes se muestran en la tabla 35.

Tabla 35. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene y su distribución por genes en NS.

	<i>PTPN11</i> (41)	<i>SOS1</i> (6)	<i>RIT1</i> (3)	<i>RAF1</i> (3)	<i>KRAS</i> (1)	<i>NRAS</i> (1)	<i>LZTR1</i> (1)	<i>SHOC2</i> (1)	<i>CBL</i> (1)	Total (58)
Atípico (low)	6 (14,6%)	-	-	-	-	1 (100%)	-	1 (100%)	-	8 (13,8%)
Sugestivo (med)	11 (26,8%)	1 (16,7%)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	-	-	-	-	1 (100%)	17 (29,3%)
Típico (high)	24 (58,5%)	5 (83,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (100%)	-	1 (100%)	-	-	33 (56,9%)

En la comparación de porcentajes entre los genes *PTPN11* y *SOS1* en los grupos de fenotipo craneofacial sugestivo y típico según Face2Gene no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,59$ y $p=0,24$ respectivamente).

Figura 32. Ejemplos de compatibilidad alta, media y baja con NS en Face2Gene.

The figure displays three examples of the Face2Gene interface for Noonan Syndrome diagnosis, arranged vertically. Each example consists of a green header bar with the text "Noonan Syndrome" and two buttons: "CANCEL" and "APPLY".

Each example includes an "Image Comparison" section with two side-by-side photos: "CASE PHOTO" and "COMPOSITE PHOTO". Below the photos are "HEAT MAP" and "SPLIT VIEW" controls.

To the right of the images is a "Similarity" section with a vertical bar and three markers: "HIGH", "MED", and "LOW". Below the bar are "GESTALT" and "FEATURE" labels.

To the right of the similarity bar is a "Diagnosis" section with three checkboxes: "Differential", "Clinically Diagnosed", and "Molecularly Diagnosed".

- Top Example:** Similarity bar is at the "LOW" level. "Molecularly Diagnosed" is checked.
- Middle Example:** Similarity bar is at the "MED" level. "Molecularly Diagnosed" is checked.
- Bottom Example:** Similarity bar is at the "HIGH" level. "Molecularly Diagnosed" is checked.

Resultados

La clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene y su distribución en los exones de *PTPN11* se muestra en la tabla 36.

Tabla 36. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene y su distribución en los exones de *PTPN11*.

Exones <i>PTPN11</i>	Exón 3	Exón 4	Exón 7	Exón 8	Exón 12	Exón 13	Total
Atípico(low)	1/13 (7,70%)	0 (0%)	1/3 (33,33%)	2/13 (15,38%)	1/2 (50%)	1/7 (14,29%)	6
Sugestivo (med)	3/13 (23,08%)	1/3 (33,33%)	1/3 (33,33%)	4/13 (30,77%)	0 (0%)	2/7 (28,57%)	11
Típico (high)	9/13 (69,23%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	7/13 (53,85%)	1/2 (50%)	4/7 (57,14%)	24
Total	13	3	3	13	2	7	41

En la comparación del porcentaje de pacientes típicos en los distintos exones de *PTPN11* no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas: exón 3 vs exón 7 ($p=0,25$), vs exón 8 ($p=0,42$), vs exón 12 ($p=0,60$), vs exón 13 ($p=0,59$).

Además, el programa ofrece un ranking de síndromes potencialmente compatibles. En 55 de los 58 pacientes, NS fue el primer diagnóstico ofrecido (94,83%), el segundo en 2 (3,45%) (Figura 33) y el tercero en 1 (1,72%) (La fotografía clínica de este caso se corresponde con el ejemplo de compatibilidad baja para NS en Face2Gene en la figura 32).



Figura 33. Pacientes NS en los que dicho diagnóstico fue ofrecido en segundo lugar por el programa Face2Gene. (a) Paciente NS con variante patogénica p.G12D en *NRAS*. (b) Paciente NS con variante patogénica p.R265Q en *PTPN11*.

La totalidad de los 33 pacientes con rasgos craneofaciales típicos reunió criterios de van Der Burgt (van der Burgt 2007), así como 16 de los 17 casos con facies sugestiva (94,12%), sin completarlos 1 caso con variante patogénica en *PTPN11* (p.E110A), y 6 de 8 casos con facies atípica (75%), sin reunión de los mismos en 2 casos, la única afectada con variante patogénica en *SHOC2* y 1 caso con variante patogénica en *PTPN11* (p.Q256R). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación del porcentaje de pacientes que reunió criterios de van der Burgt entre el grupo con rasgos craneofaciales típicos

y sugestivos (100% vs 94,12%, $p=0,16$), si bien, si se alcanzó significación estadística en la diferencia de porcentajes entre el grupo con rasgos craneofaciales típicos y atípicos (100% vs 75%, $p=0,003$).

Se realizó asimismo el análisis de la gravedad del fenotipo craneofacial utilizando para ello la puntuación media en Face2Gene por grupo etario (Tabla 37).

Tabla 37. Puntuación media en Face2Gene para el fenotipo craneofacial en función del grupo etario en NS.

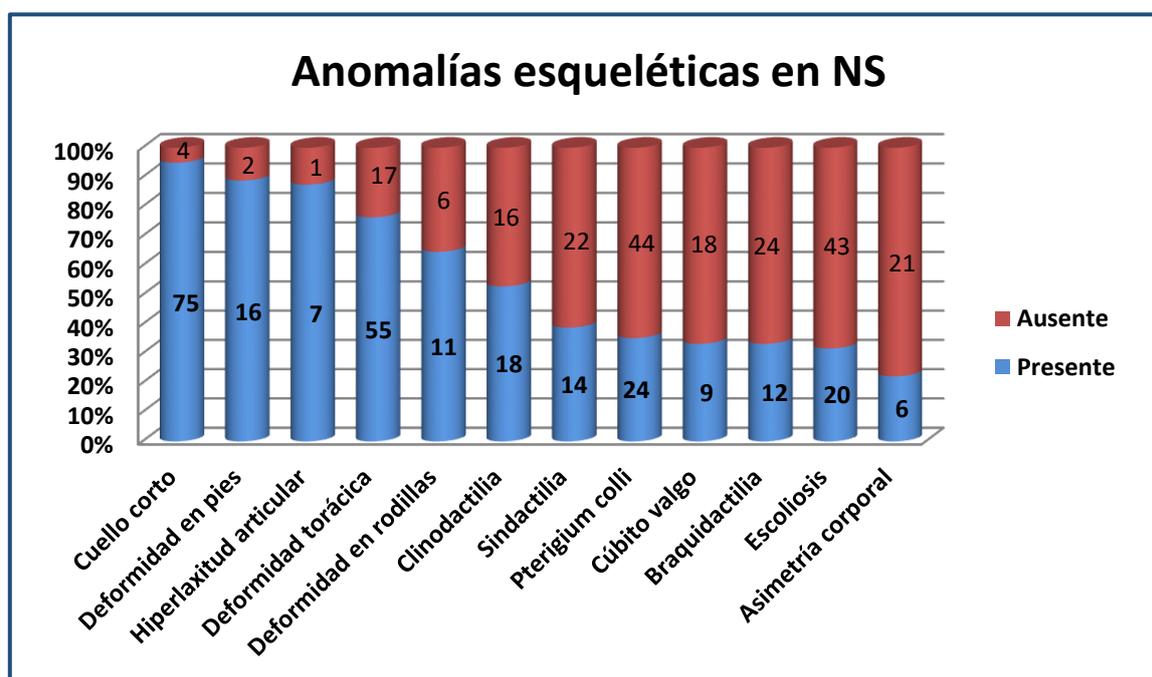
Rango de edad	n	Media de edad	Media de puntuación craneofacial en Face2Gene
0-2 años	26	0,93 ± 0,62 años (R: 1-24 meses)	0,67 ± 0,27
2-13 años	15	6,51 ± 3 años (R: 2,17 – 11,5 años)	0,77 ± 0,18
13-18 años	4	15,58 ± 2,27 años (R: 13,33 – 18 años)	0,76 ± 0,29
>18 años	11	35,48 ± 8,9 años (R: 25 – 54 años)	0,61 ± 0,25

En la comparación de medias entre el grupo de menor y mayor edad no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,50$). Tampoco las hubo en la comparación del grupo entre 2 y 13 años con el grupo de adultos ($p=0,09$).

4.2.10. Anomalías esqueléticas

Las principales anomalías esqueléticas se muestran en la figura 34.

Figura 34. Anomalías esqueléticas en NS.



La distribución de las distintas anomalías esqueléticas en función del gen mutado se muestra en la tabla 38.

Tabla 38. Anomalías esqueléticas en NS en función del gen mutado.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Cuello corto	57/60 (95%)	7/8 (87,5%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	75/79 (94,94%)
Pterigium colli	13/49 (26,53%)	5/8 (62,5%)	3/3 (100%)	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	24/68 (35,29%)
Deformidad torácica	38/52 (73,08%)	8/9 (88,9%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	55/72 (76,39%)
Escoliosis	14/46 (30,43%)	3/8 (37,5%)	1/3 (33,33%)	1/2 (50%)	n.r.	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	20/63 (31,75%)
Cúbito valgo	6/17 (35,3%)	0/4	0/2	1/1 (100%)	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	0/1	9/27 (33,33%)
Clinodactilia	10/21 (47,62%)	4/6 (66,67%)	2/2 (100%)	1/3 (100%)	n.r.	n.r.	1/1	n.r.	0/1	18/34 (52,94%)
Braquidactilia	7/23 (30,43%)	1/5 (20%)	0/2	2/3 (66,67%)	n.r.	0/1	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	12/36 (33,33%)
Sindactilia	11/24 (45,83%)	2/5 (40%)	0/2	1/3 (33,33%)	n.r.	n.r.	0/1	n.r.	0/1	14/36 (38,9%)
Deformidad en pies	8/10 (80%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	n.r.	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	16/18 (88,9%)
Deformidad en rodillas	6/10 (60%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	n.r.	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	11/17 (64,71%)
Asimetría corporal	3/15 (20%)	1/4 (25%)	0/1 (33,33%)	1/2 (50%)	0/1	n.r.	0/1	n.r.	0/1	6/27 (22,22%)
Híperlaxitud articular	3/3 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	n.r.	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	7/8 (87,5%)

n.r.: no registrado

Se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pterigium colli entre *PTPN11* (26,53%) y *SOS1* (62,5%) ($p=0,04$), así como entre *PTPN11* (26,53%) y *RIT1* (100%) ($p=0,007$), sin alcanzar significación estadística entre *PTPN11* (26,53%) y *RAF1* (100%) ($p=0,79$). Para el resto de la tabla, las diferencias en porcentajes inferiores al 40% no resultaron significativas.

De los 20 pacientes con escoliosis, 7 no precisaron tratamiento (35%) (5/14 *PTPN11* (35,71%), y los únicos casos con variante patogénica en *RAF1* y *LZTR1*), 3 llevaron corsé (1/14 *PTPN11* (7,14%), 1/3 *SOS1* (33,33%) y el único paciente con variante patogénica en *RIT1*), 1 recibió fisioterapia (1/14 *PTPN11* (7,14%)) y 1 caso fue quirúrgico (1/14 *PTPN11* (7,14%)). En 8 de los casos el tratamiento no estuvo especificado (6/14 *PTPN11* (42,86%) y 2/3 *SOS1* (66,67%)).

Se recogió la presencia de malformaciones vertebrales en 5 de 40 casos con Rx de columna (12,5%), 2 de 34 con variante patogénica en *PTPN11* (5,88%), 2 de 4 en *SOS1* (50%) y 1 de 2 en *RAF1* (50%).

6 de 7 afectados con registro presentaron pie en mecedora (85,71%), 3 de 4 registrados por variante patogénica en *PTPN11* (75%), y los únicos con registro por variante patogénica en *SOS1*, *RIT1* y *RAF1*.

Los diferentes tipos de deformidad torácica y su distribución por gen mutado se muestran en la tabla 39.

Tabla 39. Tipos de deformidad torácica en función del gen mutado en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Pectus carinatum	12/45 (26,67%)	2/9 (22,22%)	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	16/65 (24,62%)
Pectus excavatum	19/49 (38,78%)	4/8 (50%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	28/68 (41,18%)
Pectus carinatum superior y excavatum inferior	4/42 (9,52%)	0/8	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	5/61 (8,2%)
Tórax corto	15/29 (51,72%)	3/6 (50%)	3/3 (100%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	n.r.	24/44 (54,55%)
Tórax ancho	11/28 (39,29%)	3/6 (50%)	3/3 (100%)	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	n.r.	19/43 (44,19%)
Distancia intermamilar aumentada	29/35 (82,86%)	3/5 (60%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1	0/1	0/1	1/1	n.r.	40/50 (80%)

n.r.: no registrado

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de distancia intermamilar aumentada entre *PTPN11* (82,86%) vs *SOS1* (60%) ($p=0,23$).

Tan solo en 2 pacientes, ambos con variante patogénica en *PTPN11*, se describió la presencia de mamilas supernumerarias, lo que supondría un 2,27% del total de la serie NS y el 3,08% de los pacientes NS por variante patogénica en *PTPN11*.

La figura 35 muestra algunas de las anomalías esqueléticas en pacientes NS.

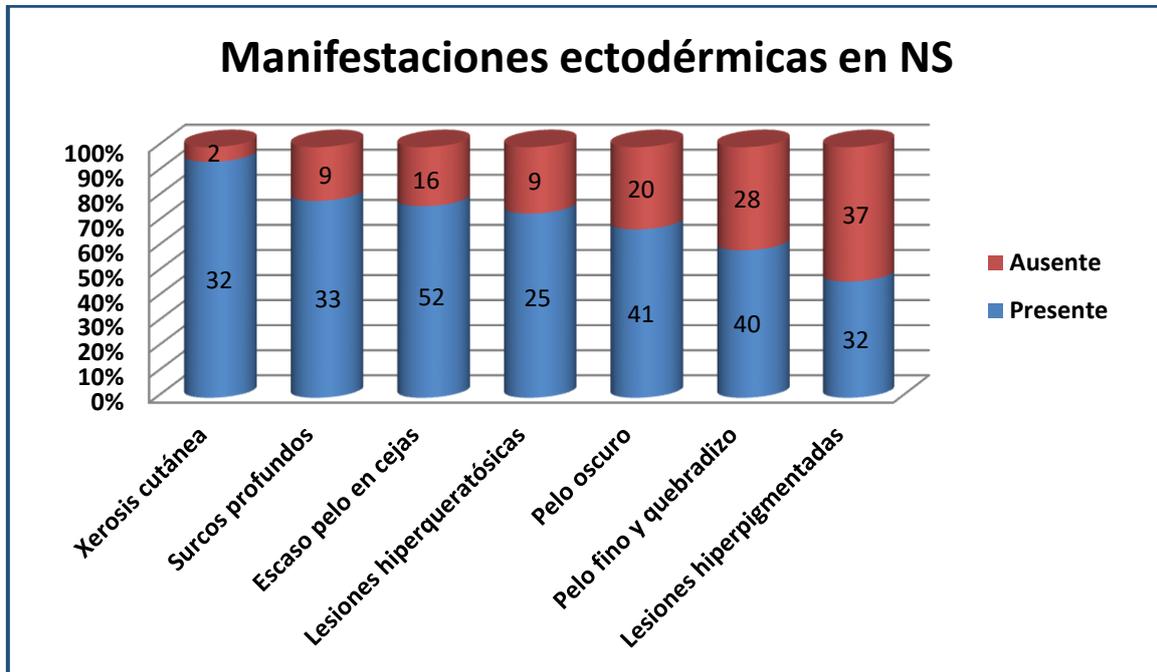


Figura 35. Anomalías esqueléticas en pacientes NS. (a) Paciente NS por variante patogénica p.G60A en *PTPN11* con cuello corto, escoliosis y cifosis grave y pectus carinatum marcado. (b) Paciente NS por variante patogénica p.V14I en *KRAS* con pterigium colli, tórax corto y ancho con distancia intermamilar aumentada y cúbito valgo.

4.2.11. Manifestaciones ectodérmicas

Las principales manifestaciones ectodérmicas se muestran en la figura 36.

Figura 36. Manifestaciones ectodérmicas en NS.



Las diferentes alteraciones ectodérmicas observadas y su distribución por genes se recogen en la tabla 40.

Tabla 40. Distribución por genes de las alteraciones ectodérmicas en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Pelo fino y quebradizo	36/51 (70,59%)	1/6 (16,67%)	2/3 (66,67%)	0/3	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	40/68 (58,82%)
Pelo escaso	15/42 (35,71%)	1/5 (20%)	2/3 (66,67%)	0/3	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	19/58 (32,76%)
Pelo grueso	12/45 (26,67%)	5/6 (83,33%)	1/3 (33,33%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	23/62 (37,1%)
Pelo rizado o lanoso	8/42 (19,05%)	7/7 (100%)	0/3	2/3 (66,67%)	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	19/60 (31,67%)
Pelo ondulado	9/41 (21,95%)	0/6	0/3	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	0/1	10/58 (17,24%)
Pelo oscuro	25/43 (58,14%)	6/7 (85,71%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	41/61 (67,21%)
Pelo escaso en cejas	42/51 (82,35%)	5/6 (83,33%)	2/3 (66,67%)	2/3 (66,67%)	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	52/68 (76,47%)
Surcos palmo-plantares profundos	21/28 (72,41%)	5/7 (71,43%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	1/1 (100%)	n.r.	n.r.	33/42 (78,57%)

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RITI</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Lesiones pigmentarias	23/52 (44,23%)	4/7 (57,14%)	1/2 (50%)	3/3 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	32/69 (46,38%)
Múltiples nevus	6/44 (13,64%)	1/6 (16,67%)	1/2 (50%)	3/3 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	12/60 (20%)
Eférides	11/45 (24,45%)	2/7 (28,57%)	0/3	0/3	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	14/63 (22,22%)
MCL	14/48 (29,17%)	1/7 (14,29%)	0/2	0/1	n.r.	0/1	0/1	0/1	0/1	15/62 (24,19%)
Lesiones hiperqueratósicas	14/22 (63,64%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	n.r.	25/34 (73,53%)
Xerosis cutánea	25/27 (92,6%)	3/3 (100%)	n.r.	2/2 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	32/34 (91,43%)
Hemangiomas	6/45 (15,38%)	1/7 (14,29%)	1/2 (50%)	0/3	1/1 (100%)	n.r.	0/1	1/1 (100%)	0/1	10/61 (16,4%)

MCL: manchas café con leche; n.r.: no registrado

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de anomalías pigmentarias entre los genes *PTPN11* (44,23%) y *SOS1* (57,14%) ($p=0,52$), ni entre *PTPN11* (44,23%) y *RITI* (50%) ($p=0,87$) ni entre *PTPN11* (44,23%) y *RAF1* (100%) ($p=0,06$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de MCL entre los genes *PTPN11* (29,17%) y *SOS1* (14,29%) ($p=0,41$).

En cuanto a las lesiones hiperqueratósicas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los genes *PTPN11* (63,64%) y *RAF1* (100%) ($p=0,21$) ni *PTPN11* (63,64%) y *RITI* (100%) ($p=0,30$).

En relación a las alteraciones pigmentarias, se describió lentiginosis múltiple en un caso por variante patogénica en *RAF1* (33,33%). Solo un paciente con variante patogénica en *PTPN11* se refirió con hiperpigmentación difusa. De los 15 pacientes con MCL, 7 presentaban 1 ó 2 manchas (6 *PTPN11* y 1 *SOS1*), 3 tenían 3 o más manchas (*PTPN11*) y en 5 no se recogió el número de estas (*PTPN11*).

En 7 de 41 pacientes con registro se describió hipertrichosis (17,07%), 4 de 29 por variante patogénica en *PTPN11* (13,8%), 1 de 3 en *SOS1* (33,33%), 1 de 2 en *RITI* (50%) y la paciente con variante patogénica en *CBL*.

En 7 de 22 casos con registro se recogió la presencia de pliegue palmar único (31,82%), en 4 casos de forma unilateral y en 3 bilateral (5/15 *PTPN11* (33,33%), 1/2 *RITI* (50%) y 1/2 *RAF1* (50%)).

Las lesiones hiperqueratósicas estuvieron presentes en 25 casos. En 2 de los 3 casos con variante patogénica en *RAF1* estas lesiones consistieron en hiperqueratosis palmo-plantar (66,67%). En 11 de 17 casos se describió queratosis pilar (64,71%), siendo 6 de 12 por variante patogénica en *PTPN11* (50%), 2 en *SOS1* y *RAF1* respectivamente (sin registro al respecto en el resto de pacientes con variantes patogénicas en estos genes) y en la única afectada por variante patogénica en *SHOC2*. 23 de 31 pacientes con registro presentaron queratosis facial / uleritema ofriógenes (74,2%), 13 de 20 con variante patogénica en *PTPN11* (65%), 3 en *SOS1* (sin registro al respecto en el resto de la serie para este gen), los únicos 2 con registro con

Resultados

variante patogénica en *RITI*, 2 de 3 con variante patogénica en *RAF1* (66,67%) y los únicos pacientes con variantes patogénicas en *KRAS*, *NRAS* y *SHOC2*.

Se describió mal implantación dentaria en 11 de 30 casos con registro (36,67%), 8 de 19 por variante patogénica en *PTPN11* (42,11%), 1 de 3 por variante patogénica en *SOS1* y *RAF1* respectivamente (33,33%) y en el único afectado por variante patogénica en *RITI* con registro. Se recogió la presencia de caries dentales en 12 de 16 casos con registro (75%), 8 de 12 por variante patogénica en *PTPN11* (66,67%) y 2 en *SOS1* y *RITI* respectivamente, sin registro al respecto para el resto de afectados por variante patogénica en sendos genes.

En 13 de 34 casos con registro se describieron uñas distróficas (38,24%), 10 de 21 con variante patogénica en *PTPN11* (47,62%) y 3 de 5 con variante patogénica en *SOS1* (60%).

De los 10 casos con hemangiomas, no hubo constancia de su tamaño en 5 (3 *PTPN11*, 1 *RITI* y 1 *SHOC2*), tratándose de un hemangioma aislado menor de 2 cm en 1 caso por variante patogénica en *PTPN11*, aislado mayor de 2 cm en 3 casos (2 *PTPN11* y 1 *KRAS*) y múltiple en 1 solo caso por variante patogénica en *SOS1*.

En cuanto a los tumores cutáneos, de 59 pacientes con registro, 4 presentaron papilomas (2 *PTPN11*, 1 *SOS1* y 1 *KRAS*) (6,78%) y otros 6 otros tipos tumorales (10,17%), incluyendo un quiste dérmico en sacro (*PTPN11*), 2 nevus verrugosos (*PTPN11* y *RAF1*), un mastocitoma solitario cervical (*PTPN11*), un carcinoma epidermoide (*SOS1*) y un nevus sebáceo en cuero cabelludo (*RAF1*).

7 de 9 pacientes con registro, todos ellos con variante patogénica en *PTPN11*, presentaron un hoyuelo sacro (77,78%).

14 de 29 afectados con registro presentaron hernias (48,28%), 11 de 24 por variante patogénica en *PTPN11* (45,83%), 2 de 3 en *SOS1* (66,67%) y el único paciente con registro con variante patogénica en *RAF1*.

La figura 37 muestra algunas de las alteraciones ectodérmicas en NS.



Figura 37. Manifestaciones ectodérmicas en pacientes NS. (a) Paciente NS (*PTPN11*: p.E110A) con pelo ralo y rizado y queratosis facial. (b) Paciente NS (*PTPN11*: p.Q256R) con escaso pelo en cejas. (c) Paciente NS (*PTPN11*: p.N308D) con múltiples nevus. (d) Paciente NS (*SOS1*: p.Y702H) con hemangioma interciliar. (e) Hiperqueratosis plantar en paciente NS (*RAF1*: p.P261H).

4.2.12. Anomalías linfáticas

Las anomalías linfáticas observadas y su distribución por genes se resumen en la tabla 41.

Tabla 41. Anomalías linfáticas y distribución por genes en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RITI</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Anomalías linfáticas	8/28 (28,57%)	0/7	1/2 (50%)	1/3 (33,33%)	0/1	n.r.	0/1	0/1	0/1	10/44 (22,72%)
Linfedema neonatal	4/26 (15,38%)	0/7	0/2	0/3	0/1	n.r.	0/1	0/1	0/1	4/42 (9,52%)
Linfedema persistente o tras periodo neonatal	6/28 (21,43%)	0/7	1/2 (50%)	1/3 (33,33%)	0/1	n.r.	0/1	0/1	0/1	8/44 (18,18%)
Quilotórax congénito	1/27 (3,7%)	0/7	0/2	0/3	0/1	n.r.	0/1	0/1	0/1	1/43 (2,33%)
Linfangioma cervical	1/27 (3,7%)	0/7	0/2	0/3	0/1	n.r.	0/1	0/1	0/1	1/43 (2,33%)

n.r.: no registrado

De los 4 casos de linfedema neonatal, 3 fueron persistentes (Figura 38). El paciente con linfangioma no presentó otras anomalías linfáticas asociadas, mientras que la paciente con el quilotórax congénito presentó además linfedema neonatal.



Figura 38. Manifestaciones linfáticas en NS. (a) Paciente NS (*RITI*: p.G95A) con linfedema en miembros inferiores, más marcado en el derecho. (b) Paciente NS (*RAF1*: p.P261L) con linfedema más leve, también en miembros inferiores afectando a piernas y dorso de pies.

4.2.13. Manifestaciones cardiológicas

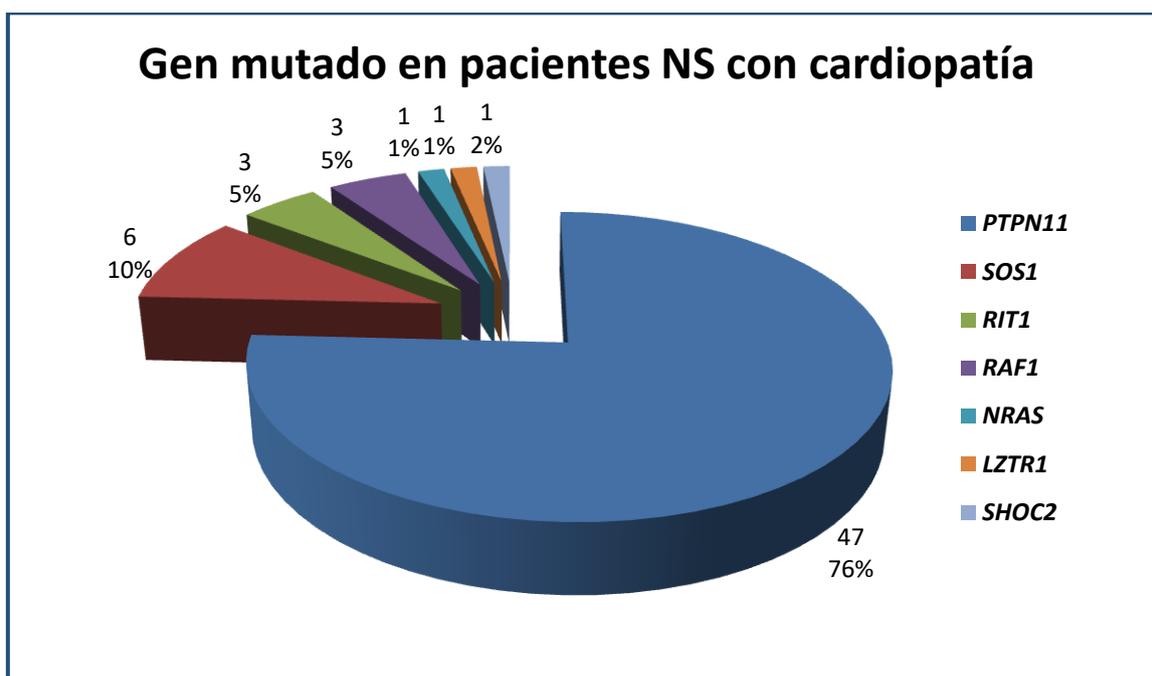
4.2.13.1. Defectos estructurales cardiacos

Los defectos estructurales cardiacos estuvieron presentes en 62 de 82 afectados con registro (75,61%). Su distribución en función del gen mutado se muestra en la figura 39. 20 pacientes tuvieron normalidad cardiológica estructural (24,4%), 14 de 61 con variante patogénica en *PTPN11* (22,95%), 4 de 10 en *SOS1* (40 %) y los únicos afectados con variantes patogénicas en *KRAS* y *CBL*.

La edad media al diagnóstico de los pacientes con cardiopatía estructural (n=51) fue de $2,10 \pm 9,06$ años (R: 0 meses a 61 años). Para la MCH, la edad media al diagnóstico (n=17) fue de $4,09 \pm 14,75$ años (R: 0 meses a 61 años). La edad media de los 20 pacientes que no presentaron anomalías cardiacas se situó en $15,61 \pm 15,65$ años (R: 0,92 a 49 años).

No hubo registro de valoración cardiológica con ecocardiografía en 6 casos (6,82% de la serie), 4 con variante patogénica en *PTPN11* y 2 con variante patogénica en *SOS1*. Todos ellos fueron adultos con edad media $41 \pm 17,57$ años (R: 28 a 71 años) y casos familiares.

Figura 39. Gen mutado en pacientes NS con cardiopatía.



El número medio de defectos cardiacos (n=62) fue de $2,08 \pm 1,12$ (R: 1 a 5).

La distribución de la media de defectos cardiacos por gen causal se muestra en la tabla 42.

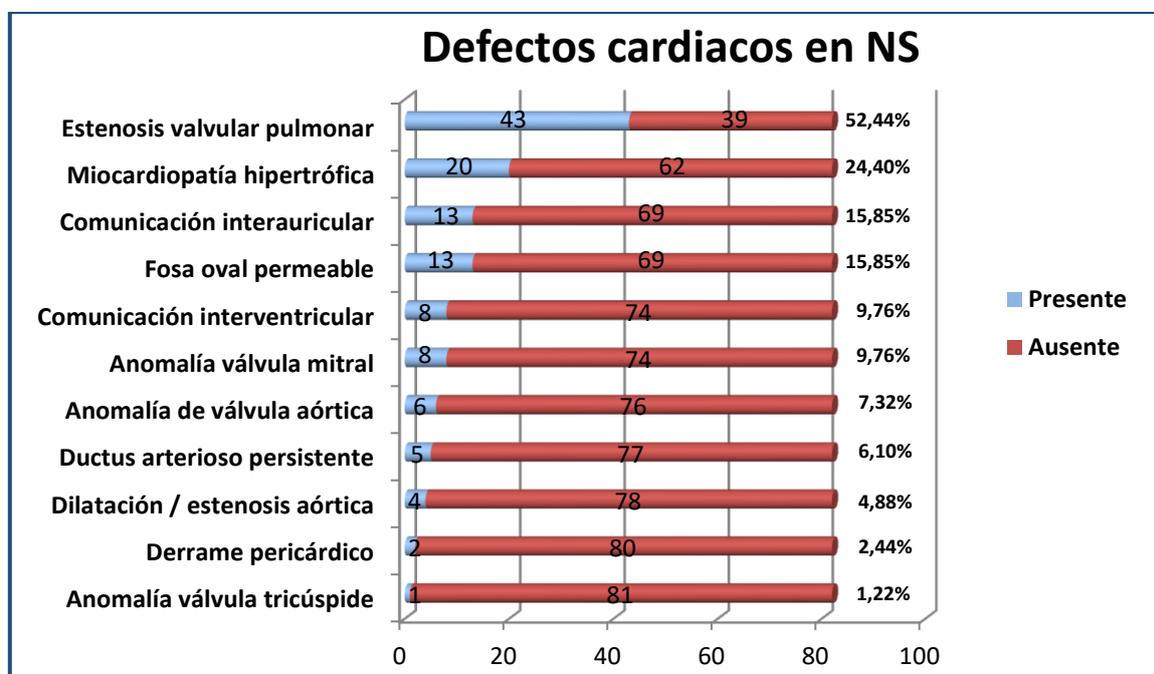
Tabla 42. Distribución del número medio de defectos cardiacos por gen en NS.

Gen (n)	<i>PTPN11</i> (47)	<i>SOS1</i> (6)	<i>RIT1</i> (3)	<i>RAF1</i> (3)	<i>KRAS</i> (1)	<i>NRAS</i> (1)	<i>LZTR1</i> (1)	<i>SHOC2</i> (1)	<i>CBL</i> (1)
Media de defectos cardiacos	$1,89 \pm 0,91$ (R: 1 – 4)	$2,5 \pm 1,52$ (R: 1 – 5)	$3 \pm 1,73$ (R: 2 – 5)	$2,33 \pm 2,30$ (R: 1 – 5)	0	3	4	2	0

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del número medio de defectos cardiacos entre los diferentes genes causales, ya que los IC 95% de la media se solaparon en todos los casos.

Los diferentes tipos de defectos cardiacos identificados se muestran en la figura 40.

Figura 40. Número de pacientes con cada tipo de defecto cardiaco.



Se describieron otras anomalías cardiacas en 5 afectados (6,1%). 2 de ellos, con variante patogénica en *PTPN11*, presentaron sospecha de arco aórtico izquierdo y arteria subclavia derecha aberrante, asociado además a CIA y EVP intervenidas con insuficiencia pulmonar moderada residual y MCH septal no obstructiva, y dilatación de venas pulmonares asociada a insuficiencia valvular mitral y derrame pericárdico leve respectivamente. En una paciente con variante patogénica en *SOS1* se describió vena cava superior izquierda persistente junto con insuficiencia valvular mitral y derrame pericárdico leve. En un paciente con variante patogénica en *RIT1* se describió una dilatación idiopática de arteria pulmonar sin estenosis ni insuficiencia, junto con anomalía de válvula mitral sin necesidad de tratamiento. Finalmente, en el paciente con variante patogénica en *NRAS* se describió pseudocoartación de aorta, estenosis leve del origen de la rama pulmonar izquierda y arco aórtico izquierdo con arteria subclavia izquierda aberrante.

La distribución de las diferentes cardiopatías entre los distintos genes causales para NS se muestra en la tabla 43.

Tabla 43. Distribución de las cardiopatías en los distintos genes causales para NS.

Genes	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
EVP	35/61 (57,38%)	5/10 (50%)	2/3 (66,67%)	0/3	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	43/82 (52,44%)
MCH	13/61 (21,31%)	1/10 (10%)	1/3 (33,33%)	3/3 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	20/82 (24,40%)
CIA	12/61 (19,67%)	0/10	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	13/82 (15,85%)
FOP	10/61 (16,4%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	13/82 (15,85%)
CIV	6/61 (9,84%)	1/10 (10%)	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	8/82 (9,76%)
Anomalía v. mitral	3/61 (4,92%)	1/10 (10%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	8/82 (9,76%)
Anomalía v. aórtica	3/61 (4,92%)	1/3 (33,33%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	6/82 (7,32%)
DAP	3/61 (4,92%)	2/10 (20%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	5/82 (6,10%)
Dilatación / estenosis aórtica	1/61 (1,64%)	0/10	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	4/82 (4,88%)
Derrame pericárdico	0/61	1/10 (10%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	2/82 (2,44%)
Anomalía tricuspídea	1/61 (1,64%)	0/10	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/82 (1,22%)

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; EVP: estenosis valvular pulmonar; FOP: fosa oval permeable; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

En relación al derrame pericárdico, el paciente con variante patogénica en *SOS1* presentaba insuficiencia valvular mitral sin necesidad de tratamiento y vena cava superior izquierda persistente, junto con el derrame pericárdico. Por su parte, el paciente con variante patogénica en *RIT1* presentaba el derrame pericárdico en asociación con EVP, MCH, anomalía de válvula aórtica y mitral, sin precisar tratamiento para ninguna de las alteraciones cardiacas.

Al comparar el porcentaje de pacientes con MCH con variante patogénica en *PTPN11* (21,31%) vs variante patogénica en *SOS1* (10%) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,40$). Tampoco en la comparación de los *PTPN11* (21,31%) vs *RIT1* (33,33%) ($p=0,62$). Sí se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la MCH entre pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* (21,31%) vs *RAF1* (100%) ($p=0,002$).

En relación a la EVP, no hubo diferencias estadísticamente significativas en su porcentaje entre los genes *PTPN11* (57,38%) vs *SOS1* (50%) ($p=0,66$), *PTPN11* (57,38%) vs *RIT1* (66,67%) ($p=0,75$) ni *SOS1* (50%) vs *RIT1* (66,67%) ($p=0,61$).

Sí hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de FOP entre los genes *PTPN11* (16,40%) vs *SOS1* (66,67%) ($p=0,03$) y no entre *PTPN11* (16,40%) y *RIT1* (33,33%) ($p=0,45$).

En cuanto al porcentaje de CIV, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre *PTPN11* (9,84%) y *RAF1* (33,33%) ($p=0,20$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de anomalía mitral entre *PTPN11* (4,92%) y *SOS1* (10%) ($p=0,52$). Sí se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre *PTPN11* (4,92%) y *RIT1* (66,67%) ($p<0,001$) y frente a *RAF1* (33,33%) ($p=0,04$).

También para el porcentaje de anomalías de válvula aórtica hubo diferencias estadísticamente significativas entre *PTPN11* (4,92%) frente a *RIT1* (33,33%) y *RAF1* (33,33%) ($p=0,04$).

No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de DAP entre *PTPN11* (4,92%) y *SOS1* (20%) ($p=0,08$).

En cuanto al porcentaje de dilatación / estenosis aórtica, sí hubo diferencias estadísticamente significativas entre *PTPN11* (1,64%) y *RAF1* (33,33%) ($p=0,002$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de derrame pericárdico entre los genes *SOS1* (10%) y *RIT1* (33,33%) ($p=0,33$).

En cuanto a la distribución de las principales cardiopatías según la variante patogénica en los distintos exones de *PTPN11*, los resultados se muestran en la tabla 44.

Tabla 44. Distribución de las principales cardiopatías en los diferentes exones del gen *PTPN11*.

Exón <i>PTPN11</i>	3	4	7	8	12	13	Total
EVP	14/19 (73,68%)	0/3 (0%)	0/7 (0%)	14/19 (73,68%)	2/3 (66,67%)	5/10 (50%)	35
MCH	5/19 (26,32%)	0/3 (0%)	1/7 (14,28%)	4/19 (21,05%)	1/3 (33,33%)	2/10 (20%)	13
CIA	5/19 (26,32%)	0/3 (0%)	2/7 (28,57%)	4/19 (21,05%)	0/3 (0%)	1/10 (10%)	12
FOP	3/19 (15,80%)	0/3 (0%)	1/7 (14,28%)	4/19 (21,05%)	0/3 (0%)	2/10 (20%)	10
CIV	1/19 (5,26%)	0/3 (0%)	0/7 (0%)	2/19 (10,53%)	1/3 (33,33%)	2/10 (20%)	6

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; EVP: estenosis valvular pulmonar; FOP: fosa oval permeable; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación del porcentaje de EVP entre los exones 3 y 8 vs 12 ($p=0,80$) ni vs 13 ($p=0,20$), ni entre los exones 12 vs 13 ($p=0,61$).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de MCH entre los exones 3 vs 7 ($p=0,51$), vs 8 ($p=0,70$), vs 12 ($p=0,80$), vs 13 ($p=0,70$); 7 vs 8 ($p=0,70$), vs 12 ($p=0,49$), vs 13 ($p=0,76$); 8 vs 12 ($p=0,64$), vs 13 ($p=0,95$); 12 vs 13 ($p=0,63$).

No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de CIA entre los exones 3 vs 7 ($p=0,90$), vs 8 ($p=0,70$), vs 13 ($p=0,30$); 7 vs 8 ($p=0,69$), vs 13 ($p=0,32$); 8 vs 13 ($p=0,45$). Tampoco en

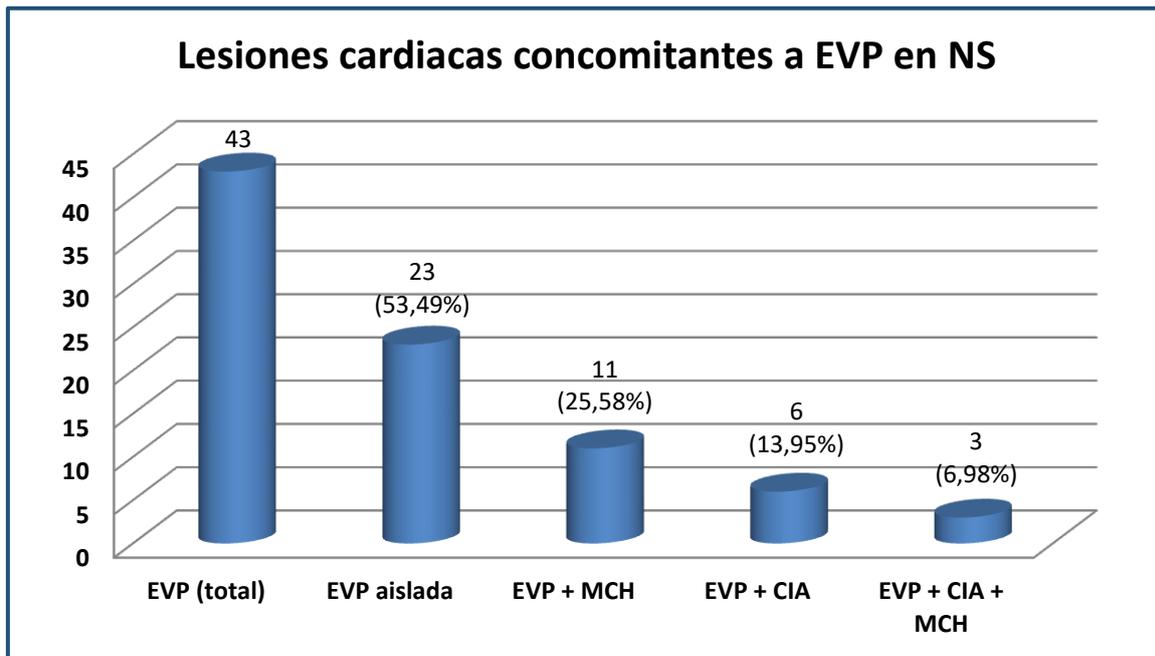
Resultados

el porcentaje de FOP entre los exones 3 vs 7 ($p=0,92$), vs 8 ($p=0,68$), vs 13 (0,67); 7 vs 8 ($p=0,70$), vs 13 ($p=0,76$); 8 vs 13 ($p=0,95$).

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de CIV entre los exones 3 vs 8 ($p=0,55$), vs 12 ($p=0,12$), vs 13 ($p=0,22$); 8 vs 12 ($p=0,28$), vs 13 ($p=0,48$); 12 vs 13 ($p=0,63$).

La existencia de lesiones cardíacas concomitantes en EVP, MCH y CIA, considerando la relación de dichas cardiopatías entre sí, se muestra en las figuras 41, 42 y 43.

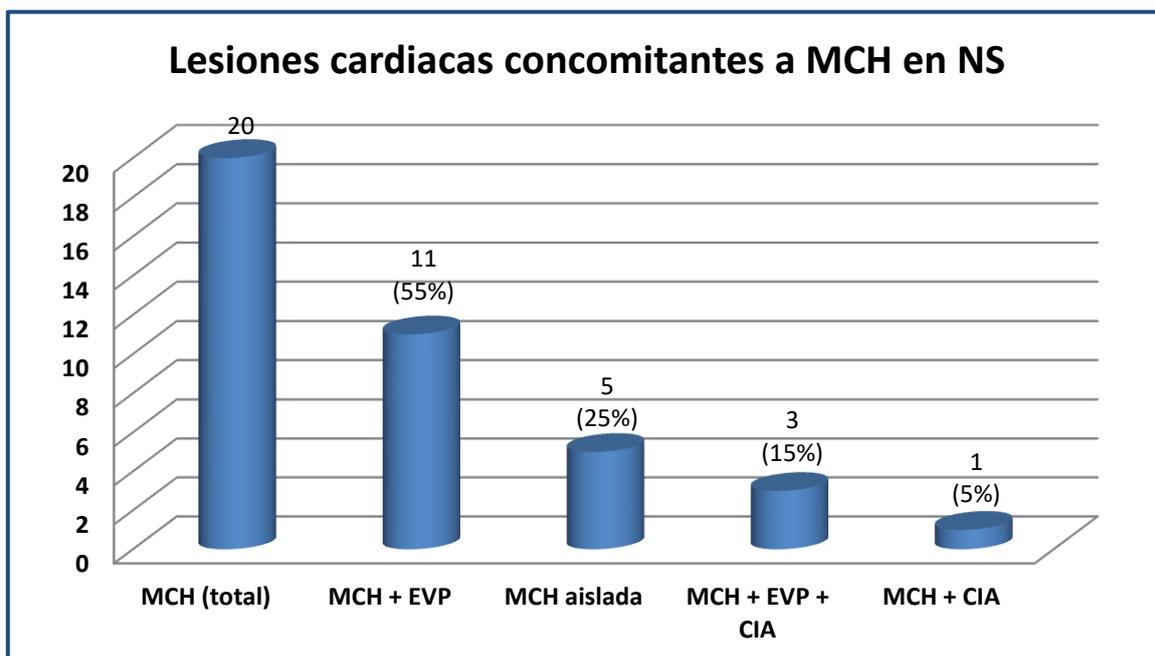
Figura 41. Lesiones cardíacas concomitantes a la EVP en NS.



CIA: comunicación interauricular; EVP: estenosis valvular pulmonar; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

De los 43 casos de EVP, en 9 se asoció con CIA (20,93%) y no lo hizo en 34 (79,07%) ($p<0,001$).

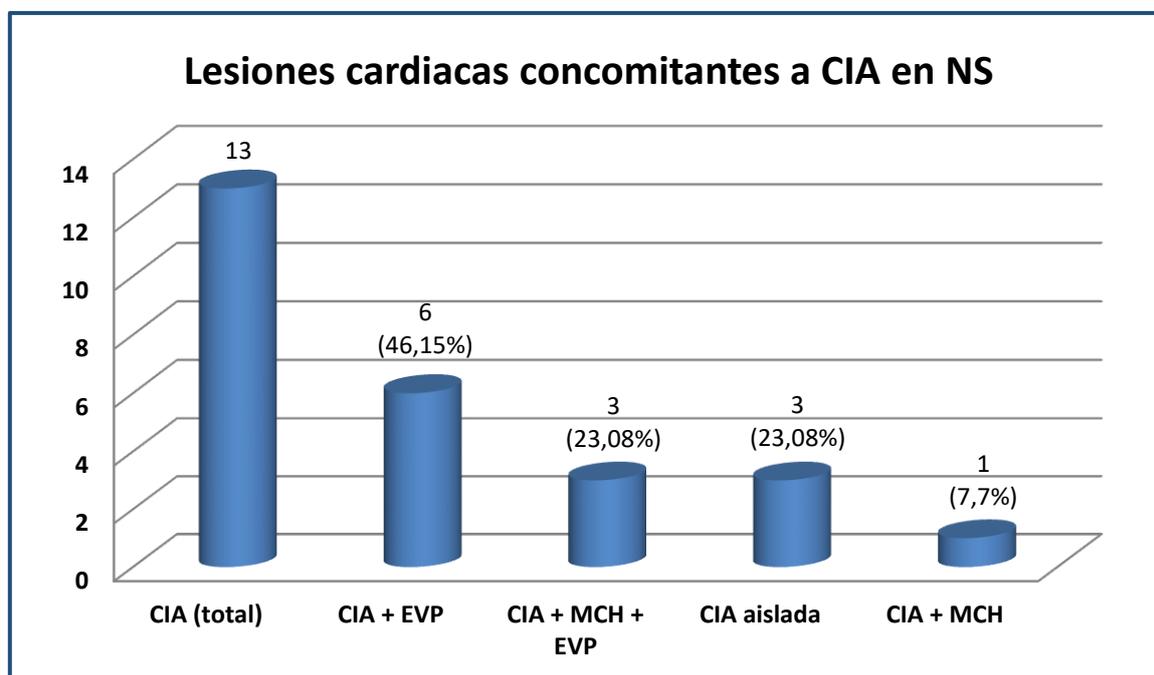
Figura 42. Lesiones cardíacas concomitantes a MCH en NS.



CIA: comunicación interauricular; EVP: estenosis valvular pulmonar; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

La MCH se asoció a EVP en 14 de 20 casos (70%) y no lo hizo en 6 (30%), sin alcanzar significación estadística ($p=0,071$).

Figura 43. Lesiones cardiacas concomitantes a CIA en NS.



CIA: comunicación interauricular; EVP: estenosis valvular pulmonar; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

La CIA se asoció con EVP en 9 de 13 casos (69,23%) y no lo hizo en 4 (30,77%) sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,19$).

En los pacientes con variante patogénica en *PTPN11* y CIA ($n=12$), esta se dio en asociación con EVP en 9 (75%) y no lo hizo en 3 (25%) ($p=0,01$).

La asociación del resto de cardiopatías registradas con EVP se muestra en la tabla 45.

Tabla 45. Asociación de las restantes cardiopatías con EVP en NS.

Anomalía v. aórtica	CIV	FOP	DAP	Anomalía v. mitral	Estenosis / dilatación aórtica
5/6 (83,33%)	6/8 (75%)	9/13 (69,23%)	3/5 (60%)	3/8 (37,5%)	1/4 (25%)

CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; FOP: fosa oval permeable.

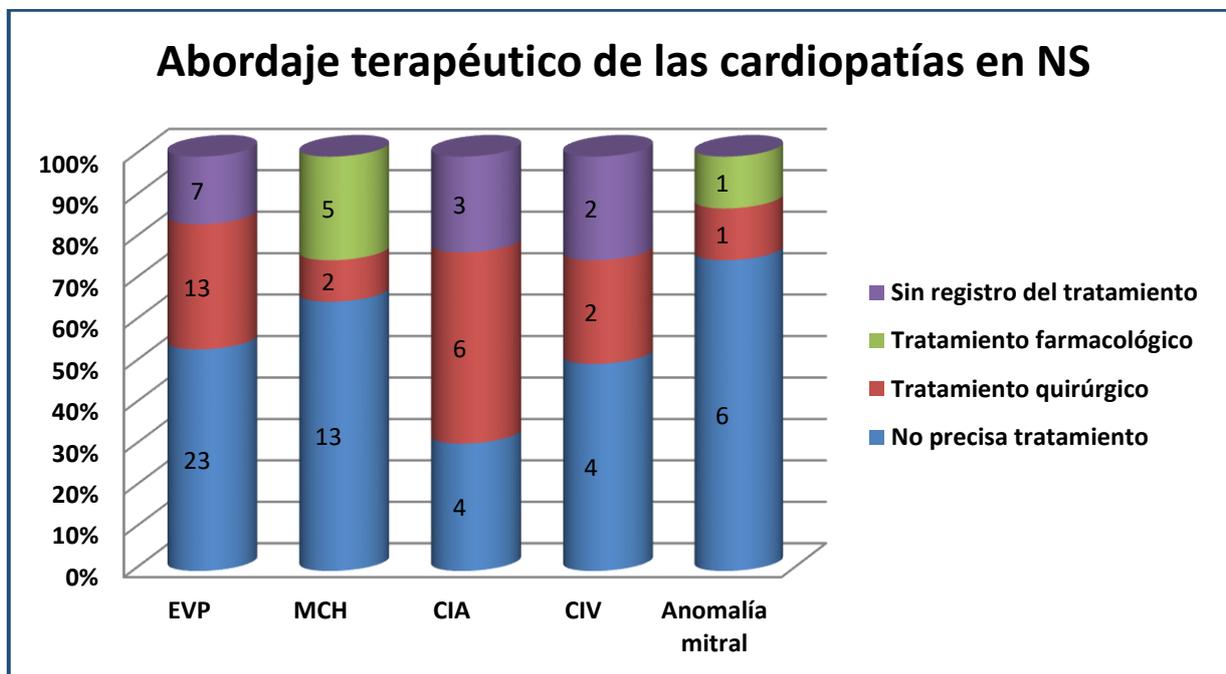
La CIV se asoció con EVP en 6 de 8 casos (75%) y no lo hizo en 2 (25%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,18$). Tampoco se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas para la asociación con EVP de las anomalías de válvula mitral ($p=0,37$), DAP ($p=0,727$), FOP ($p=0,186$), anomalías de válvula aórtica ($p=0,12$) ni estenosis / dilatación aórtica ($p=0,260$).

Resultados

4.2.13.1.1. Abordaje terapéutico

El abordaje terapéutico de las diferentes cardiopatías se muestra en la figura 44.

Figura 44. Abordaje terapéutico de las diferentes cardiopatías en NS.



CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; EVP: estenosis valvular pulmonar; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

El porcentaje de pacientes que ha precisado intervención quirúrgica en cada cardiopatía se muestra en la tabla 46.

Tabla 46. Porcentaje de intervención quirúrgica en las diferentes cardiopatías en NS.

Cardiopatía	EVP	MCH	CIA	CIV	Anomalía mitral	Anomalía tricúspide
Cirugía	13/36 (36,11%)	2/20 (10%)	6/10 (60%)	2/6 (33,33%)	1/8 (12,5%)	0/1

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; EVP: estenosis valvular pulmonar; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cirugía entre la EVP y la MCH ($p=0,03$), así como entre la MCH y la CIA ($p=0,004$), y no las hubo entre la EVP y la CIA ($p=0,17$), la EVP y la anomalía de válvula mitral ($p=0,19$), ni entre la MCH y la CIV ($p=0,16$).

La distribución por genes de los diferentes tipos de tratamiento aplicados en cada cardiopatía se muestra en la tabla 47.

Tabla 47. Tratamiento aplicado en cada cardiopatía y distribución en función el gen mutado.

SIN NECESIDAD DE TRATAMIENTO							
Genes	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	Total
EVP	19/28 (67,86%)	2/5 (40%)	2/2 (100%)	-	0/1	-	23/36 (63,9%)
MCH	8/13 (61,54%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/3 (66,67%)	0/1	1/1 (100%)	13/20 (65%)
CIA	4/9 (44,45%)	-	-	0/1	-	-	4/10 (40%)
CIV	3/4 (75%)	1/1 (100%)	-	0/1	-	-	4/6 (66,67%)
Anomalía mitral	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	0/1	1/1 (100%)	-	6/8 (75%)
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO							
Genes	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	Total
EVP	9/28 (32,14%)	3/5 (60%)	0/2	-	1/1 (100%)	-	13/36 (36,11%)
MCH	1/13 (7,7%)	0/1	0/1	0/3	1/1 (100%)	0/1	2/20 (10%)
CIA	5/9 (55,56 %)	-	-	1/1 (100%)	-	-	6/10 (60%)
CIV	1/4 (25%)	0/1	-	1/1 (100%)	-	-	2/6 (33,33%)
Anomalía mitral	1/3 (33,33%)	0/1	0/2	0/1	0/1	-	1/8 (12,5%)
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO							
Genes	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	Total
EVP	0/28	0/5	0/2	-	0/1	-	0/36
MCH	4/13 (30,78%)	0/1	0/1	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	5/20 (25%)
CIA	0/9	-	-	0/1	-	-	0/10
CIV	0/4	0/1	-	0/1	-	-	0/6
Anomalía mitral	0/3	0/1	0/2	1/1 (100%)	0/1	-	1/8 (12,5%)
SIN REGISTRO DEL TRATAMIENTO							
Genes	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	Total
EVP	7/35 (20%)	0/5	0/2	-	0/1	-	7/43 (16,27%)
MCH	0/13	0/1	0/1	0/3	0/1	0/1	0/20
CIA	3/12 (25%)	-	-	0/1	-	-	3/13 (23,07%)
CIV	2/6 (33,33%)	0/1	-	0/1	-	-	2/8 (25%)
Anomalía mitral	0/3	0/1	0/2	0/1	0/1	-	0/8

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; EVP: estenosis valvular pulmonar; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

Resultados

Considerando como grave o progresiva la MCH en pacientes con variante patogénica en *PTPN11* que precisaron tratamiento farmacológico o quirúrgico (n=5), 1 de los casos fue por variante patogénica en el exón 13, 3 en el exón 3 y 1 en el exón 7. No se testaron asociaciones a nivel estadístico debido al escaso número de casos.

De los 62 pacientes NS con cardiopatía, el curso evolutivo estable o progresivo, así como su distribución por genes causales se muestra en la tabla 48. En 7 afectados con cardiopatía, todos ellos procedentes de Alemania y con variante patogénica en *PTPN11*, no hubo registro sobre el curso evolutivo de la misma.

Tabla 48. Cardiopatías estables y progresivas y su distribución por genes causales en NS.

Genes	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	Total
Cardiopatía estable	35/40 (87,5%)	4/6 (66,67%)	3/3 (100%)	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	44/55 (80%)
Cardiopatía progresiva	5/40 (12,5%)	2/6 (33,33%)	0/3	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	11/55 (20%)

Hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cardiopatía progresiva al comparar *PTPN11* vs *RAF1* ($p=0,01$) y no las hubo en la comparación de *PTPN11* vs *SOS1* ($p=0,19$).

El tiempo medio de seguimiento en los pacientes con cardiopatía por parte de Cardiología (n=52) fue de $10,32 \pm 9,81$ años (R: 0,16 – 40 años). Para las cardiopatías progresivas (n=11) el tiempo medio de seguimiento fue de $12,43 \pm 11,58$ (R: 0,85 – 34 años). Para las formas estables (n=41) el tiempo medio de seguimiento fue de $9,75 \pm 9,36$ (R: 0,16 – 40 años). De los 20 pacientes sin cardiopatía, en 13 se dispuso del tiempo medio de seguimiento por Cardiología, situado en $0,96 \pm 1,36$ años (R: 0 a 4 años).

4.2.13.2. Anomalías electrocardiográficas

Las anomalías ECG se describieron en 35 de 66 afectados con registro (53,03%). En 22 casos no hubo registro ECG (25% de la serie NS), 17 con variante patogénica en *PTPN11*, 2 en *SOS1*, 1 en *RIT1* y *RAF1* respectivamente y la afectada por variante patogénica en *SHOC2*. La distribución de las anomalías ECG en función del gen mutado en NS se muestra en la tabla 49.

Tabla 49. Porcentaje de anomalías ECG en función del gen mutado en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>CBL</i>	Total
Anomalía ECG	25/48 (52,08%)	5/10 (50%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	0/1	0/1	1/1	0/1	35/66 (53,03%)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación del porcentaje de anomalías ECG entre *PTPN11* y *SOS1* ($p=0,90$), *PTPN11* y *RIT1* o *RAF1* ($p=0,18$) ni *SOS1* y *RIT1* o *RAF1* ($p=0,19$).

3 de los 35 pacientes con anomalías ECG no asociaban defecto cardiaco estructural (8,57%), 2 de 25 con variante patogénica en *PTPN11* (8%) y 1 de 5 en *SOS1* (20%).

De 62 pacientes con cardiopatía estructural, en 10 no hubo registro de realización de ECG (16,13%), mientras que en los 20 casos sin cardiopatía estructural, no hubo registro del mismo en 7 (35%).

De los 13 pacientes sin cardiopatía estructural y registro de realización de ECG, este fue normal en 10 casos (76,92%) y alterado en 3 (23,08%). De 52 pacientes con cardiopatía estructural y registro de realización de ECG, 32 presentaron anomalías ECG (61,54%) vs 20 con normalidad ECG (38,46%), con asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cardiopatía estructural y el hallazgo de anomalías ECG ($p=0,027$).

16 de 20 pacientes con MCH tuvieron registro de realización de ECG, con resultado alterado en 14 (87,5%) y normal en 2 (12,5%), con asociación estadísticamente significativa ($p=0,003$).

La tabla 50 muestra la distribución por gen causal para los tipos concretos de anomalías ECG.

Tabla 50. Anomalías ECG específicas en función del gen mutado en NS.

Genes	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>CBL</i>	Total
Taquiarritmia	1/47 (2,13%)	0/10	0/2	0/2	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	2/65 (3,08%)
Defectos de conducción	18/47 (38,3%)	2/10 (20%)	1/2 (50%)	2/2 (100%)	0/1	0/1	0/1	0/1	23/65 (35,38%)
Otras anomalías ECG	14/47 (29,8%)	4/10 (40%)	1/2 (50%)	2/2 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	22/65 (33,85%)

De los 2 casos con taquiarritmia, el paciente con variante patogénica en *PTPN11* no precisó tratamiento, mientras que la paciente con variante patogénica en *LZTR1* requirió tratamiento farmacológico (fibrilación auricular en tratamiento con Acenocumarol y Verapamilo desde los 15 años, taquicardia supraventricular con ablación y BAV primer grado infrahisiano).

De los 23 pacientes con defectos de conducción cardíaca, solo una de ellos, con variante patogénica en *PTPN11*, precisó tratamiento quirúrgico (valvuloplastia pulmonar parcialmente eficaz a los 5 meses, miectomía y cierre de CIA a los 12 meses, con BAV postquirúrgico completo con implante de DDD, siendo éxitus en domicilio a los 6 años por posible sepsis).

Se registró insuficiencia cardíaca en 2 de los 88 pacientes (2,27%), 1 de 65 con variante patogénica en *PTPN11* (1,54%) y otro de 12 con variante patogénica en *SOS1* (8,33%), ambos con tratamiento farmacológico. La paciente con variante patogénica en *PTPN11* tenía 36 años y presentaba CIV y EVP intervenidas a los 18 años con insuficiencia pulmonar severa, dilatación de cavidades derechas, fracción de eyección del ventrículo derecho en el límite bajo y leve hipertrofia apical del VI, en tratamiento con Espironolactona. A nivel ECG presentaba bloqueo incompleto de rama derecha, crecimiento de aurícula derecha y ondas T negativas en precordiales. No acudió a su visita programada en preanestesia en 2016, desconociendo su evolución.

Resultados

El paciente con variante patogénica en *SOS1* presentaba CIV y FOP no intervenidas, MCH sin tratamiento y EVP con valvuloplastia al mes de vida con resultado de insuficiencia. Se había realizado aortopexia por traqueomalacia grave con cierre de DAP. El ECG mostraba signos de hipertrofia ventricular derecha. Se encontraba en tratamiento diurético por obstrucción grave del tracto de salida del VI con insuficiencia cardíaca congestiva, siendo éxitus en contexto de shock séptico a los 14 meses de vida.

4.2.14. Neurodesarrollo

4.2.14.1. Edad en la evaluación del neurodesarrollo

La edad media en el momento de la recogida de datos en relación al neurodesarrollo (n=87) fue de $14,02 \pm 14,92$ años (R: 2 meses a 71 años). La media de edad de los pacientes sin registro en las distintas áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 51.

Tabla 51. Edad media de los pacientes sin registro en las distintas áreas del neurodesarrollo.

	N	Edad media pacientes sin datos al respecto
Déficits en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo	8	$33,32 \pm 24,32$ años (R: 0,5-71 años)
Alteración conductual	30	$13,39 \pm 16,23$ años (R: 0,17-61 años)
DI	26	$6,83 \pm 12,22$ años (R: 0,17-61 años)
Trastorno psiquiátrico	27	$8,80 \pm 11,40$ años (R: 0,17-40 años)

4.2.14.2. Afectación de las distintas áreas del neurodesarrollo

La afectación en las distintas áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 52.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre los déficits en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo y el gen mutado en NS ($p=0,44$). Tampoco entre la DI y el gen causal en NS ($p=0,15$). Para el resto de variables incluidas en la tabla, diferencias en los porcentajes entre los distintos genes causales inferiores al 54% no alcanzaron significación estadística.

Tabla 52. Afectación del neurodesarrollo y distribución por genes causales en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Déficits en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo	40/57 (70,18%)	5/11 (45,45%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	56/79 (70,89%)
Hipotonía	20/29 (68,97%)	3/4 (75%)	1/3 (33,33%)	2/2 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	1/1 (100%)	29/41 (70,73%)
Retraso motor	22/50 (44%)	3/6 (50%)	1/3 (33,33%)	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.a.	1/1 (100%)	29/66 (43,94%)
Sedestación tardía (≥9 meses)	10/30 (33,33%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/3 (33,33%)	n.r.	0/1	n.r.	n.a.	1/1 (100%)	14/39 (35,9%)
Deambulación tardía (≥18 meses)	10/37 (27,03%)	1/3 (33,33%)	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.a.	1/1 (100%)	14/50 (28%)
Retraso en el lenguaje	19/47 (40,43%)	1/10 (10%)	1/3 (33,33%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	25/67 (37,31%)
Dificultades de aprendizaje (escolarizados)	20/42 (47,62%)	1/6 (16,67%)	2/3 (66,67%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	n.a.	1/1 (100%)	29/58 (50%)
Déficits en áreas específicas, atención y/o conducta	20/26 (72,93%)	2/4 (50%)	2/3 (66,67%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	n.r.	n.a.	n.r.	27/38 (71,05%)
Déficit atencional	12/24 (50%)	0/3	1/3 (33,33%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	0/1	n.r.	n.a.	n.r.	15/34 (44,12%)
Discalculia (≥6 años)	5/9 (55,56%)	n.r./n.a.	n.r./n.a.	0/1	1/1 (100%)	n.a.	n.r.	n.a.	n.a.	6/11 (54,55%)
Alteración conductual	15/38 (39,47%)	1/9 (11,11%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	20/57 (35,09%)
Trastorno psiquiátrico	9/43 (20,93%)	2/10 (20%)	1/3 (33,33%)	0/2	n.r.	0/1	0/1	n.a.	0/1	12/61 (19,67%)
DI (>4 años)	14/41 (34,15%)	1/10 (10%)	0/3	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	19/61 (31,15%)
Crisis convulsivas	10/45 (22,22%)	0/11	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	10/67 (14,93%)

n.a.: no aplica; n.r.: no registrado

De los 10 pacientes que presentaron crisis convulsivas, todos ellos por variante patogénica en *PTPN11*, en 1 se trató de crisis benignas transitorias que no precisaron tratamiento (10%), en 2 de una epilepsia resuelta tras un tratamiento transitorio (20%), en 5 de una epilepsia con tratamiento mantenido (50%) y en 2 se describió epilepsia sin especificación de tipo ni tratamiento (20%). En 6 de los pacientes con

Resultados

crisis convulsivas se dispuso de la edad de debut de las mismas, situada en $17 \pm 20,50$ años (R: 0 meses a 52 años).

Se detectaron otras alteraciones a nivel conductual en 14 de 36 afectados con registro (38,89%), 10 de 24 con variante patogénica en *PTPN11* (41,67%), 2 de 4 en *SOSI* (50%), 1 de 3 en *RAF1* (33,33%) y el paciente con variante patogénica en *KRAS*. Entre los pacientes con variante patogénica en *PTPN11* se describieron las siguientes alteraciones: dificultad en la lecto-escritura y desorientación derecha-izquierda (síndrome Gerstmann); dificultad en la lecto-escritura y memoria; hiperquinesia y trastorno del sueño; onicofagia, rinodactilia, dificultades fonológicas, de atención e inquietud motriz con disfunción fronto-parietal; dificultades en la motricidad fina e introducción texturas, baja tolerancia a la frustración y dificultades de pronunciación; hiperquinesia, dislalia y conducta disruptiva; dificultades en la motricidad fina y rigidez mental; 2 casos con dislalia y 1 con dificultades para la comprensión del lenguaje. En los 2 casos con variante patogénica en *SOSI* se describieron dificultades de pronunciación y torpeza motriz junto con enuresis nocturna. La paciente con variante patogénica en *RAF1* presentó una conducta insegura y el paciente con variante patogénica en *KRAS* deterioro cognitivo con semiología prefrontal.

En los 12 pacientes registrados con trastorno psiquiátrico, este consistió en depresión/ansiedad, sin pacientes con autismo, esquizofrenia u otra enfermedad psiquiátrica.

4.2.14.3. Desarrollo motor

La asociación entre el retraso motor y diferentes factores de riesgo potenciales para el mismo se muestra en la tabla 53.

Tabla 53. Retraso motor y potenciales factores de riesgo en NS.

	Retraso motor	Desarrollo motor normal	p
Hipotonía	13/14 (92,86%)	10/21 (47,62%)	0,01
Bajo peso (<-2 DE)	9/29 (31,03%)	9/36 (25%)	0,78
Dificultades de alimentación	20/23 (86,96%)	23/33 (69,70%)	0,20
Cardiopatía estructural	21/29 (72,41%)	29/35 (82,86%)	0,37

El rango de edad en que los pacientes consiguieron la sedestación estable y su distribución por gen mutado en NS se muestra en la tabla 54.

Tabla 54. Rango de edad para sedestación estable y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad > 6 meses).

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
<9 meses	20/30 (66,67%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	2/3 (66,67%)	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	n.a.	0/1	25/39 (64,10%)
9-12 meses	5/30 (16,67%)	0/2	1/2 (50%)	0/3	n.r.	0/1	n.r.	n.a.	0/1	6/39 (15,38%)
13-18 meses	0/30	0/2	0/2	0/3	n.r.	0/1	n.r.	n.a.	1/1 (100%)	1/39 (2,56%)
>18 meses	0/30	0/2	0/2	0/3	n.r.	0/1	n.r.	n.a.	0/1	0/39
Encefalopatía sin sedestación	0/30	1/2 (50%)	0/2	0/3	n.r.	0/1	n.r.	n.a.	0/1	1/39 (2,56%)
Sedestación tardía edad no especificada	5/30 (16,67%)	0/2	0/2	1/3 (33,33%)	n.r.	0/1	n.r.	n.a.	0/1	6/39 (15,38%)
Sedestación tardía global (≥9 meses)	10/30 (33,33%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	1/3 (33,33%)	n.r.	0/1	n.r.	n.a.	1/1 (100%)	14/39 (35,9%)

n.a.: no aplica; n.r.: no registrado

El rango de edad en que los pacientes consiguieron la deambulación autónoma y su distribución por gen causal en NS se muestra en la tabla 55.

Tabla 55. Rango de edad para deambulación autónoma y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad >12 meses).

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
<18 meses	27/37 (72,97%)	2/3 (66,67%)	3/3 (100%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	n.a.	0/1	36/50 (72%)
18-24 meses	7/37 (18,92%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.a.	1/1 (100%)	10/50 (20%)
25-36 meses	1/37 (2,7%)	0/3	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	2/50 (4%)
>36 meses	1/37 (2,7%)	0/3	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	1/50 (2%)
Deambulación tardía edad no especificada	1/37 (2,7%)	0/3	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	1/50 (2%)
Deambulación tardía global (≥18 meses)	10/37 (27,03%)	1/3 (33,33%)	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.a.	1/1 (100%)	14/50 (28%)

n.a.: no aplica

15 pacientes de 31 pacientes con registro recibieron fisioterapia (48,39%), 12 de 24 por variante patogénica en *PTPN11* (50%), 1 de 3 con variante patogénica en *SOS1* (33,33%), el único afectado con registro en *RAF1* y la única afectada por variante patogénica en *CBL*.

Resultados

La DI estuvo presente en 9 de 16 pacientes con retraso motor (56,25%), frente a 5 de 33 pacientes con desarrollo motor normal (15,15%), con asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=0,006$).

4.2.14.4. Afectación del lenguaje

La gravedad de la afectación del lenguaje y su distribución por gen causal en NS se muestra en la tabla 56.

Tabla 56. Gravedad de la afectación de lenguaje y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad >12 meses).

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Apropiado para edad	28/47 (59,57%)	9/10 (90%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	n.a.	0/1	42/67 (62,69%)
Simple para edad	18/47 (38,3%)	1/10 (10%)	1/3 (33,33%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.a.	0/1	23/67 (34,33%)
Ausente o mínimo	1/47 (2,13%)	0/10	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	2/67 (2,99%)
Retraso en el lenguaje global	19/47 (40,43%)	1/10 (10%)	1/3 (33,33%)	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	25/67 (37,31%)

n.a.: no aplica

22 de 32 pacientes con registro recibieron logopedia (68,75%), 15 de 23 con variante patogénica en *PTPN11* (65,22%), 1 de 2 en *SOS1* (50%), 2 de 3 en *RIT1* (66,67%), los únicos 2 con registro en *RAF1* y los únicos afectados por variantes patogénicas en *KRAS* y *CBL*.

3 de 8 pacientes con hipoacusia presentaron retraso del lenguaje (37,5%), frente a 16 de 44 pacientes con audición conservada (36,36%), sin asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=1,00$).

4.2.14.5. Dificultades de aprendizaje y nivel de estudios

La distribución de las necesidades específicas en el aprendizaje en función del gen causal se muestra en la tabla 57.

Tabla 57. Gradación de las dificultades de aprendizaje y distribución por gen causal en NS (en pacientes escolarizados).

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Sin dificultades de aprendizaje	22/42 (52,38%)	5/6 (83,33%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.a.	0/1	29/58 (50%)
Apoyo en grado no especificado	2/42 (4,76%)	0/6	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	2/58 (3,45%)
Apoyo menor	10/42 (23,81%)	1/6 (16,67%)	2/3 (66,67%)	3/3 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	n.a.	0/1	17/58 (29,31%)

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Apoyo significativo	8/42 (19,05%)	0/6	0/3	0/3	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	10/58 (17,24%)
Educación Especial	0/42	0/6	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	0/58
Dificultades de aprendizaje global	20/42 (47,62%)	1/6 (16,67%)	2/3 (66,67%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	n.a.	1/1 (100%)	29/58 (50%)

n.a.: no aplica

En cuanto al nivel de estudios alcanzado (pacientes mayores de 14 años), su distribución por gen causal se muestra en la tabla 58.

Tabla 58. Nivel de estudios y distribución por gen causal en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
No finaliza estudios primarios	0/6	0/4	n.a./n.r.	0/1	1/1 (100%)	n.a.	0/1	n.a.	n.a.	1/13 (7,7%)
Estudios primarios	1/6 (16,67%)	0/4	n.a./n.r.	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	n.a.	n.a.	2/13 (15,38%)
Estudios secundarios	2/6 (33,33%)	1/4 (25%)	n.a./n.r.	0/1	0/1	n.a.	0/1	n.a.	n.a.	3/13 (23,08%)
Formación Profesional	1/6 (16,67%)	3/4 (75%)	n.a./n.r.	0/1	0/1	n.a.	0/1	n.a.	n.a.	4/13 (30,77%)
Estudios universitarios	2/6 (33,33%)	0/4	n.a./n.r.	1/1 (100%)	0/1	n.a.	0/1	n.a.	n.a.	3/13 (23,08%)

n.a.: no aplica; n.r.: no registrado

4.2.14.6. Discapacidad intelectual

La gravedad de la afectación intelectual y su distribución por gen causal se muestra en la tabla 59.

Tabla 59. Gravedad de la DI y distribución por gen causal en NS (en pacientes con edad >4 años).

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Normal	27/41 (65,85%)	9/10 (90%)	3/3 (100%)	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	n.a.	0/1	42/61 (68,85%)
Borderline	6/41 (14,63%)	0/10	0/3	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	7/61 (11,48%)
DI leve	7/41 (17,07%)	0/10	0/3	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.a.	0/1	9/61 (14,75%)
DI moderada	0/41	0/10	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	1/61 (1,64%)
DI grave	0/41	1/10 (10%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	1/61 (1,64%)
DI gravedad no especificada	1/41 (2,44%)	0/10	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.a.	0/1	1/61 (1,64%)
DI global	14/41 (34,15%)	1/10 (10%)	0/3	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.a.	1/1 (100%)	19/61 (31,15%)

n.a.: no aplica

Resultados

En relación a los adultos (edad ≥ 18 años), 16 de 21 con registro presentaron inteligencia dentro de la normalidad (76,19%), frente a 26 de 40 menores de 18 años (65%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,37$).

En 14 pacientes se dispuso del cálculo de coeficiente intelectual (CI) con una media de $87,57 \pm 19,05$ puntos (R: 52 – 113 puntos), incluyendo:

-Capacidad intelectual normal (CI ≥ 90): 4 *PTPN11* (CI 90, 108, 108 y 113), 2 *SOS1* (CI 100 y 110) y 1 *RIT1* (91).

-Psiquismo borderline (CI 70-89): 2 *PTPN11* (CI 72 y 85), 1 *RAF1* (CI 89) y 1 *KRAS* (CI 73).

-DI leve (CI 55-69): 1 *PTPN11* (CI 66) y 1 *RAF1* (CI 69).

-DI moderada (CI 40-54): 1 *PTPN11* (CI 52).

De los 61 casos en que hubo registro en relación a la capacidad intelectual, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos: 10/35 mujeres (28,57%) y 9/26 varones (34,62%) ($p=0,19$).

En cuanto a la distribución de DI en los distintos exones del gen *PTPN11*, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,80$) (Tabla 60).

Tabla 60. Distribución de la DI en los distintos exones del gen *PTPN11* en pacientes NS.

Exones <i>PTPN11</i>	Exón 3	Exón 4	Exón 7	Exón 8	Exón 12	Exón 13
Psiquismo normal	10 (58,82%)	2 (66,67%)	3 (100%)	8 (61,54%)	1 (100%)	3 (75%)
DI	7 (41,18%)	1 (33,33%)	0	5 (38,46%)	0	1 (25%)
Total	17	3	3	13	1	4

11 de 50 pacientes NS (22%) fueron clasificados con fenotipo grave debido a la reunión de rasgos craneofaciales típicos (compatibilidad alta en Face2Gene), presencia de defecto estructural cardiaco, talla baja y deformidad torácica. Se describió DI en 5 de 8 pacientes con fenotipo grave (62,5%) frente a 8 de 32 con fenotipo leve (25%), sin asociación estadísticamente significativa entre las variables ($p=0,07$).

En base a los mismos criterios de gravedad del fenotipo, en relación con el retraso en el desarrollo psicomotor (DPM), este estuvo presente en 8 de 11 afectados con fenotipo grave (72,73%) y 30 de 39 con menor número de manifestaciones clínicas (76,92%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).

La asociación entre DI y diferentes factores de riesgo potenciales para la misma se muestra en la tabla 61.

Tabla 61. Asociación de DI y potenciales factores de riesgo en NS.

	DI	Psiquismo normal	p
Cirugía cardíaca	8/13 (61,54%)	6/27 (22,22%)	0,015
Dificultades de alimentación	11/14 (78,57%)	23/32 (71,88%)	0,63
Microcefalia (PC <-2 DE)	12/17 (70,59%)	9/34 (26,47%)	0,006
Bajo peso (Peso <-2 DE)	9/18 (50%)	5/39 (12,82%)	0,006
Talla baja (Talla <-2 DE)	16/19 (84,21%)	16/41 (39,02%)	0,002
Bajo IMC (<-2 DE)	0/18 (0%)	1/39 (2,56%)	*

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

La asociación entre prematuridad y las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 62.

Tabla 62. Asociación entre prematuridad y áreas del neurodesarrollo en NS.

	Nacimiento pretérmino	Nacimiento término	p
Hipotonía	5/6 (83,33%)	22/32 (68,75%)	0,65
Retraso motor	2/12 (16,67%)	25/50 (50%)	0,05
Retraso del lenguaje	6/13 (46,15%)	17/43 (39,53%)	0,75
Dificultades de aprendizaje	8/11 (72,73%)	19/40 (47,50%)	0,18
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	8/9 (88,89%)	18/27 (66,67%)	0,39
Trastorno conductual	6/11 (54,55%)	13/39 (33,33%)	0,29
DI	4/11 (36,36%)	12/39 (30,77%)	0,73
Crisis convulsivas	1/13 (7,69%)	7/43 (16,28%)	0,67
Trastorno psiquiátrico	1/10 (10%)	5/39 (12,82%)	1,00

La asociación entre enfermedad heredada vs *de novo* y las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 63 (unificando enfermedad *de novo* confirmada y aparente por un lado, y enfermedad heredada confirmada y sospechada por otro).

Tabla 63. Enfermedad heredada vs *de novo* en relación con las diferentes áreas del neurodesarrollo en NS.

	Enfermedad heredada	Enfermedad <i>de novo</i>	p
Hipotonía	8/14 (57,14%)	21/27 (77,78%)	0,28
Retraso motor	6/20 (30%)	23/46 (50%)	0,18
Retraso del lenguaje	7/21 (33,33%)	18/43 (41,86%)	0,59
Dificultades de aprendizaje	6/21 (28,57%)	23/27 (62,16%)	0,03
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	9/12 (75%)	18/26 (69,23%)	1,00
Trastorno conductual	8/19 (42,11%)	12/36 (33,33%)	0,57
DI	6/22 (27,27%)	13/36 (36,11%)	0,57
Crisis convulsivas	4/23 (17,39%)	5/41 (12,20%)	0,71
Trastorno psiquiátrico	6/22 (27,27%)	4/36 (11,11%)	0,16

4.2.14.7. Anomalías de sistema nervioso central

En cuanto a las técnicas de neuroimagen, hubo constancia de su realización en 48 pacientes (54,54% de la serie), consistiendo en ecografía cerebral en 16 (33,33%), TAC en 6 (12,5%) y RM en 26 (54,17%).

No hubo registro en relación a la realización de neuroimagen en 40 afectados: 12 de 29 con hipotonía (41,38%), 13 de 29 con retraso motor (44,83%), 9 de 25 con retraso del lenguaje (36%), 9 de 29 con dificultades de aprendizaje (31,03%), 9 de 27 con déficits en habilidades específicas, atención o conducta (33,33%), 5 de 20 con problemas conductuales (25%), 8 de 19 con DI (42,11%), 2 de 10 con crisis convulsivas (20%), 4 de 12 con trastorno psiquiátrico (33,33%), 1 de 2 con macrocefalia (50%) y 12 de 31 con microcefalia (38,71%).

Las anomalías de SNC identificadas y su distribución por gen causal en NS se muestran en la tabla 64.

Tabla 64. Anomalías de SNC y distribución por gen causal en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAFI</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Anomalías SNC	13/34 (38,24%)	1/4 (25%)	0/2	2/3 (66,67%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	20/48 (41,67%)
Quiste coroideo	4/34 (11,76%)	0/4	0/2	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	5/48 (10,42%)
Ventriculomegalia	2/34 (5,88%)	0/4	0/2	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	0/1	0/1	4/48 (8,33%)

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Aumento de espacio subaracnoideo	1/34 (2,94%)	1/4 (25%)	0/2	0/3	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	3/48 (6,25%)
Hidrocefalia	0/34	0/4	0/2	2/3 (66,67%)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	2/48 (4,17%)
Hipoplasia c. caloso	1/34 (2,94%)	1/4 (25%)	0/2	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	2/48 (4,17%)
Hipoplasia vermis cerebeloso	1/34 (2,94%)	1/4 (25%)	0/2	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	2/48 (4,17%)
Chiari tipo 1	0/34	0/4	0/2	1/3 (33,33%)	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/48 (2,08%)
Atrofia cortical	0/34	1/4 (25%)	0/2	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/48 (2,08%)
Anomalías sustancia blanca	2/34 (5,88%)	0/4	0/2	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	1/1 (100%)	4/48 (8,33%)
Tumores SNC	3/34 (8,82%)	0/4	0/2	0/3	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	3/48 (6,25%)

En las anomalías de SNC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los genes *PTPN11* y *SOS1* ($p=0,60$), ni entre *PTPN11* y *RAF1* ($p=0,34$).

Se registraron 3 tumores de SNC, todos ellos en pacientes con variante patogénica en *PTPN11*, incluyendo un astrocitoma occipital izquierdo diagnosticado a los 30 años y un tumor neuroepitelial disembrionárico de lóbulo temporal derecho con diagnóstico a los 15 años en 2 hermanos (mujer y varón respectivamente) (Figura 45), y un tumor en ventrículo lateral con posibilidad de papiloma de plexo vs endimoma vs neurocitoma vs astrocitoma en un varón de 7 años. Este último caso asociaba un quiste coroideo, mientras que los dos previos no presentaban anomalías estructurales de SNC.



Figura 45. Pacientes NS con tumores de SNC. La figura muestra a una madre y sus dos hijos NS por variante patogénica p.P491S en el gen *PTPN11*. Ambos hermanos desarrollaron tumores de SNC.

Se describieron anomalías de sustancia blanca en 4 afectados. En una de las pacientes con variante patogénica en *PTPN11* las lesiones fueron de origen hipóxico-isquémico por asfixia leve-moderada en contexto de prematuridad, y en la otra fruto de una isquemia crónica por enfermedad de pequeño vaso. El paciente con variante patogénica en *NRAS* presentó mínima afectación de sustancia blanca periventricular occipital y temporal y afectación de globos pálidos. La paciente con variante patogénica en *CBL* presentó

Resultados

signos de gliosis de sustancia blanca periventricular. Ninguno de los 2 últimos tenía antecedente de prematuridad.

En 3 casos (6,25%), todos ellos por variante patogénica en *PTPN11* (8,82%), se describieron otras alteraciones de SNC, incluyendo: edema cerebral neonatal, malformación de Dandy-Walker y hemorragia intraventricular grado II derecha con asimetría ventricular a expensas de ventrículo lateral izquierdo sin hidrocefalia, esta última en paciente con nacimiento en semana 24+5. No se identificó ningún trastorno de migración neuronal.

Las citadas alteraciones de SNC se dieron de forma conjunta en los siguientes pacientes:

-Hipoplasia de cuerpo calloso junto con ventriculomegalia en paciente con variante patogénica en *PTPN11*.

-Hipoplasia de vermis cerebeloso con malformación de Dandy-Walker en paciente con variante patogénica en *PTPN11*.

-En el paciente con variante patogénica en *SOS1* se agruparon la atrofia cortical, el aumento de espacio subaracnoideo, la hipoplasia de cuerpo calloso y de vermis cerebeloso.

-En 1 paciente con variante patogénica en *RAFI* se asociaron la hidrocefalia y la malformación de Chiari tipo 1, mientras que en la otra paciente con variante patogénica en *RAFI* se presentaron conjuntamente la ventriculomegalia con la hidrocefalia.

La asociación entre anomalías del SNC y los diferentes trastornos del neurodesarrollo se muestra en la tabla 65.

Tabla 65. Anomalías de SNC y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NS.

	Anomalías SNC	Neuroimagen normal	p
Hipotonía	7/12 (58,33%)	10/15 (66,67%)	0,71
Retraso motor	8/17 (47,06%)	8/22 (36,36%)	0,53
Retraso del lenguaje	7/13 (53,85%)	9/26 (34,62%)	0,31
Dificultades de aprendizaje	10/16 (62,50%)	10/20 (50%)	0,52
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	8/12 (66,67%)	10/12 (83,33%)	0,64
Trastorno conductual	7/15 (46,67%)	8/21 (38,10%)	0,74
DI	7/14 (50%)	4/22 (18,18%)	0,07
Crisis convulsivas	7/20 (35%)	1/25 (4%)	0,015
Trastorno psiquiátrico	3/14 (21,43%)	5/24 (20,83%)	1,00

	Anomalías SNC	Neuroimagen normal	p
Macrocefalia	1/20 (5%)	0/24 (0%)	*
Microcefalia	9/20 (45%)	10/24 (41,67%)	1,00

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

Por otro lado, el análisis de la asociación de microcefalia con las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 66.

Tabla 66. Microcefalia y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NS.

	Microcefalia	PC normal	p
Hipotonía	12/17 (70,59%)	17/23 (73,91%)	1,00
Retraso motor	14/24 (58,33%)	13/38 (34,21%)	0,07
Retraso del lenguaje	11/23 (47,83%)	13/35 (37,14%)	0,59
Dificultades de aprendizaje	13/20 (65%)	15/31 (48,39%)	0,27
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	11/14 (78,57%)	16/23 (69,57%)	0,71
Trastorno conductual	11/19 (57,89%)	8/32 (25%)	0,035
DI	12/21 (57,14%)	5/30 (16,67%)	0,006
Crisis convulsivas	6/25 (24%)	4/34 (11,76%)	0,30
Trastorno psiquiátrico	3/20 (15%)	5/32 (15,63%)	1,00

4.2.15. Anomalías renales, genitourinarias y anorrectales

Las anomalías nefrourológicas y genitales registradas y su distribución por genes causales en NS se muestran en la tabla 67.

Tabla 67. Anomalías nefrourológicas en NS y distribución por genes causales.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Anomalías renales	10/43 (23,26%)	3/9 (33,33%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	14/62 (22,58%)
Pielectasia	3/43 (6,98%)	1/9 (11,11%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	4/62 (6,45%)
Hidronefrosis	4/43 (5,48%)	1/9 (11,11%)	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	5/62 (8,06%)
RVU	3/43 (6,98%)	0/9	0/3	0/3	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	3/62 (4,84%)
Hipoplasia renal	0/43	0/9	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	1/62 (1,61%)
Otras CAKUT	4/43 (9,3%)	2/9 (22,22%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	7/62 (11,3%)
Anomalías genitales	22/51 (43,18%)	6/9 (66,67%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	0/1	0/1	n.r.	0/1	34/69 (49,28%)
Criptorquidia	17/23 (73,91%)	3/5 (60%)	2/3 (66,67%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	0/1	n.a.	n.a.	n.a.	24/35 (68,58%)
Fimosis	6/17 (35,3%)	2/3 (66,67%)	0/1	0/2	n.r.	0/1	n.a.	n.a.	n.a.	8/24 (33,33%)
Anomalías vulvares	3/28 (10,71%)	0/4	n.a.	n.r.	n.a.	n.a.	0/1	n.r.	0/1	3/34 (8,82%)
Otras anomalías genitales	4/44 (9,09%)	3/8 (37,5%)	1/3 (33,33%)	2/2 (100%)	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	10/61 (16,4%)

CAKUT: anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario; n.a.: no aplica; n.r.: no registrado; RVU: reflujo vesicoureteral.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las anomalías renales entre los genes *PTPN11* (23,26%) y *SOS1* (33,33%) ($p=0,53$), ni *PTPN11* (23,26%) y *RIT1* (33,33%) ($p=0,70$). Tampoco se alcanzaron diferencias significativas para las CAKUT entre los genes *PTPN11* (9,3%) y *SOS1* (22,22%) ($p=0,27$), ni *PTPN11* (9,3%) y *RIT1* (33,33%) ($p=0,20$). No hubo diferencias estadísticamente significativas para las anomalías genitales entre los genes *PTPN11* (43,18%) vs *SOS1* (66,67%) ($p=0,20$), vs *RIT1* (100%) ($p=0,05$), vs *RAF1* (100%) ($p=0,11$).

Entre las anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (CAKUT) se incluyeron 2 casos de doble sistema urinario, 1 de bifidez piélica izquierda, 1 de ureterohidronefrosis unilateral secundaria a un megauréter estenótico, 2 de ectopia renal y 1 de asimetría renal con malrotación del riñón derecho.

Adicionalmente se registraron otras alteraciones renales en 2 pacientes con variante patogénica en *PTPN11*, una de ellas con una glomerulonefritis y la otra con un cólico nefrítico litiásico.

En las anomalías vulvares, una de las afectadas presentaba sinequia vulvar y las otras 2 hipoplasia de labios mayores.

Los 10 casos con otras anomalías genitales, incluyeron: útero dismórfico miomatoso (*PTPN11*), ovario poliquístico (*PTPN11*), hipospadias (*PTPN11*), escroto hipoplásico (*PTPN11*), pólipo uterino (*SOS1*), microcalcificaciones en teste izquierdo (*SOS1*), disfunción eréctil (*SOS1*), hidrocele (*RIT1*), escroto en alforja (*RAF1*) y quiste de epidídimo derecho (*RAF1*).

Se registraron anomalías anorrectales en 4 de 69 casos (5,8%), 3 de 51 por variante patogénica en *PTPN11* (5,88%) y 1 de 9 en *SOS1* (11,11%), todos ellos con ano anterior.

4.2.16. Anomalías oftalmológicas

Las anomalías oftalmológicas registradas y su distribución por genes se recogen en la tabla 68.

Tabla 68. Anomalías oftalmológicas en NS y distribución por genes causales.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Anomalías oculares	35/51 (68,62%)	9/11 (81,82%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	n.r.	1/1 (100%)	53/72 (73,61%)
Defectos de refracción	24/47 (51,06%)	7/11 (63,64%)	2/3 (66,67%)	2/2 (100%)	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	35/67 (52,24%)
Miopía	10/46 (21,74%)	2/10 (20%)	1/3 (33,33%)	0/2	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	13/65 (20%)
Hipermetropía	11/46 (23,91%)	2/10 (20%)	1/3 (33,33%)	2/2 (100%)	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	16/65 (24,62%)
Astigmatismo	16/46 (34,78%)	3/10 (30%)	2/3 (66,67%)	1/2 (50%)	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	22/65 (33,85%)
Ambliopía	4/46 (8,7%)	0/10	0/3	2/3 (66,67%)	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	6/66 (9,09%)
Estrabismo	10/51 (19,61%)	3/11 (27,27%)	1/3 (33,33%)	3/3 (100%)	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1 (100%)	19/73 (26,03%)
Nistagmo	1/49 (2,04%)	0/11	0/3	1/2 (50%)	n.r.	0/1	0/1	0/1	0/1	2/69 (2,9%)
Opacidades	1/46 (2,17%)	1/10 (10%)	0/3	0/2	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	2/65 (3,08%)
Lesión de n. óptico	3/44 (6,82%)	0/10	0/3	0/2	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	3/63 (4,76%)
Anomalías retinianas	3/47 (6,38%)	0/10	0/3	0/2	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	3/66 (4,55%)

n.r.: no registrado

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las anomalías oculares entre los genes *PTPN11* (68,62%) vs *SOS1* (81,82%) ($p=0,38$), vs *RIT1* ni vs *RAF1* (100% para ambos genes) ($p=0,25$).

En relación al estrabismo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre *PTPN11* (19,6%) vs *SOS1* (27,27%) ($p=0,57$) ni vs *RIT1* (33,33%) ($p=0,57$), alcanzando diferencias estadísticamente significativas en la comparación con *RAF1* (100%) ($p=0,002$).

La miopía fue leve o de graduación no especificada en 12 casos (9 *PTPN11*, 2 *SOS1* y 1 *RIT1*) y elevada (8 dioptrías o superior) en 1 solo caso (*PTPN11*).

De los 19 pacientes con estrabismo, el tratamiento no estuvo especificado en 8 (42,11%), se trató de un estrabismo leve o transitorio sin necesidad de tratamiento en 4 (21,05%), precisó terapia oclusiva en 1 (5,26%) y corrección quirúrgica en 6 (31,58%).

De los 2 pacientes con nistagmo, el paciente con variante patogénica en *RAF1* presentó nistagmo leve o transitorio y el paciente con variante patogénica en *PTPN11* un nistagmo permanente.

De las 3 pacientes con lesión de nervio óptico, 1 de las afectadas no tenía defectos de refracción, presentó estrabismo quirúrgico y nistagmo permanente. En otra de las pacientes se describieron drusas bilaterales calcificadas en ambos nervios ópticos, leve asimetría en el tamaño de globos oculares, asimetría de hendiduras palpebrales con ptosis y en el fondo de ojo tortuosidad arterial en polo posterior, levantamiento papilar simétrico congruente con drusas enterradas y mácula con buen reflejo, sin defectos de refracción. En la última afectada hubo aumento de presión intraocular y palidez papilar con excavación de ambos ojos, sin defectos de refracción.

Las anomalías retinianas estuvieron presentes 2 varones y 1 mujer. Uno de los varones presentaba hipermetropía, astigmatismo, cataratas intervenidas en ambos ojos, fondo de ojo con microaneurismas peripapilares y retinopatía leve en ambos ojos atribuida a diabetes mellitus tipo 2. Tanto el segundo varón afectado como la paciente presentaban ambos retinopatía leve atribuida a prematuridad, con nacimiento en semana 30 y 24+5 respectivamente.

Dos pacientes presentaron opacidades, el ya descrito, de 61 años, por variante patogénica en *PTPN11*, con cataratas bilaterales intervenidas, y el paciente fallecido a los 14 meses de vida, con variante patogénica en *SOS1*, con opacidades corneales en ambos ojos.

En 4 pacientes se recogió la presencia de obstrucción del conducto nasolagrimal (4,55% de la serie), 2 por variante patogénica en *PTPN11* (3,07%), 1 en *RIT1* (33,33%) y en el único paciente con variante patogénica en *NRAS*.

Entre otros hallazgos oftalmológicos, se describieron en pacientes aislados con variante patogénica en *PTPN11* las siguientes anomalías: síndrome Horner, anillo hiperpigmentado peripupilar, heterocromía del iris, hipopigmentación en fondo de ojo unilateral inespecífica, exoftalmos, drusas bilaterales calcificadas en ambos nervios ópticos con leve asimetría en el tamaño de globos oculares y asimetría de hendiduras palpebrales con ptosis, junto con fondo de ojo con tortuosidad arterial en polo posterior y levantamiento papilar simétrico congruente con drusas enterradas. En un paciente con variante patogénica en *SOS1* se describió vitritis de ojo izquierdo con desgarro retiniano tratado con laserterapia. Un caso por variante

patogénica en *RAF1* presentó exoftalmos y queratitis por exposición. Por último, un paciente con variante patogénica en *RIT1* presentó úlceras corneales en ojo derecho y queratitis punctata.

La distribución de las anomalías oculares, defectos de refracción y estrabismo en los distintos exones del gen *PTPN11* se muestra en la tabla 69.

Tabla 69. Anomalías oculares, defectos de refracción y estrabismo en exones del gen *PTPN11*.

	Exón 3	Exón 4	Exón 7	Exón 8	Exón 12	Exón 13
Anomalías oculares	9/16 (56,25%)	3/3 (100%)	4/7 (57,14%)	11/15 (73,33%)	1/1 (100%)	7/9 (77,78%)
Defectos de refracción	7/15 (46,67%)	3/3 (100%)	3/6 (50%)	9/14 (64,29%)	0/1	2/8 (25%)
Estrabismo	2/16 (12,5%)	2/3 (66,67%)	0/6	3/16 (18,75%)	0/2	3/8 (37,5%)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de anomalías oculares en los distintos exones del gen *PTPN11* ($p=0,56$).

En cuanto a los defectos de refracción, se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre su porcentaje en los exones 13 y 4 ($p=0,03$).

Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de estrabismo entre los exones 3 y 4 ($p=0,03$).

4.2.17. Audición, área ORL y vía respiratoria

La hipoacusia, así como manifestaciones en el área ORL / vía respiratoria, se recogen con distribución en función del gen causal en la tabla 70.

Tabla 70. Hipoacusia, manifestaciones en área ORL y vía respiratoria según gen causal en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Hipoacusia	8/42 (19,05%)	0/6	0/2	0/2	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	9/56 (16,07%)
Anomalías laríngeas y traqueales	6/26 (23,08%)	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	0/1	n.r.	n.r.	8/33 (24,24%)

n.r.: no registrado

De los 9 pacientes con hipoacusia, el tipo no estuvo especificado en 3 casos (33,33%) por variante patogénica en *PTPN11*. Se trató de una hipoacusia de transmisión en 5 casos (55,56%), 4 por variante patogénica en *PTPN11* y en el paciente con variante patogénica en *NRAS*. Hubo 1 solo caso registrado de sordera neurosensorial (11,11%) en un paciente con variante patogénica en *PTPN11*.

Resultados

De los 8 casos con anomalías laríngeas y traqueales, 4 de ellos presentaron laringomalacia (50%) y 1 traqueomalacia (12,5%). En los casos de laringomalacia, 3 afectados presentaban variante patogénica en *PTPN11* y 1 en *RIT1*. El paciente con traqueomalacia tenía variante patogénica en *SOS1*. Hubo 2 pacientes con laringotraqueomalacia (25%) con variante patogénica en *PTPN11*. Un solo caso cursó con malformación laríngea (12,5%) en un paciente con variante patogénica en *PTPN11*, consistente en hipoplasia laríngea con epiglotis abarquillada con escasa movilidad de aritenoides izquierdo. 7 de los 8 pacientes con anomalías laríngeas y traqueales presentaron asociación con RGE (87,5%), 1 de ellos con necesidad de gastrostomía.

Solo en un paciente por variante patogénica en *PTPN11* se registró la presencia de macroglosia (1,14% de la serie NS). Se registró paladar ojival en 12 pacientes (13,64% de la serie NS), 10 por variante patogénica en *PTPN11*, 1 en *SOS1*, y en la afectada por variante patogénica en *CBL*.

4.2.18. Manifestaciones oncohematológicas

Las manifestaciones oncohematológicas registradas se recogen en la tabla 71.

Tabla 71. Manifestaciones oncohematológicas y su distribución por gen causal en NS.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAF1</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Trastorno hematólogico	23/51 (45,1%)	3/10 (30%)	2/3 (66,67%)	1/3 (33,33%)	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.r.	1/1 (100%)	31/71 (43,66%)
LMMJ	2/51 (3,92%)	0/10	0/3	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	3/71 (4,23%)
Trombocitopenia	5/51 (9,8%)	1/10 (10%)	0/3	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	7/71 (9,86%)
Anemia	18/51 (35,29%)	2/10 (20%)	1/3 (33,33%)	0/3	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	21/71 (29,58%)
Trastorno de coagulación	23/37 (62,16%)	7/7 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	0/1	n.r.	0/1	n.r.	0/1	35/52 (67,31%)
Coagulopatía confirmada	2/37 (5,41%)	1/7 (14,29%)	0/2	1/3 (33,33%)	0/1	n.r.	0/1	n.r.	0/1	4/52 (7,7%)
Facilidad para el sangrado	21/37 (56,76%)	6/7 (85,71%)	2/2 (100%)	2/3 (66,67%)	0/1	n.r.	0/1	n.r.	0/1	31/52 (59,62%)
Hepatomegalia	2/45 (4,45%)	1/10 (10%)	0/3	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	4/65 (6,15%)
Esplenomegalia	2/45 (4,45%)	0/10	0/3	0/3	0/1	1/1 (100%)	0/1	n.r.	0/1	3/65 (4,62%)
Tumores sólidos	7/48 (14,58%)	3/11 (27,27%)	0/2	0/3	0/1	0/1	1/1 (100%)	0/1	0/1	11/69 (15,94%)

LMMJ: leucemia mielomonocítica juvenil; n.r.: no registrado

En las manifestaciones oncohematológicas, solo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de trastornos de coagulación entre *PTPN11* (62,16%) vs *SOS1* (100%) ($p=0,04$).

Dos pacientes, el afectado por variante patogénica en *NRAS* y una paciente con variante patogénica en *PTPN11*, presentaron hepatoesplenomegalia, ambos con diagnóstico de LMMJ. En el paciente restante *PTPN11*, que presentaba exclusivamente esplenomegalia sin hepatomegalia, se concluyó también el diagnóstico de LMMJ. En los 2 pacientes que presentaban exclusivamente hepatomegalia (*PTPN11* y *SOS1*) no se diagnosticó un trastorno hematológico.

De los 4 pacientes con coagulopatía confirmada, tanto los 2 pacientes con variante patogénica en *PTPN11*, como el afectado por variante patogénica en *RAF1*, presentaban alteración de la agregación plaquetaria. La paciente con variante patogénica en *SOS1* tuvo una coagulación alterada en su Centro de Salud, con tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongados.

En los 3 pacientes diagnosticados de LMMJ, 2 con variante patogénica en *PTPN11* con diagnóstico en los primeros meses de vida en uno y a los 2 años de edad en el otro, y el afectado con variante patogénica en *NRAS* a los 12 meses de edad, esta tuvo un curso indolente y regresión espontánea. Un paciente con variante patogénica en *RITI* presentó una reacción leucemoide transitoria resuelta a los 8 meses de vida.

Entre los 5 afectados con variante patogénica en *PTPN11* con trombocitopenia, se registraron 2 casos de trombocitopenia neonatal, otro de trombocitopenia resuelta en el segundo mes de vida, una paciente adulta con trombocitopenia transitoria y una de las afectadas por LMMJ. El paciente con variante patogénica en *SOS1* cursó con trombopenia congénita moderada con normalización espontánea en la primera semana de vida. El afectado con variante patogénica en *NRAS*, con diagnóstico de LMMJ, presentó trombopenia leve normalizada a los 3 años y 9 meses.

En relación a la anemia registrada entre los 18 pacientes *PTPN11*, esta fue ferropénica en 12, 2 de ellos junto con rasgo talasémico. Hubo 1 caso de anemia con necesidad de transfusión en periodo neonatal, 2 casos de anemia multifactorial, 1 de ellos progresivo con necesidad de transfusión en el segundo mes de vida, y otros 3 de anemia de tipo no especificado. El paciente con variante patogénica en *RITI* presentó asimismo anemia ferropénica. Entre los 2 pacientes con variante patogénica en *SOS1*, 1 presentó anemia ferropénica y el otro una anemia megaloblástica o perniciosa, con buena respuesta a vitamina B12, en seguimiento por Hematología.

Entre otros trastornos hematológicos se registraron 3 casos con poliglobulia resuelta en periodo neonatal, 2 en pacientes *PTPN11* y otro en la única paciente con variante patogénica en *CBL*, así como 1 caso con gammapatía monoclonal de significado incierto en un paciente con variante patogénica en *PTPN11*.

De los 11 afectados con tumores sólidos, en los 7 con variante patogénica en *PTPN11* se incluyeron los siguientes: un tumor neuroepitelial disembrionárico en lóbulo temporal derecho, un astrocitoma occipital izquierdo, un quiste epidermoide en bazo, 2 casos con nódulos mamarios bilaterales, un caso con tumor intestinal y lesión mamaria benigna y un caso con quiste epidérmico periorbitario y quiste ovárico izquierdo. En los 3 afectados por variante patogénica en *SOS1* se describieron lipomas en tórax, lipomas abdominales y en brazo, y una tumoración peritrocantérea intervenida sin disponibilidad de resultado de Anatomía Patológica respectivamente. Por último, la paciente con variante patogénica en *LZTR1* presentó hiperplasia nodular focal hepática.

Resultados

4.2.19. Infecciones y autoinmunidad

Los datos en relación a infecciones y autoinmunidad se muestran en la tabla 72.

Tabla 72. Infecciones y autoinmunidad en NS y distribución por genes causales.

	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>RIT1</i>	<i>RAFI</i>	<i>KRAS</i>	<i>NRAS</i>	<i>LZTR1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>CBL</i>	Total
Infecciones recurrentes	18/31 (58,06%)	3/5 (60%)	3/3 (100%)	0/3	0/1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	n.r.	0/1	26/46 (56,52%)
Fenómenos autoinmunes	2/37 (5,41%)	0/9	0/2	0/2	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	2/54 (3,7%)
Anomalías tiroideas	3/41 (7,32%)	0/7	1/3 (33,33%)	0/2	0/1	0/1	0/1	n.r.	0/1	4/57 (7,02%)

n.r.: no registrado

No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de infecciones recurrentes entre los genes *PTPN11* vs *SOS1* ($p=0,94$) ni vs *RIT1* ($p=0,15$).

En los pacientes con infecciones recurrentes no hubo ningún caso de inmunodeficiencia confirmada.

En los 2 afectados con fenómenos de tipo autoinmune, 1 de ellos presentó Raynaud y el otro síndrome Sweet con dermatosis neutrofílica y glomerulonefritis.

En los pacientes con anomalías en las hormonas tiroideas, todos presentaron hipotiroidismo, en 1 caso tras tiroiditis con hipertiroidismo.

4.3. SÍNDROME NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN (NFNS)

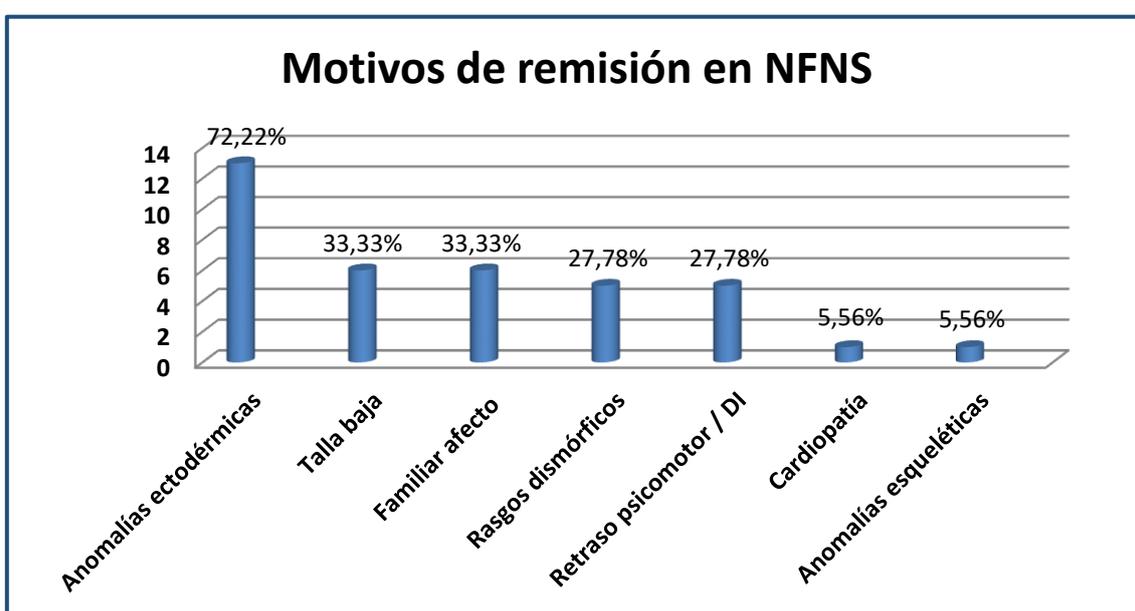
4.3.1. Descripción de la serie: edad de remisión y sexo

Se registraron un total de 18 pacientes afectados de NFNS (13,24% de la serie postnatal), incluyendo 10 mujeres (55,56%) y 8 varones (44,44%), todos ellos con variantes patogénicas en el gen *NF1*. La edad media en el momento de su remisión a Genética Médica (n=18) fue de $10,17 \pm 13,10$ años (R: 1 mes a 37 años). El 77,78% de la serie tenía una edad igual o inferior a 12 años (n=14).

4.3.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

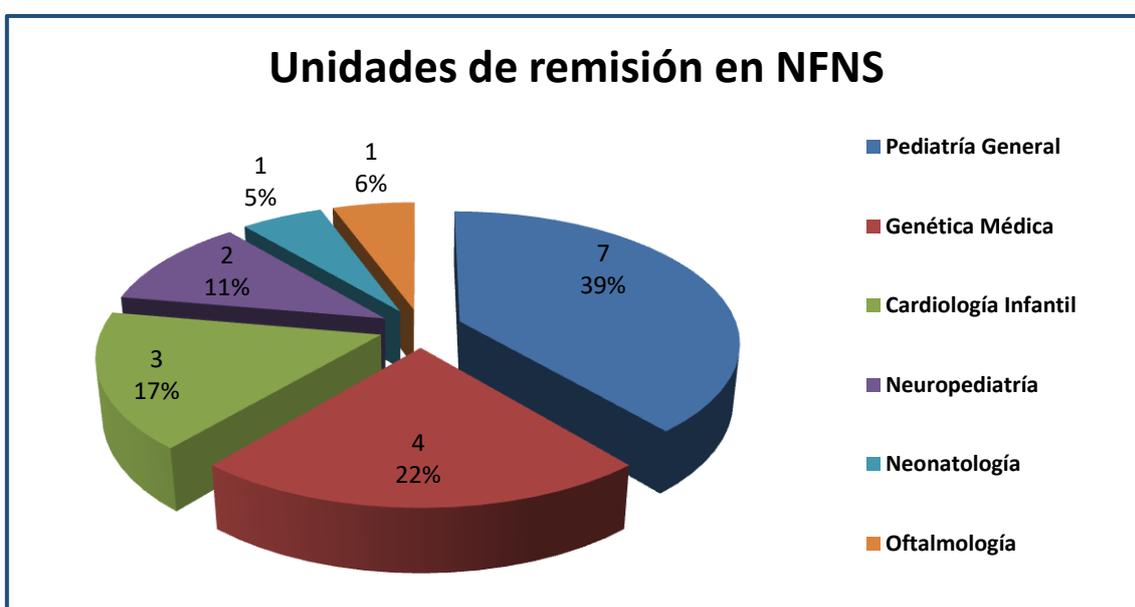
Los motivos de remisión (n=18), pudiendo ser varios para cada paciente, se muestran en la figura 46.

Figura 46. Motivos de remisión en NFNS.



Las unidades de remisión (n=18) se muestran en la figura 47.

Figura 47. Unidades de remisión en NFNS.



Resultados

4.3.3. Base genética

En 13 de los 18 pacientes (72,2%) el diagnóstico se confirmó molecularmente mediante secuenciación Sanger, en 3 por panel de NGS (16,67%), en 1 por secuenciación exómica (5,56%) y en otro por MLPA (deleción completa del gen) (5,56%). Las variantes patogénicas identificadas en el gen *NFI* se muestran en la tabla 73.

Tabla 73. Variantes patogénicas en el gen *NFI* en los pacientes NFNS.

NM_000267.3					
Gen	Exón / Intrón	Nucleótido	Aminoácido	Nº pacientes	Referencia
<i>NFI</i>	14	c.1541_1542del	p.Q514Rfs*43	1	Robinson et al.: Hum Mutat 1996; 7(1):85-8
	16	c.1780del	p.T594Qfs*11	2	Patogénico HGMD (CD072447)
	17	c.1885G>A	p.G629R	1	Sabbagh et al.: Hum Mutat 2013; 34(11):1510-8
	21	c.2618delG	p.R873Lfs*5	1	n.r.
	intrón 33	c.4368-178A>T	p.R1456ins12aa	2	n.r.
	26	c.3437T>G	p.V1146G	3	n.r.
	28	c.3827G>A	p.R1267Q	1	Fahsold et al.: Am J Hum Genet 2000; 66(3):790-818
	32	c.4286C>A	p.A1429D	1	n.r.
	36	c.4662-1G>C	p.H1555Yfs*10	1	n.r.
	37	c.5224C>T	p.Q1742*	1	Han et al.: Hum Genet 2001; 109(5):487-97
	38	c.5426G>C	p.R1809P	1	Santoro et al.: Eur J Hum Genet 2015; 23(11):1460-1
	39	c.5605G>C	p-G1869R	2	Patogénico HGMD (CM143444)
	Whole gene	(c.1-?_8457+?)		1	Summerer et al.: Hum Genet 2018; 137(6-7):511-520

n.r.: no registrado

9 de los pacientes pertenecieron a 4 familias, 3 de ellas con 2 miembros incluidos en la serie y otra con 3. El patrón de herencia se recoge en la tabla 74.

Tabla 74. Patrón de herencia en NFNS.

	Total	Porcentaje
<i>De novo</i>	8/17	47,06%
Aparentemente <i>de novo</i>	1/17	5,88%
Origen materno	5/17	29,41%
Origen paterno	0/17	0%
Aparentemente materno	1/17	5,88%
Aparentemente paterno	2/17	11,76%

El número total de afectados con enfermedad *de novo* y aparentemente *de novo* ascendió a 9 (52,94%). El número de afectados con enfermedad de origen materno confirmado y aparentemente materno fue de 6 (35,29%). En otros 2 pacientes el origen fue aparentemente paterno en base a las manifestaciones clínicas, pero sin posibilidad de confirmación molecular (11,76%).

4.3.4. Datos referentes a los progenitores

La edad media de los progenitores al nacimiento de los afectados fue de $32,19 \pm 6,44$ años para las madres (R: 22 a 42 años) (n=16) y de $36,63 \pm 9,46$ años para los padres (R: 23 a 64 años) (n=16).

Al distinguir entre progenitores sanos (enfermedad *de novo* confirmada y aparente en el probando) y afectos (enfermedad heredada confirmada y sospechada en el probando), la edad media en el momento del nacimiento de los afectados se muestra en la tabla 75.

Tabla 75. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo en NFNS.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	8	$41,13 \pm 10,37$ años P _{50%} 38,5 años	8	$32,12 \pm 6,17$ años P _{50%} 33 años
Madre	8	$34,88 \pm 5,84$ años P _{50%} 36,5 años	8	$29,5 \pm 6,19$ años P _{50%} 28,5 años

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la media de edad de las madres sanas al nacimiento de los afectados y las enfermas ($p=0,095$), ni de los padres sanos y enfermos ($p=0,06$).

La talla media de los progenitores fue de $155,19 \pm 8,44$ cm para las madres (R: 145 a 165 cm) (n=9) y de $168,33 \pm 7,97$ cm para los padres (R: 160 a 184 cm) (n=9). La distinción para la talla entre afectos y sanos se muestra en la tabla 76.

Tabla 76. Talla media de los progenitores afectos y sanos por sexo en NFNS.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	4	$169,25 \pm 4,79$ (R: 165-176 cm)	5	$167,6 \pm 10,41$ cm (R: 160-184 cm)
Madre	4	$157,25 \pm 7,81$ cm (R: 146,5-165 cm)	5	$153,54 \pm 9,44$ cm (R: 145-165 cm)

La talla diana media de los afectados (n=9) se situó en $162,48 \pm 10,88$ cm (R: 146,5 a 181 cm). En desviaciones estándar, la talla diana media se situó en $-1,46 \pm 1,24$ DE (R: -2,95 a 0,55 DE). La talla media diana por sexo y en función de enfermedad heredada vs *de novo* se muestra en la tabla 77.

Tabla 77. Talla media diana de los afectados por sexo y enfermedad heredada vs *de novo* en NFNS.

	N	Enfermedad heredada	N	Enfermedad <i>de novo</i>
Varones	3	$171,33 \pm 10,91$ cm P _{50%} 173,5 cm	2	$165,5 \pm 2,82$ cm P _{50%} 165,5 cm
Mujeres	2	$147,65 \text{ cm} \pm 1,63$ P _{50%} 147,65 cm	2	$161 \pm 0,70$ cm P _{50%} 161 cm

Resultados

Se pudo calcular la talla ajustada a la talla media parental en 9 casos, 5 de ellos con enfermedad heredada (55,56%) y 4 con enfermedad *de novo* (44,44%). Esta determinación se situó dentro de la normalidad (± 1 DE) en 7 casos (77,78%), 4 de 5 con enfermedad heredada (80%) y 3 de 4 *de novo* (75%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=1,00$).

4.3.5. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento y periodo neonatal

A nivel prenatal, solo en 1 caso de 14 hubo detección de CIR (7,14%), sin identificar otras anomalías prenatales en ningún otro afectado.

La EG media al nacimiento ($n=14$) fue de $38,57 \pm 2,06$ semanas con $P_{50\%}$ 39 semanas. En relación al sexo, se situó en $38,83 \pm 0,98$ semanas con $P_{50\%}$ 38,5 semanas para las mujeres ($n=6$) y en $38,38 \pm 2,67$ semanas con $P_{50\%}$ 39,5 semanas para los varones ($n=8$). El nacimiento fue prematuro en 2 varones (14,29%) con EG de 33 y 36 semanas respectivamente.

La vía de parto estuvo recogida en 9 casos, siendo el nacimiento mediante cesárea en 4 (44,44%), eutócico en 3 (33,33%) y con vacuoextracción en 2 (22,22%).

En relación a la necesidad de reanimación, estuvo recogida en 13 casos, sin ser precisa en ninguno de ellos.

En cuanto a la somatometría al nacimiento, la media de las variables antropométricas peso, talla y PC se muestra en la tabla 78.

Tabla 78. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en NFNS.

	N	Peso medio (g y DE)	N	Talla media (cm y DE)	N	PC medio (cm y DE)
Varones	8	$2888,12 \pm 401,92$ g	6	$47,66 \pm 2,73$ cm	6	$33,83 \pm 0,75$ cm
		$P_{50\%}$ 3025 g		$P_{50\%}$ 47,5 cm		$P_{50\%}$ 34 cm
		$-0,43 \pm 1,07$ DE		$-0,52 \pm 1,77$ DE		$0,105 \pm 1,04$ DE
		$P_{50\%}$ -0,615 DE		$P_{50\%}$ -0,07 DE		$P_{50\%}$ 0,18 DE
Mujeres	6	$3038,33 \pm 496,94$ g	6	$48,17 \pm 3,43$ cm	4	$34,37 \pm 1,38$ cm
		$P_{50\%}$ 3142,5 g		$P_{50\%}$ 49 cm		$P_{50\%}$ 34,25 cm
		$-0,25 \pm 1,42$ DE		$-0,65 \pm 2,20$ DE		$-0,46 \pm 0,65$ DE
		$P_{50\%}$ 0,025 DE		$P_{50\%}$ -0,15 DE		$P_{50\%}$ -0,485 DE

2 de 14 afectados, mujer y varón, distintos a los nacidos prematuros, presentaron bajo peso al nacimiento (14,29%), siendo en la mujer de detección prenatal. La paciente con bajo peso al nacimiento presentaba adicionalmente talla baja y no había registro en relación al PC. Ningún paciente presentó peso elevado al nacimiento. 3 de 12 casos (25%), 2 varones y 1 mujer, presentaron talla baja al nacimiento. No hubo ningún paciente con macro ni microcefalia al nacimiento.

La comparativa entre los porcentajes de algunas de las manifestaciones mencionadas entre NFNS y NS se muestra en la tabla 79.

Tabla 79. Comparativa de datos relativos al nacimiento y periodo neonatal entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	p
Prematuridad	2/14 (14,29%)	15/74 (20,27%)	0,60
Parto eutócico	3/9 (33,33%)	27/54 (50%)	0,35
Cesárea	4/9 (44,44%)	18/54 (33,33%)	0,52
Bajo peso al nacimiento	2/14 (14,29%)	3/72 (4,17%)	0,14
Talla baja al nacimiento	3/12 (25%)	5/59 (8,47%)	0,09

4.3.6. Dificultades de alimentación

5 de 14 pacientes con registro pacientes presentaron dificultades de alimentación (35,71%). 4 casos se reportaron con escaso apetito (28,57%), 2 requirieron alimentación por SNG (14,29%), 5 padecieron RGE (35,71%) y en un caso fue necesaria gastrostomía (7,14%). Hubo menor porcentaje de dificultades de alimentación en NFNS (35,71%) que en NS (73,44%) (**p=0,006**).

4.3.7. Antropometría, crecimiento y desarrollo.

La edad media en el momento de la valoración con antropometría de los pacientes en consulta fue de $16,03 \pm 15,34$ años (R: 0,33 a 37 años) para las mujeres (n=10) y de $5,58 \pm 3,74$ años (R: 1,5 a 10,25 años) para los varones (n=8). La media de las variables antropométricas por sexo en NFNS en su valoración en consulta se muestra en la tabla 80.

Tabla 80. Medias de variables antropométricas por sexo en NFNS en su valoración en consulta.

	N	Edad media (años)	N	Talla media (DE)	N	Peso medio (DE)	N	IMC medio (DE)	N	PC medio (DE)
Varones	8	$5,58 \pm 3,74$ (R: 1,5 - 10,25)	8	$-1,64 \pm 0,94$ (R: -2,99 - -0,53)	8	$-0,90 \pm 0,88$ (R: -2,5 - -0,16)	8	$-0,22 \pm 0,72$ (R: -1,19 - 1,02)	8	$0,25 \pm 0,81$ (R: -0,76 - 1,4)
Mujeres	10	$16,03 \pm 15,34$ (R: 0,33 - 37)	10	$-1,48 \pm 1,18$ (R: -3,09 - 0,15)	9	$-1,17 \pm 0,74$ (R: -2,45 - -0,2)	9	$-0,58 \pm 1,36$ (R: -2,82 - 1,58)	8	$-0,08 \pm 1,12$ (R: -1,77 - 1,65)

7 de 18 pacientes, 3 varones y 4 mujeres, presentaron talla baja (<-2 DE) (38,89%). Solo en el caso de un varón fue de inicio prenatal.

En cuanto a la talla en percentiles en gráficas específicas para NS, su distribución por sexo se muestra en la tabla 81.

Resultados

Tabla 81. Distribución de la talla por sexo en percentiles para NS en pacientes NFNS.

Percentil gráficas NS	<p3	%	p11-25	%	p26-50	%	p51-75	%	p76-90	%
M (n=8)	-	-	3	37,5	2	25	3	37,5	-	-
F (n=10)	2	20	2	20	2	20	2	20	2	20
Total (n=18)	2	11,1	5	27,8	4	22,2	5	27,8	2	11,1

3 de 17 pacientes, 2 mujeres y 1 varón, presentaron bajo peso (<-2 DE) (17,64%). De estos, el varón y una mujer presentaban además talla baja. En ninguno de los casos el bajo peso fue de inicio prenatal.

El IMC fue inferior a <-2 DE en una sola paciente de 17 (5,88%).

En relación al PC, no hubo micro ni macrocefalia en 16 pacientes.

La talla media de los pacientes adultos (≥ 18 años) fue de $156,17 \pm 8,67$ cm con $P_{50\%}$ 156,35 cm para las mujeres (n=4), sin varones adultos en esta categoría clínica.

2 de 17 pacientes (11,76%), varón y mujer, recibieron tratamiento con GH. En ambos casos se trataba de talla baja de inicio prenatal. En el caso de la niña la enfermedad fue de origen materno, siendo *de novo* en el niño. Sus características clínicas se muestran en la tabla 82.

Tabla 82. Características de los pacientes NFNS tratados con GH.

Sexo	Determinación GH	Edad inicio tratamiento	Talla inicio tratamiento	Tipo de tratamiento	Dosis de inicio (mg/kg/día)	Dosis final (mg/kg/día)	Edad fin tratamiento	Talla alcanzada	Talla diana
Varón	Normal	5,25 años	-3,6 DE	Saizén®	0,028	0,040	15 años	-1,33 DE	-2,22 DE
Mujer	GH bionactiva	7,83 años	-3,11 DE	Norditropin®	0,022	0,035	15,9 años	-2,65 DE	-2,55 DE

2 mujeres de 5 pacientes con registro presentaron retraso puberal significativo (>2 años) (40%). En 4 afectados con registro no hubo problemas de fertilidad. Se registró 1 de 4 pacientes con antecedente de un aborto (25%).

La comparación de porcentajes de las manifestaciones anteriormente citadas entre NFNS y NS se muestra en la tabla 83.

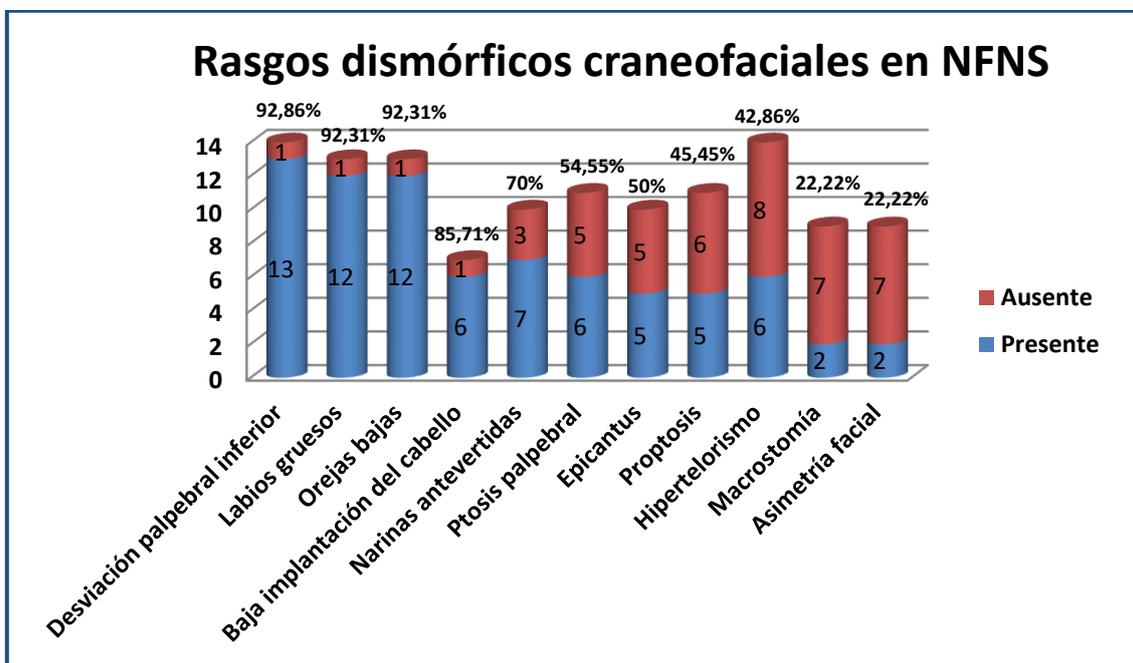
Tabla 83. Comparación de crecimiento y desarrollo entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	p
Talla baja en la valoración en consulta	7/18 (38,89%)	46/87 (52,87%)	0,28
Bajo peso en la valoración en consulta	3/17 (17,64%)	17/84 (20,23%)	0,81
Talla pacientes adultas	$156,17 \pm 8,67$ cm $P_{50\%}$ 156,35 cm n=4	$152,90 \pm 7,36$ cm $P_{50\%}$ 152 cm n=16	0,45
Retraso puberal	2/5 (40%)	6/20 (30%)	0,67

4.3.8 Rasgos dismórficos craneofaciales

Las diferentes características craneofaciales registradas se muestran en la figura 48.

Figura 48. Rasgos dismórficos craneofaciales en NFNS.



En relación a la ptoxis palpebral (n=11), en 4 pacientes fue leve, sin necesidad de tratamiento (36,36%), mientras que 2 afectados precisaron corrección quirúrgica (18,18%).

El análisis de las fotografías clínicas utilizando el programa de reconocimiento facial Face2Gene (n=9) clasificó a los pacientes en relación a NS como atípicos (compatibilidad baja con NS en Face2Gene) en 2 casos (22,22%), sugestivos (compatibilidad media con NS en Face2Gene) en 3 casos (33,33%) y típicos (compatibilidad alta con NS en Face2 Gene) en 4 casos (44,44%) (Figura 49). Face2Gene no identificó de forma específica el fenotipo NFNS.

En la comparación de los porcentajes de pacientes atípicos, sugestivos o típicos entre NS y NFNS no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (p=0,51, 0,80 y 0,48 respectivamente).

6 de los 9 pacientes (66,67%) en los que se dispuso de fotografías reunieron criterios diagnósticos de van der Burgt (88), los 4 con rasgos craneofaciales típicos, así como 1 de los 3 con facies sugestiva (33,33%) y 1 de 2 casos con facies atípica (50%). Esta comparación se muestra en la tabla 84.

Tabla 84. Reunión de criterios de van der Burgt en función de la clasificación facial en Face2Gene en NFNS.

Cara típica	NFNS	
	Sugestiva	Atípica
van der Burgt 4/4 (100%)	van der Burgt 1/3 (33,33%)	van der Burgt 1/2 (50%)
Típico vs sugestivo (p 0,05) / Típico vs atípico (p 0,12)		

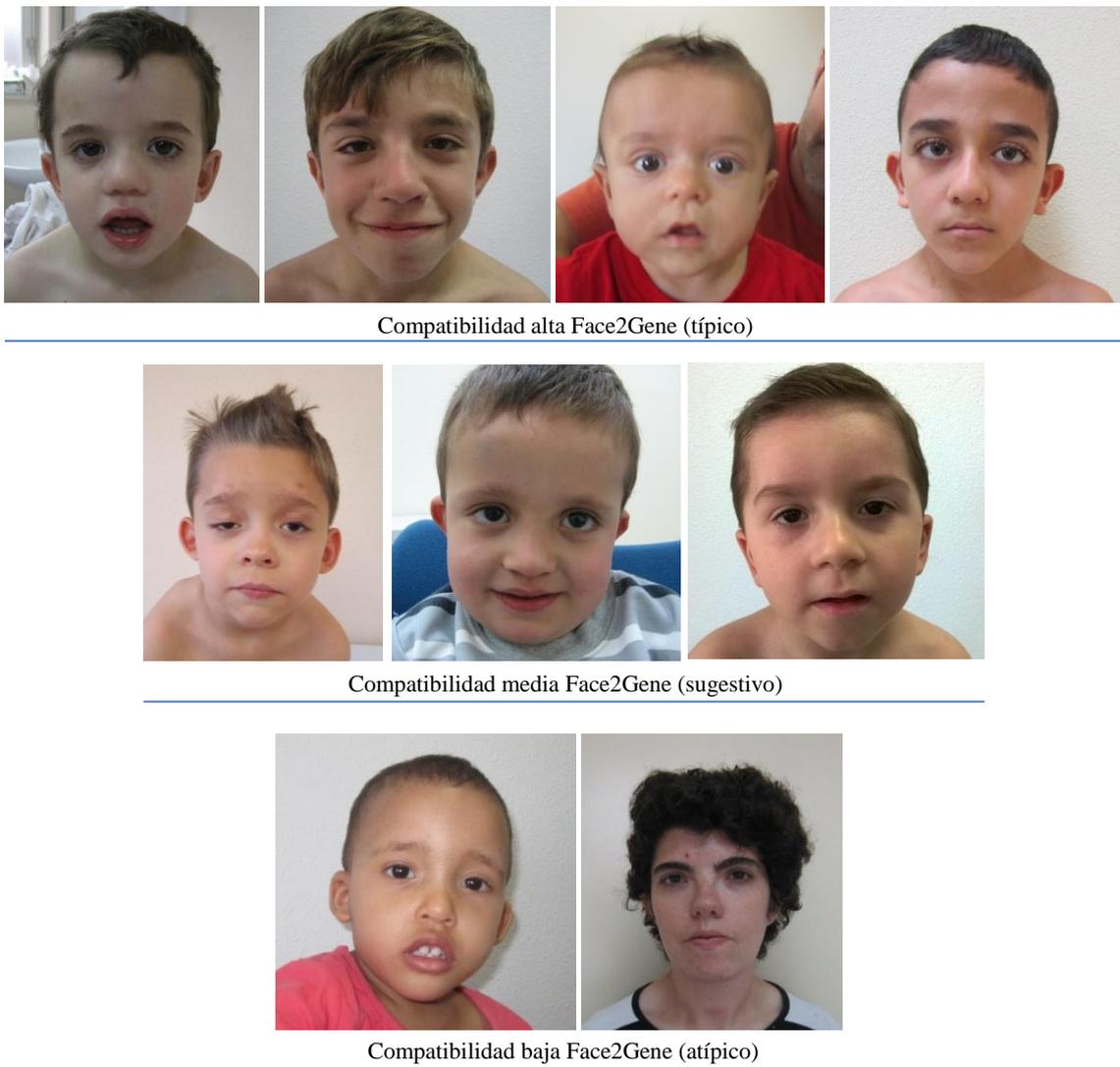


Figura 49. Fenotipo craneofacial en pacientes NFNS y su clasificación en Face2Gene en relación a NS.

En el ranking de síndromes potencialmente compatibles ofrecido por Face2Gene, en 6 de los 9 pacientes NS fue el primer diagnóstico (66,67%), el segundo en otro y el sexto y séptimo en los 2 casos clasificados como atípicos (11,11% respectivamente).

La comparación de las 2 variables previas entre NFNS y NS se muestra en la tabla 85.

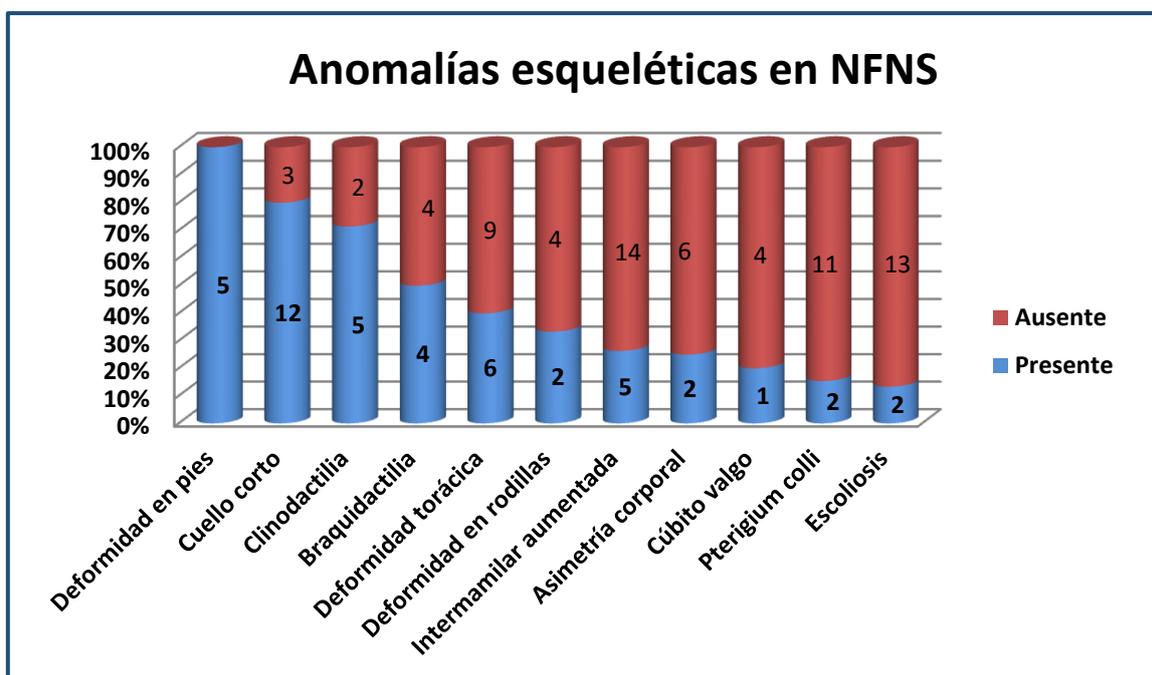
Tabla 85. Comparativa de reunión de criterios de van der Burgt y del ranking obtenido en Face2Gene para NS como primer diagnóstico entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	p
Criterios van der Burgt en casos con fotografías	6/9 (66,67%)	55/58 (94,83%)	0,006
Ranking Face2Gene NS primer diagnóstico	6/9 (66,67%)	55/58 (94,83%)	0,006

4.3.9. Anomalías esqueléticas

Las principales anomalías esqueléticas se muestran en la figura 50.

Figura 50. Anomalías esqueléticas en NFNS.



2 de 15 afectados presentaron pectus carinatum (13,33%), 2 pectus carinatum superior y excavatum inferior (13,33%) y 1 pectus excavatum (6,67%). El tórax fue corto en 3 de 14 afectados (21,43%) y ancho en 2 (14,29%).

En los 2 pacientes con escoliosis no hubo especificación del tratamiento recibido. No hubo ningún registro de malformaciones vertebrales.

Respecto a la deformidad en pies, se registró 1 solo caso de pie en mecedora, 4 de pies planos (1 de ellos con pie en mecedora y 2 pies planos-valgos) y 1 de pies cavos.

En los 2 afectados con deformidad en rodillas, esta consistió en genu valgo leve e intrarrotación femoral severa bilateral con alteración de la marcha respectivamente.

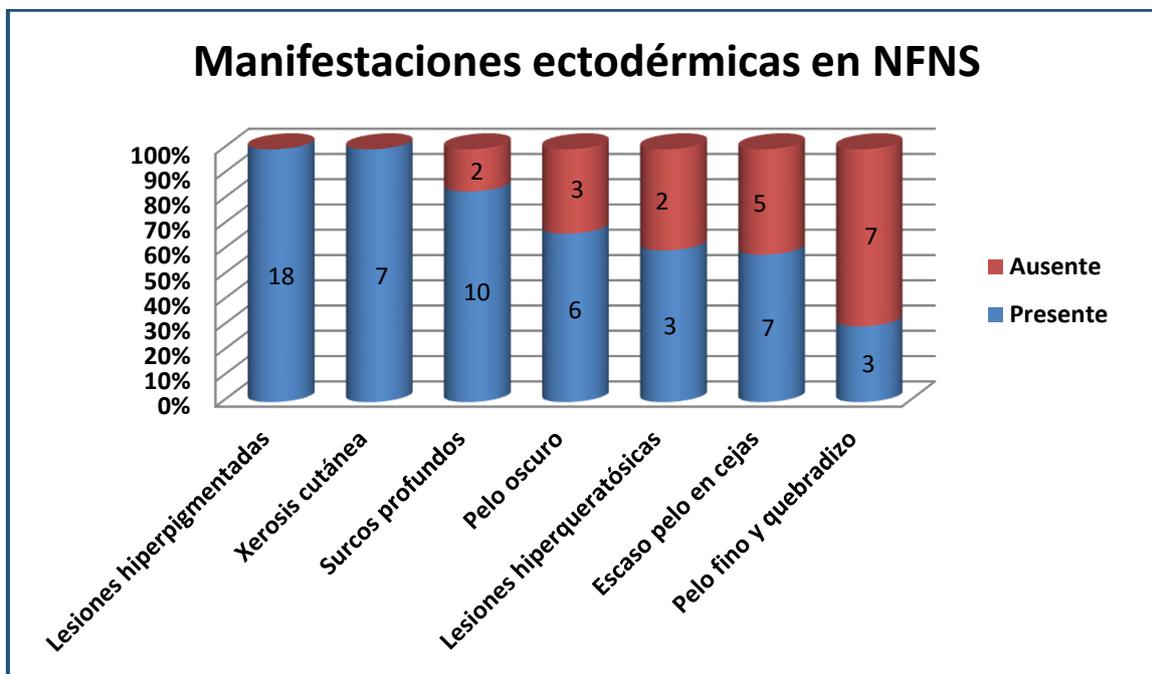
Los 2 afectados con asimetría corporal, distintos a los 2 con asimetría facial, presentaron ambos dismetría en miembros inferiores, uno de ellos con escoliosis (20°) y el otro con cifosis.

Se describió hiperlaxitud articular en 2 casos.

4.3.10. Manifestaciones ectodérmicas

Las principales manifestaciones ectodérmicas se muestran en la figura 51.

Figura 51. Manifestaciones ectodérmicas en NFNS.



De los 3 pacientes con lesiones hiperqueratósicas, 1 presentaba queratosis pilar y facial, y los otros 2 queratosis pilar y facial respectivamente.

2 de 7 pacientes presentaron hipertrichosis (28,57%).

En cuanto a las lesiones pigmentarias, presentes en todos los afectados, 3 de 16 presentaron múltiples nevus (18,75%), 11 de 18 efélides (61,11%) y 1 de 12 hiperpigmentación difusa (8,33%). Las MCL estuvieron presentes en la totalidad de los casos, en 14 de ellos en número igual o superior a 6 (77,78%) y en 4 sin especificación de número (22,22%).

Los surcos palmo-plantares fueron profundos en 10 de 12 afectados (83,33%), con 1 solo caso de 5 con registro de surco palmar único unilateral (20%).

10 de 16 pacientes presentaron tumores cutáneos (62,5%), 3 papilomas (18,75%) y 7 otros tipos tumorales (43,75%). De estos últimos, 3 presentaron neurofibromas (42,86%) y 1 xantogranuloma, nevus sebáceo, molusco contagioso y quiste epidérmico orbitario respectivamente (14,29% cada uno). No hubo ningún paciente con hemangiomas.

En relación a las características del pelo, este fue escaso en 4 de 11 (36,36%), fuerte en 6 de 9 (66,67%) y rizado en 1 de 9 (11,11%).

5 de 7 pacientes presentaron mal implantación dentaria (71,43%) y en 2 casos hubo registro de caries dentales. Las uñas fueron distróficas en 2 de 7 afectados (28,57%).

Solo 2 de los 18 pacientes no reunieron criterios clínicos diagnósticos de NF1 (11,11%), un varón de 6 años y una niña de 15 meses, ambos con MCL en número igual o superior a 6, sin otros criterios, aunque con una posible efélide incipiente en axila en el caso del niño.

La comparación en los rasgos dismórficos, manifestaciones esqueléticas y ectodérmicas entre NFNS y NS se muestra en la tabla 86.

Tabla 86. Comparativa de rasgos particulares, manifestaciones esqueléticas y ectodérmicas entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	p
Puntuación Face2Gene	0,61 ± 0,31 puntos N=9	0,69 ± 0,25 puntos N=56	0,35
Hipertelorismo	6/14 (42,86%)	62/76 (81,6%)	0,002
Macrostomía	2/9 (22,22%)	32/58 (55,17%)	0,06
Ptosis palpebral	6/11 (54,55%)	43/66 (65,15%)	0,50
Cirugía por ptosis palpebral	2/11 (18,18%)	3/43 (7%)	0,25
Cuello corto	12/15 (80%)	75/79 (94,94%)	0,04
Clinodactilia	5/7 (71,42%)	18/34 (52,94%)	0,37
Deformidad torácica	6/15 (40%)	55/72 (76,39%)	0,005
Escoliosis	2/15 (13,33%)	20/63 (31,75%)	0,15
Lesiones hiperpigmentadas	18/18 (100%)	32/69 (46,38%)	0,000
MCL	18/18 (100%)	15/62 (24,19%)	0,000
Efélides	11/18 (61,11%)	14/63 (22,22%)	0,002
Surcos profundos	10/12 (83,33%)	33/42 (78,57%)	0,72
Escaso pelo en cejas	7/12 (58,33%)	52/68 (76,47%)	0,19

4.3.11. Anomalías linfáticas

No se registró ningún paciente con anomalías linfáticas congénitas, en periodo neonatal ni de desarrollo posterior.

4.3.12. Manifestaciones cardiológicas

3 afectadas de 15 con valoración cardiológica presentaron defectos cardiacos estructurales (20%), con edad media al diagnóstico de 15 ± 10,15 meses (4, 17 y 24 meses respectivamente), todas ellas con curso evolutivo estable. La edad media en la valoración cardiológica de los 12 pacientes sin cardiopatía fue de 9,46 años ± 11,63 (R: 0,33 a 37 años). La media de defectos cardiacos en las 3 afectadas fue de 1,33 ± 0,58 (R: 1 a 2), presentado 2 de ellas un solo defecto cardiaco aislado y la tercera 2 defectos cardiacos combinados.

Resultados

En cuanto al tipo de cardiopatía, una de las afectadas presentaba EVP (6,67%) diagnosticada a los 4 meses, que no requirió tratamiento, habiendo tenido seguimiento cardiológico durante 7 años, pasando de EVP moderada a leve. Otra de las afectadas presentaba una fosa oval permeable (FOP) (6,67%) diagnosticada a los 24 meses, sin necesidad de tratamiento, con seguimiento programado de forma bianual, aunque con una única valoración por Cardiología Infantil en el momento de su registro. La última de las afectadas presentaba MCH (6,67%) con diagnóstico a los 17 meses y seguimiento durante un año, sin necesidad de tratamiento. Adicionalmente asociaba una leve dilatación de aorta ascendente (6,67%) y aumento de refringencia en banda moderadora de ventrículo derecho, también sin precisar tratamiento.

De los 18 casos en esta categoría, 13 tuvieron seguimiento cardiológico, las 3 pacientes con cardiopatía y 10 sin defecto cardíaco, con tiempo medio de seguimiento de $2,97 \pm 6,22$ años (R: 0 a 22 años).

Se describieron anomalías ECG en 2 de 14 afectados (14,29%), ambos por taquiarritmia, sin precisar tratamiento. Uno de los casos era un varón con diagnóstico de marcapasos auricular migratorio sin cardiopatía estructural, con inicio de seguimiento a los 5 años y medio, mantenido durante 6 años y medio. El segundo caso era una mujer con extrasístole ventricular monomorfa de muy baja densidad (0,4% registro Holter), sin cardiopatía estructural, con inicio de seguimiento a los 22 meses, mantenido durante 1,6 años.

Se muestra la comparación de los hallazgos cardiológicos en NFNS y NS en la tabla 87.

Tabla 87. Comparativa de hallazgos cardiológicos entre NFNS y NS.

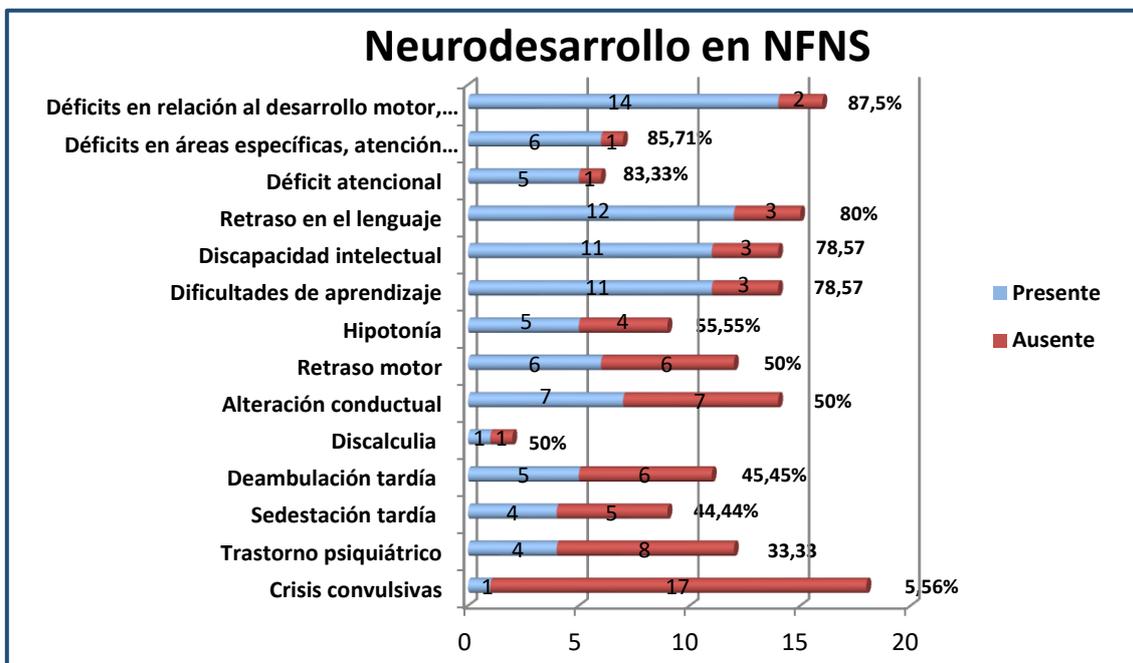
	NFNS	NS	p
Cardiopatía	3/15 (20%)	62/82 (75,61%)	0,000
EVP	1/15 (6,67%)	43/82 (52,44%)	0,001
MCH	1/15 (6,67%)	20/82 (24,40%)	0,13
Anomalías ECG	2/14 (14,29%)	35/66 (53,03%)	0,008

4.3.13. Neurodesarrollo

La edad media en la que se recogieron los datos en relación al neurodesarrollo de los pacientes (n=18) fue de $13,05 \pm 11,81$ años (R: 0,33 a 37 años).

La afectación en las distintas áreas del neurodesarrollo se muestra en la figura 52.

Figura 52. Afectación del neurodesarrollo en NFNS.



De los 4 pacientes con sedestación tardía, 3 de ellos la lograron entre los 9 y los 12 meses (75%) y en 1 caso a edad no especificada (25%). En los 5 pacientes con deambulación tardía, esta tuvo lugar entre los 18 y los 24 meses. 6 de 9 pacientes recibieron fisioterapia (66,67%) y 8 de 10 logopedia (80%).

De los 11 casos con DI, 6 presentaban inteligencia límite o borderline (54,55%), 4 DI leve (36,36%) y 1 DI moderada (9,09%).

La DI estuvo presente en 5 de 6 pacientes con retraso motor (83,33%), frente a 3 de 5 pacientes con desarrollo motor normal (60%), sin asociación estadísticamente significativa entre ambas variables ($p=0,55$).

En cuanto a la relación entre lenguaje y audición, la totalidad de pacientes con hipoacusia presentó retraso del lenguaje ($n=4$), frente a 8 de 10 con audición conservada (80%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=1,00$).

De los 11 pacientes con dificultades de aprendizaje, 6 de ellos precisaron apoyo menor (54,55%), mientras que 5 precisaron apoyo significativo (45,45%).

En relación al nivel de estudios alcanzado, 3 pacientes finalizaron la Educación Primaria y 1 concluyó estudios de Formación Profesional, no siendo evaluables los 14 casos restantes al tener edad igual o inferior a 14 años.

En cuanto a otros problemas en áreas específicas, atención y/o conducta, uno de los afectados presentó dificultades de memoria.

Resultados

Los 7 casos con alteración conductual incluyeron: TDAH combinado, dificultad para conciliar el sueño con rituales y carácter impulsivo; TDAH y víctima de acoso escolar; Agresividad con acoso a compañeras, baja tolerancia a la frustración e ingesta de benzodiazepinas a los 11 años; TEA con afectación cognitiva leve-moderada; Carácter retraído; Dificultades de memoria, conducta inquieta aunque no disruptiva, tendencia a relacionarse con niños de menor edad, bruxismo y sueño muy fragmentado; Depresión, anhedonia y clinofilia.

De los 4 pacientes con trastornos de tipo psiquiátrico, 1 cursó con autismo, 2 con depresión y otro con agresividad e intento de autolisis.

Solo hubo 1 caso de crisis convulsivas en un varón con epilepsia parcial sintomática de difícil control, de debut a los 2 años y medio. Este paciente presentaba asimismo DI moderada y quiste retrocerebeloso con esclerosis mesial en neuroimagen.

La asociación entre prematuridad y las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 88.

Tabla 88. Asociación entre prematuridad y áreas del neurodesarrollo en NFNS.

	Nacimiento pretérmino	Nacimiento término	p
Hipotonía	1/1 (100%)	4/8 (50%)	1,00
Retraso motor	2/2 (100%)	4/10 (40%)	0,46
Retraso del lenguaje	2/2 (100%)	9/11 (81,82%)	1,00
Dificultades de aprendizaje	2/2 (100%)	7/9 (77,78%)	1,00
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	2/2 (100%)	4/5 (80%)	1,00
Trastorno conductual	2/2 (100%)	4/11 (36,36%)	0,19
DI	2/2 (100%)	7/10 (70%)	1,00
Crisis convulsivas	0/2	1/12 (8,33%)	*
Trastorno psiquiátrico	0/1	2/8 (25%)	*

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

La asociación entre enfermedad heredada vs *de novo* y las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 89 (unificando enfermedad *de novo* confirmada y aparente por un lado, y enfermedad heredada confirmada y sospechada por otro).

Tabla 89. Enfermedad heredada vs *de novo* en relación con las diferentes áreas del neurodesarrollo en NFNS.

	Enfermedad heredada	Enfermedad <i>de novo</i>	p
Hipotonía	1/3 (33,33%)	4/6 (66,67%)	0,52
Retraso motor	1/4 (25%)	5/8 (62,5%)	0,55
Retraso del lenguaje	4/6 (66,67%)	7/8 (87,5%)	0,54
Dificultades de aprendizaje	5/7 (71,43%)	5/6 (83,33%)	1,00
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	3/3 (100%)	3/4 (75%)	1,00
Trastorno conductual	4/6 (66,67%)	3/8 (37,5%)	0,60
DI	5/6 (83,33%)	5/7 (71,43%)	1,00
Crisis convulsivas	1/8 (12,5%)	0/9	0,47
Trastorno psiquiátrico	3/5 (60%)	1/6 (16,67%)	0,24

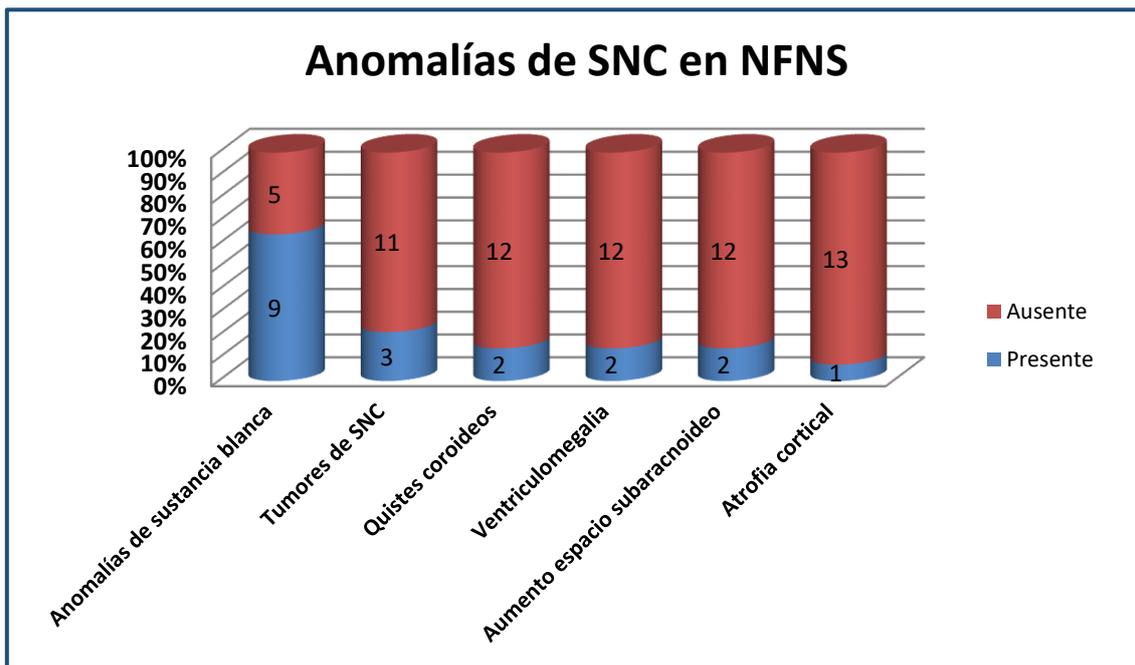
La comparativa en el neurodesarrollo entre NFNS y NS se muestra en la tabla 90.

Tabla 90. Comparación de neurodesarrollo entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	P
Déficit en desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo	14/16 (87,5%)	56/79 (70,89%)	0,17
Retraso del lenguaje	12/15 (80%)	25/67 (37,31%)	0,003
Dificultades escolares	11/15 (73,33%)	29/58 (50%)	0,11
DI	11/15 (78,57%)	19/61 (31,15%)	0,003
Déficit atencional	5/6 (83,33%)	15/34 (44,12%)	0,07
Alteración conductual	7/14 (50%)	20/57 (35,09%)	0,30

En cuanto a las técnicas de neuroimagen, se realizaron en 14 pacientes (77,77%), consistiendo en ecografía cerebral en 1 caso (7,14%) y RM cerebral en los 13 restantes (92,86%). En 12 de ellos (85,71%) se identificaron las anomalías de SNC que se muestran en la figura 53.

Figura 53. Anomalías de SNC en NFNS.



En 3 casos se trató de tumores de SNC (21,43%), uno de ellos con hamartoma subtalámico izquierdo y lesiones hiperintensas en sustancia blanca periatral bilateral, otro con neurofibromas paraespinales y orbitario derecho, posible glioma de nervio óptico, displasia fibrosa esfenoides, encefalocele, ventriculomegalia posterior con colpocefalia y áreas de vacuolización mielínica, y el último con afectación parcheada de sustancia blanca supra e infratentorial, con lesión de mayor tamaño en pedúnculo cerebral derecho con leve efecto masa (hamartoma vs glioma, o bien, lesión desmielinizante aguda pseudotumoral) y retracción cortical.

En 9 casos se describieron anomalías de la sustancia blanca (64,29%) como áreas de hiperseñal en relación con lesiones de vacuolización mielínica en 8 de ellos y 1 caso de esclerosis mesial.

Se detectaron otras anomalías de SNC en 4 casos (28,57%), incluyendo: megacisterna magna, vasculopatía lentículo-estriada en ganglios basales bilaterales de predominio derecho, lesión hipocámpica de 8 mm no especificada y quiste retrocerebeloso con posibilidad de megacisterna magna vs quiste aracnoideo respectivamente.

Las anomalías estructurales de SNC de dieron de forma combinada en diferentes pacientes:

- Ventriculomegalia, quiste aracnoideo temporal y megacisterna magna.
- Ventriculomegalia posterior con colpocefalia con hemiparesia secundaria, neurofibroma paraespinales y orbitario derecho, displasia fibrosa esfenoides, encefalocele y áreas hiperintensas de vacuolización mielínica.
- Lesiones hiperintensas en T2 y aumento del espacio subaracnoideo.
- Quiste retrocerebeloso con posibilidad de megacisterna magna vs quiste aracnoideo y esclerosis mesial.

-Afectación parcheada de sustancia blanca supra e infratentorial con lesión de mayor tamaño en pedúnculo cerebral derecho con leve efecto masa (hamartoma vs glioma, o bien, lesión desmielinizante aguda pseudotumoral) y retracción cortical. Hemiparesia izquierda, ataxia y facial central. Diagnóstico de sospecha de Esclerosis Múltiple (EM) en tratamiento corticoideo, con estabilidad en neuroimagen en los últimos 2,5 años.

Hubo 4 afectados sin constancia de realización de neuroimagen, con edad media de $21,25 \pm 14,63$ años (R: 6 a 37 años), siendo los 3 adultos casos familiares.

La asociación entre anomalías del SNC y los diferentes trastornos del neurodesarrollo se muestra en la tabla 91.

Tabla 91. Anomalías de SNC y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NFNS.

	Anomalías SNC	Neuroimagen normal	p
Hipotonía	4/6 (66,67%)	1/2 (50%)	1,00
Retraso motor	4/8 (50%)	2/2 (100%)	0,47
Retraso del lenguaje	8/10 (80%)	2/2 (100%)	1,00
Dificultades de aprendizaje	8/10 (80%)	1/1 (100%)	1,00
Trastorno conductual	7/10 (70%)	0/2	*
DI	7/14 (50%)	4/22 (18,18%)	0,067
Crisis convulsivas	1/12 (8,33%)	0/2	*
Trastorno psiquiátrico	3/6 (50%)	0/2	*

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

4.3.14. Anomalías renales, genitourinarias y anorrectales

Se describieron anomalías renales en 2 de 16 afectados (12,5%), con pielectasia en 1 paciente (6,25%) y RVU en otro (6,25%), este último con un quiste renal aislado en polo inferior de riñón izquierdo.

Hubo anomalías genitales en 4 de 17 pacientes (23,53%). 2 de los 8 varones presentaron criptorquidia (25%) y 3 fimosis (37,5%), coincidiendo ambas anomalías en 1 paciente. Hubo 1 mujer con ano anterior (5,88%), sin descripción de otras anomalías anorrectales.

La comparación de las anomalías renales y genitales entre NFNS y NS se muestra en la tabla 92.

Tabla 92. Comparativa de anomalías renales y genitales entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	p
Anomalías renales	2/16 (12,5%)	14/62 (22,58%)	0,37
Anomalías genitales	4/17 (23,53%)	34/69 (49,28%)	0,06
Criptorquidia	2/8 (25%)	24/35 (68,58%)	0,02

4.3.15. Anomalías oftalmológicas

Las anomalías oftalmológicas registradas se recogen en la tabla 93.

Tabla 93. Anomalías oftalmológicas en NFNS.

	N	Porcentaje
Anomalías oculares	10/18	55,56%
Defectos de refracción	7/16	43,75%
Miopía	6/15	40%
Hipermetropía	1/15	6,67%
Astigmatismo	1/15	6,67%
Nistagmo	1/18	5,56%
Lesión de n. óptico	1/15	6,67%
Nódulos de Lisch	1/13	7,69%

La miopía fue en todos los casos leve o no especificada, sin ningún caso de miopía elevada (8 o más dioptrías). Un paciente presentó hipermetropía y otro astigmatismo, estando ambos casos asociados a miopía. No se registró ningún caso con estrabismo ni ambliopía.

Un paciente presentó nistagmo sin especificar si se trató de una alteración leve o transitoria, o bien permanente. En este paciente no se pudieron obtener datos de agudeza visual ni valoración oftalmológica.

Hubo 1 caso con lesión de nervio óptico con sospecha de glioma de nervio óptico derecho.

Hubo 1 solo registro de obstrucción del conducto nasolagrimal, sin ninguna otra alteración oftalmológica asociada.

Ningún afectado presentó retinopatía ni opacidades.

Entre otras alteraciones oftalmológicas (n=17), 1 afectado desarrolló un neurofibroma orbitario derecho que precisó múltiples intervenciones quirúrgicas (5,88%), tratándose del paciente con lesión de nervio óptico derecho por posible glioma.

4.3.16. Audición y área ORL

Hubo hipoacusia en 4 de 17 pacientes (23,53%), siendo en 2 de ellos de transmisión (50%), en 1 mixta (25%) y en otro neurosensorial (25%). En la cavidad oral, hubo registro de 2 pacientes con paladar ojival y ninguno de macroglosia.

La comparativa de los déficits sensoriales entre NFNS y NS se muestra en la tabla 94.

Tabla 94. Comparación de déficits sensoriales entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	P
Anomalías oftalmológicas	10/18 (55,56%)	53/72 (73,61%)	0,14
Hipoacusia	4/17 (23,53%)	9/56 (16,07%)	0,48

4.3.17. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes

Las manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes registradas se recogen en la tabla 95.

Tabla 95. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes en NFNS.

	Total	Porcentaje
Trastorno hematológico	6/18	33,33%
Anemia	3/18	16,67%
Facilidad para el sangrado	4/10	40%
Tumores sólidos	3/17	23,53%
Infecciones recurrentes	9/13	69,23%
Fenómenos autoinmunes	2/11	18,18%

De los 6 pacientes con trastorno hematológico, en 3 casos se trató de anemia, ferropénica en 2 y multifactorial en el tercero. En los 3 pacientes restantes se identificó: trombocitosis (834.000 plaquetas), monocitosis y trombocitosis con leucocitosis respectivamente, el último caso con aspirado de médula ósea con linfocitosis posiblemente reactiva en paciente fumadora y con boca séptica.

Excluyendo los tumores cutáneos y los de SNC previamente descritos, se diagnosticó un tumor sólido en 3 afectados, consistentes en fibroadenoma mamario, quiste simple único en mama y neurofibroma orbitario y paraespinales respectivamente.

En relación a la presencia de fenómenos de tipo autoinmune, se evidenciaron en 2 de 11 afectados (18,18%), con un caso de púrpura de Schönlein-Henoch a los 7 años y un diagnóstico de EM. No se recogieron anomalías de hormonas tiroideas ni tiroiditis autoinmune en 11 casos.

Resultados

La comparativa de manifestaciones hematológicas, infecciosas y autoinmunes entre NFNS y NS se muestra en la tabla 96.

Tabla 96. Comparación de manifestaciones hematológicas, infecciosas y autoinmunes entre NFNS y NS.

	NFNS	NS	P
Facilidad para el sangrado	4/10 (40%)	34/52 (65,38%)	0,13
Infecciones recurrentes	9/13 (69,23%)	26/46 (56,52%)	0,41
Fenómenos autoinmunes	2/11 (18,18%)	2/54 (3,7%)	0,07

4.4. SÍNDROME NOONAN CON LÉNTIGOS MÚLTIPLES (NSML)

4.4.1. Descripción de la serie: edad de remisión y sexo

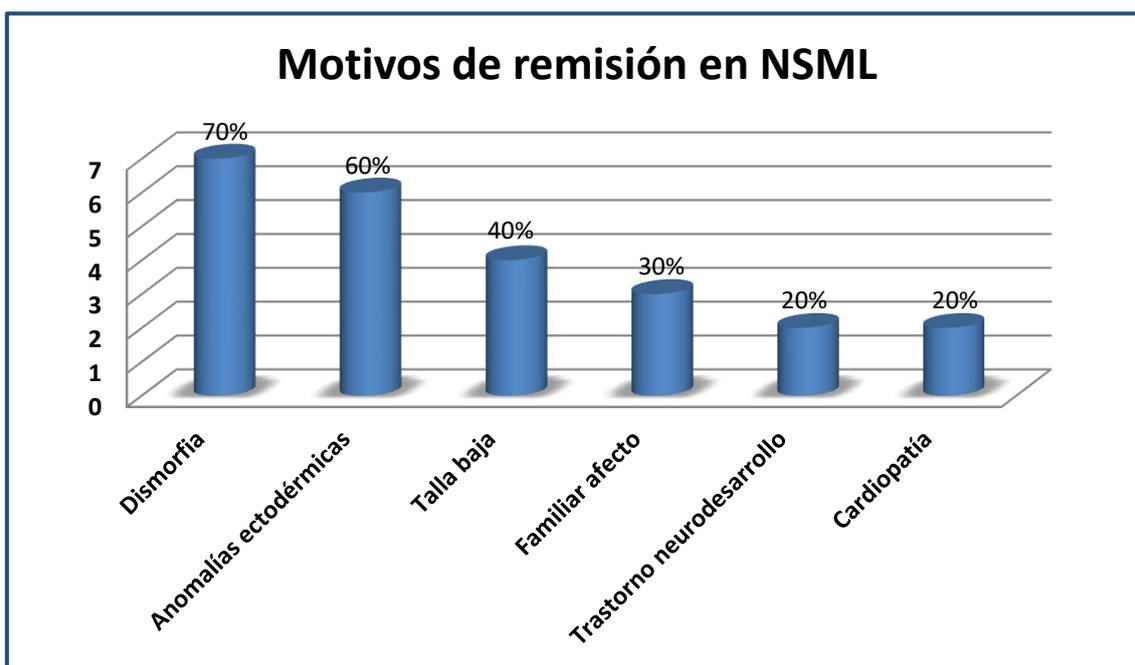
Se registraron un total de 10 pacientes afectados de NSML (7,35% de la serie), incluyendo 5 mujeres y 5 varones (50% respectivamente), todos ellos con variantes patogénicas en el gen *PTPN11*.

La edad media en el momento de su remisión a Genética Médica (n=10) fue de $21,95 \pm 22,55$ años (R: 11 meses a 66 años). El 50% de la serie tuvo una edad igual o inferior a 5,33 años.

4.4.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

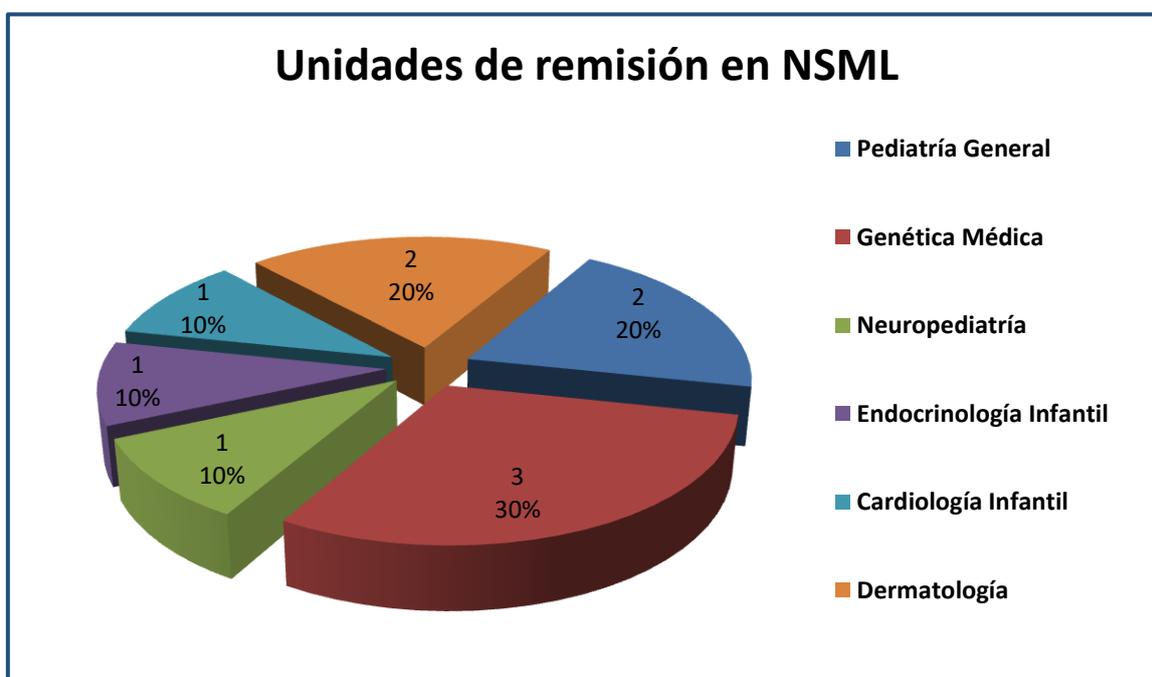
Los motivos de remisión a Genética Médica (n=10) se muestran en la figura 54.

Figura 54. Motivos de remisión a Genética Médica de los pacientes NSML.



Las unidades de remisión (n=10) se muestran en la figura 55.

Figura 55. Unidades de remisión en NSML.



Resultados

Constaba sospecha diagnóstica de RASopatía en el momento de su remisión a consulta en 7 casos (70%), sin confirmación molecular en ninguno de ellos. En 3 casos el diagnóstico de sospecha fue de NF1 (42,86%), en 2 de NS (28,57%) y en los 2 restantes de NSML (28,57%). Los 3 pacientes con sospecha de NF1 venían remitidos 1 de Endocrinología Pediátrica y los otros 2 de Dermatología. Los 2 pacientes con sospecha de NS fueron remitidos desde Cardiología Infantil y Genética Médica respectivamente. Los 2 pacientes con sospecha de NSML procedían de Genética Médica y eran casos familiares.

4.4.3. Base genética

En 9 de los 10 casos la confirmación molecular se alcanzó vía Sanger, con 1 solo caso estudiado mediante panel NGS. Las variantes patogénicas identificadas en el gen *PTPN11* se muestran en la tabla 97.

Tabla 97. Variantes patogénicas en el gen *PTPN11* en pacientes con NSML.

Secuencia ref.	Gen	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Nº pacientes	Referencia
NM_002834.4 NP_002825.3	<i>PTPN11</i>	7	c.836A>G	p.Y279C	4	Tartaglia et al.: Am J Hum Genet 2002; 70(6):1555-1563
		12	c.1403C>T	p.T468M	5	Digilio et al.: Am J Hum Genet 2002; 71(2):389-94
		13	c.1492C>T	p.R498W	1	Sarkozy et al.: J Med Genet 2004; 41(5):e68

6 de los 10 pacientes pertenecían a 2 familias de NSML (60%), 1 con 4 miembros y la otra con 2. El patrón de herencia se recoge en la tabla 98.

Tabla 98. Patrón de herencia en NSML.

	Total	Porcentaje
<i>De novo</i>	2/9	22,22%
Aparentemente <i>de novo</i>	3/9	33,33%
Origen materno	3/9	33,33%
Origen paterno	1/9	11,11%

El número total de afectados con enfermedad *de novo* y aparentemente *de novo* ascendió a 5 (55,56%), mientras que en 4 casos la enfermedad se heredó de un progenitor afecto (44,44%).

4.4.4. Datos referentes a los progenitores

La edad media de los progenitores al nacimiento del afectado fue de $31,44 \pm 6,77$ años para las madres (R: 20 a 39 años) (n=9) y de $33,57 \pm 7,46$ años para los padres (R: 25 a 48 años) (n=7).

Al distinguir entre progenitores sanos (enfermedad *de novo* confirmada y aparente en el probando) y afectados (enfermedad heredada confirmada y sospechada en el probando), la edad media en el momento del nacimiento de los afectados se muestra en la tabla 99.

Tabla 99. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo en NSML.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	5	33,8 ± 9,09 años P _{50%} 31 años	2	33 ± 1,41 años P _{50%} 33 años
Madre	5	29,8 ± 8,58 años P _{50%} 29 años	4	33,5 ± 3,70 años P _{50%} 33,5 años

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la media de edad al nacimiento de los afectados de las madres sanas y las enfermas ($p=0,45$), ni de los padres sanos y enfermos ($p=0,70$).

La talla media de los progenitores fue de $153,22 \pm 3,42$ cm para las madres (R: 150 a 157 cm) ($n=5$) y de $179,25 \pm 6,99$ cm para los padres (R: 170 a 186 cm) ($n=4$).

La talla media de los progenitores con distinción entre afectos y sanos y por sexo se muestra en la tabla 100.

Tabla 100. Talla media de los progenitores afectos y sanos por sexo en NSML.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	2	184,5 ± 2,12 (R: 183-186 cm)	1	170 cm
Madre	2	156,8 ± 0,28 cm (R: 156,6-157 cm)	3	150,83 ± 1,44 cm (R: 150-152,5 cm)

La talla diana media de los afectados se situó en $169,66 \pm 7,54$ cm (R: 163,3 a 178 cm). En desviaciones estándar la talla diana media fue de $-0,52 \pm 0,87$ DE (R: -1,52 a 0,09 DE).

La talla media diana por sexo y en función de enfermedad heredada vs *de novo* se muestra en la tabla 101.

Tabla 101. Talla media diana de los pacientes NSML por sexo y enfermedad heredada vs *de novo*.

	N	Enfermedad heredada	N	Enfermedad de novo
Mujeres	n.r.	n.r.	1	163,3 cm
Varones	1	167,7 cm	1	178 cm

n.r.: no registrado

En los 3 casos en que se pudo calcular la talla ajustada a la talla media parental, 1 con enfermedad heredada y 2 con enfermedad *de novo*, esta fue anormal (>-1 DE).

4.4.5. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento y periodo neonatal

A nivel prenatal, hubo 2 de 5 casos con anomalías (40%), uno con dilatación renal bilateral leve y el otro con macrosomía fetal y polihidramnios detectados en semana 34. No se identificó una asociación estadísticamente significativa entre la DI ($p=0,50$), anomalía cerebral estructural ($p=0,39$), gravedad del fenotipo craneofacial (Face2Gene) ($p=0,71$) o anomalías genitales ($p=0,71$) con la presencia o ausencia de anomalías ecográficas prenatales.

Resultados

En cuanto a la vía de parto, fue eutócico en 3 de 6 casos (50,00%), mediante cesárea en 2 (33,33%) y con vacuoextracción en 1 (16,67%).

La EG media al nacimiento (n=6) fue de $38 \pm 1,41$ semanas con $P_{50\%}$ 38 semanas. En la distribución por sexo, se situó en $38 \pm 2,82$ semanas con $P_{50\%}$ 38 semanas para las mujeres (n=2) y en $38 \pm 0,81$ semanas con $P_{50\%}$ 38 semanas para los varones (n=4). El nacimiento fue prematuro en una paciente (16,67%) con EG de 36 semanas.

La necesidad de reanimación estuvo recogida en 5 casos, siendo precisa en 2 de ellos (40%). Una de ellos fue la paciente con nacimiento pretérmino en semana 36, mediante cesárea por feto en transversa, con inicio de dinámica de parto desencadenada tras traumatismo. Se desconoce APGAR. Precisó oxígeno a presión positiva e ingreso en país de origen (Marruecos) durante 3 días por sufrimiento fetal agudo leve. El otro fue el paciente con detección prenatal de macrosomía y polihidramnios. La madre consultó el día del nacimiento por ausencia de movimientos fetales (37+5 semanas). Monitorización con ritmo comprimido y escasa variabilidad por lo que se finaliza gestación mediante cesárea urgente. Presentación cefálica. Líquido teñido +++. APGAR 5/6/7. Permaneció ingresado en UCI Neonatal durante una semana con diagnóstico de pérdida de bienestar fetal, depresión neurológica leve secundaria y síndrome hipotónico. El peso al nacimiento fue adecuado a la EG (3440 g, P_{80} , 0,86 DE).

En cuanto a la somatometría al nacimiento, la media de las variables antropométricas peso, talla y PC se muestra en la tabla 102.

Tabla 102. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en NSML.

	N	Peso medio (g y DE)	N	Talla media (cm y DE)	N	PC medio (cm y DE)
Varones	4	$2857,5 \pm 404,83$ g $P_{50\%}$ 2735 g	4	$48,17 \pm 2,69$ cm $P_{50\%}$ 47 cm	4	$34,25 \pm 2,18$ cm $P_{50\%}$ 33,25 cm
		$-0,65 \pm 1,04$ DE $P_{50\%}$ -0,96 DE		$-0,68 \pm 1,68$ DE $P_{50\%}$ -1,20 DE		$0,19 \pm 1,48$ DE $P_{50\%}$ -0,425 DE
Mujeres	2	$3600 \pm 141,42$ g $P_{50\%}$ 3600 g $1,80 \pm 0,95$ DE $P_{50\%}$ 1,80 DE	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.

n.r.: no registrado

En relación al peso al nacimiento, solo hubo 1 caso de peso elevado (16,67%) y ninguno de bajo peso. Se trataba de la única paciente con nacimiento prematuro, sin detección de macrosomía fetal, con peso al nacimiento en semana 36 de 3500 g ($P > 99$, 2,48 DE). Solo uno de los varones presentó talla baja al nacimiento (25%). En los casos con registro de PC al nacimiento no hubo micro ni macrocefalia.

4.4.6. Dificultades de alimentación

8 de 9 pacientes con registro presentaron dificultades de alimentación (88,9%), todos ellos por escaso apetito. Ningún paciente presentó RGE ni requirió alimentación por SNG o gastrostomía. No se alcanzó

significación estadística en la comparación del porcentaje de dificultades de alimentación entre NS (73,44%) y NSML (88,9%) ($p=0,31$).

4.4.7. Antropometría, crecimiento y desarrollo

Las variables antropométricas en el momento de su valoración en Genética Médica se muestran en la tabla 103.

Tabla 103. Media de variables antropométricas por sexo en NSML en su valoración en consulta.

	N	Edad media (años)	N	Talla media (DE)	N	Peso medio (DE)	N	IMC medio (DE)	N	PC medio (DE)
Varones	5	11,18 ± 13,52 (R: 2,25 - 36)	5	-1,84 ± 1,65 (R: -3,22 - 0,09)	4	-1,66 ± 0,10 (R: -2,04 - 1,18)	4	-0,94 ± 0,60 (R: -1,42 - -0,08)	5	0,11 ± 1,51 (R: -2,44 - 1,54)
Mujeres	5	35,27 ± 21,60 (R: 5,33 - 66)	5	-0,652 ± 1,94 (R: -2,36 - 1,94)	4	-0,82 ± 0,75 (R: -1,63 - 0,17)	4	-0,30 ± 0,60 (R: -1,16 - 0,2)	3	0,03 ± 0,81 (R: -0,52 - 0,96)

5 de 10 pacientes, 3 varones y 2 mujeres, presentaron talla baja (<-2 DE) (50%). Solo en 1 varón la talla baja fue de inicio prenatal.

1 varón de 8 pacientes con registro de peso, también con talla baja, presentó bajo peso (<-2 DE) (12,5%) de inicio postnatal.

No hubo registro de IMC inferior a <-2 DE en ningún caso.

En relación al PC, solo un varón de 8 pacientes con registro presentó microcefalia (12,5%) de inicio postnatal, con PC al nacimiento en semana 38 de 33 cm (P22, -0,78 DE) y a los 5 años de 48,5 cm ($P<1$, -2,44 DE). No se registró ningún paciente con macrocefalia.

La talla media de los adultos afectados (≥ 18 años) fue de 156,87 cm ± 8,44 con $P_{50\%}$ 154,25 para las mujeres ($n=4$), con un solo varón adulto con talla 178 cm.

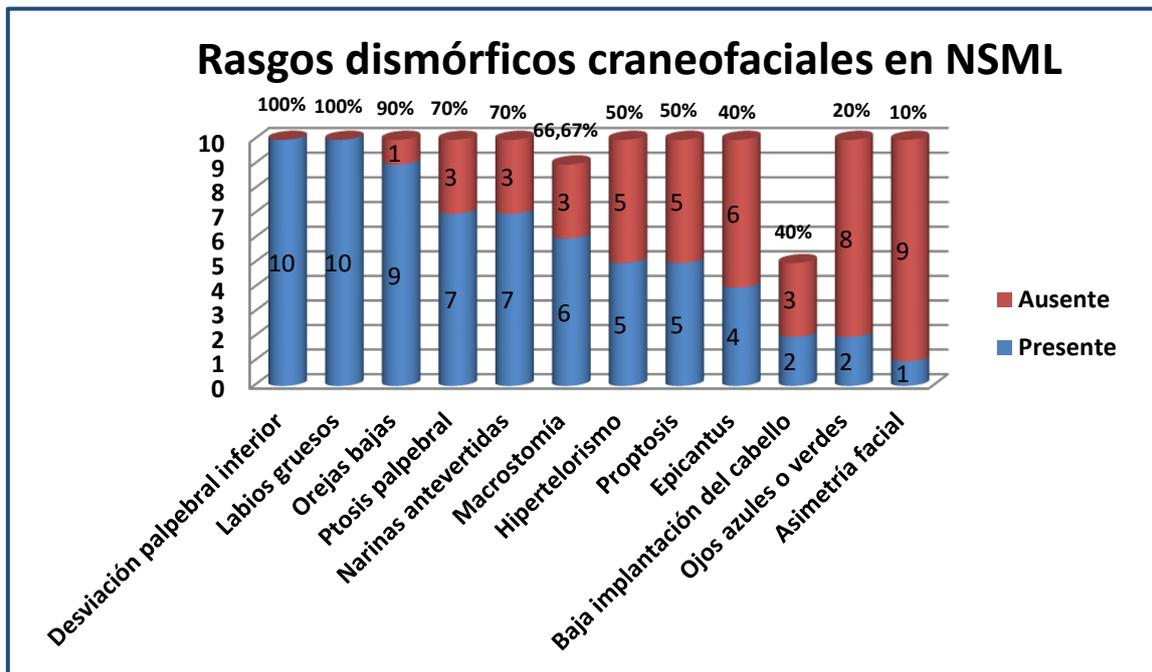
La determinación de GH ($n=6$) se realizó en 3 pacientes con talla baja, en 2 de ellos de inicio postnatal y en el tercero sin disponer de la talla al nacimiento. En 2 casos hubo un déficit confirmado de GH (33,33%) y en el tercero un déficit parcial (16,67%). Ningún paciente recibió tratamiento con GH. En uno de los casos de déficit confirmado de GH el paciente abandonó el seguimiento. En el caso de deficiencia parcial de GH fue rechazado por el comité en 2010, planteando la posibilidad de tratamiento con IGF1 que finalmente no se indicó por potenciales efectos secundarios (cardiopatía con EVP, MCH y dilatación aórtica e hipertrofia amigdalina).

1 de 4 pacientes presentó retraso leve en el desarrollo puberal (25%). No hubo problemas de fertilidad en 3 casos que contaron con registro al respecto. No se registraron abortos en 5 pacientes en los que hubo registro al respecto.

4.4.8. Rasgos dismórficos craneofaciales

Las diferentes características craneofaciales registradas se muestran en las figuras 56 y 57.

Figura 56. Rasgos dismórficos craneofaciales en NSML.



La ptosis palpebral fue en todos los casos leve, sin necesidad de tratamiento. Como se ha mostrado en el gráfico, el hipertelorismo estuvo presente en el 50% de los casos (5/10) frente al 81,6% (62/76) en NS ($p=0,02$). En relación a la edad, se describió hipertelorismo en 2 de 5 adultos (40%) y 3 de 5 niños NSML (60%) ($p=0,53$).

En relación al fenotipo craneofacial, el análisis de las fotografías clínicas ($n=10$) utilizando el programa de reconocimiento facial Face2Gene, clasificó a los pacientes en relación a NS y NSML como atípicos (compatibilidad baja con NS en Face2Gene), sugestivos (compatibilidad media con NS en Face2Gene) y típicos (compatibilidad alta con NS en Face2 Gene) según se muestra en la tabla 104.

Tabla 104. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene en NSML.

	NS	NSML
Atípico (low)	2/10 (20%)	6/10 (60%)
Sugestivo (med)	2/10 (20%)	4/10 (40%)
Típico (high)	6/10 (60%)	0/10 (0%)

La puntuación obtenida en Face2Gene para el fenotipo craneofacial en relación a NSML en el grupo de pacientes adultos (≥ 18 años) ($n=5$) fue de $0,37 \pm 0,11$ (R: 0,24 a 0,52), mientras que en los menores de edad ($n=5$) fue de $0,24 \pm 0,09$ (R: 0,13 a 0,35) ($p=0,08$). Gracias al mismo programa se llevó a cabo

comparación de las fotografías clínicas de los 10 afectados por NSML vs 65 NS, obteniendo una curva ROC con valor de área bajo la curva $0,55 \pm 0,13$ DE ($p=0,35$) (Figura 58).

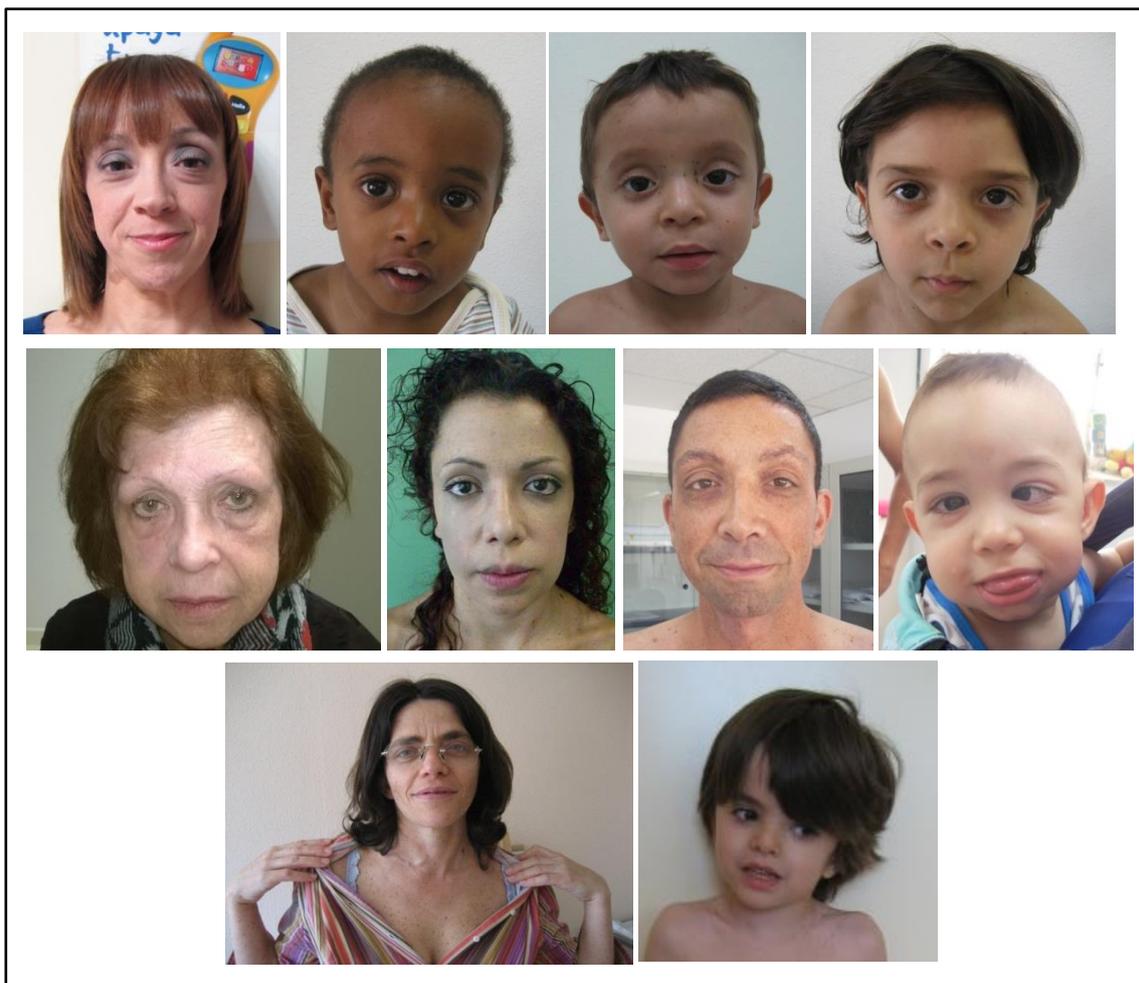
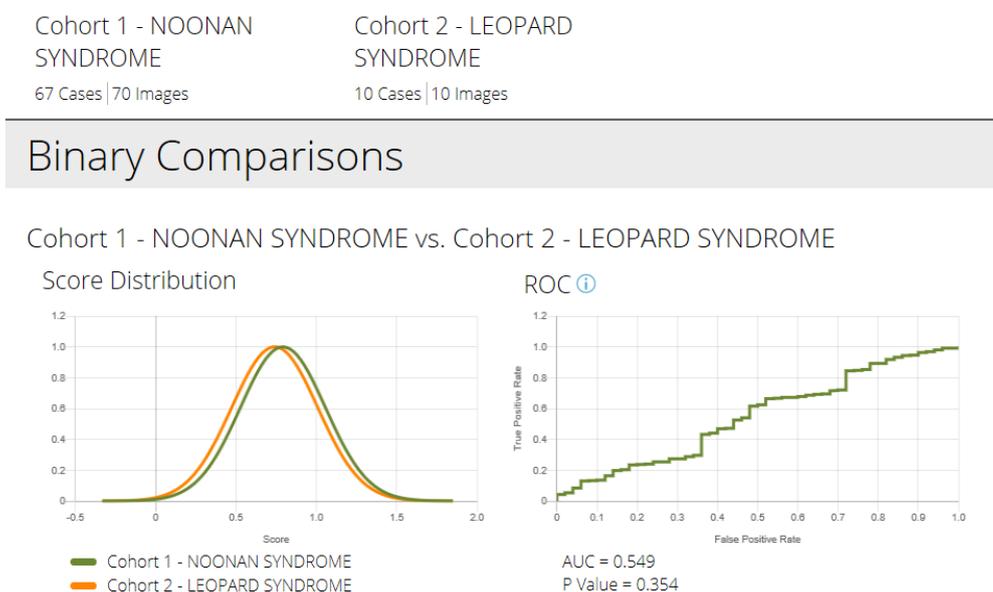


Figura 57. Rasgos dismórficos en pacientes NSML. Los 4 casos de la segunda fila pertenecen a una misma familia. En la última fila los pacientes son madre e hijo.

Figura 58. Comparación de fotografías clínicas de pacientes NSML vs NS en Face2Gene.



Resultados

Al enfrentar las fotografías de los 10 pacientes NSML con 10 NS apareados por sexo y edad, se obtuvo una curva ROC con valor de área bajo la curva de $0,57 \pm 0,20$ DE ($p=0,40$) (Figura 59).

Figura 59. Comparación de fotografías clínicas de pacientes NSML vs NS apareados por sexo y edad.

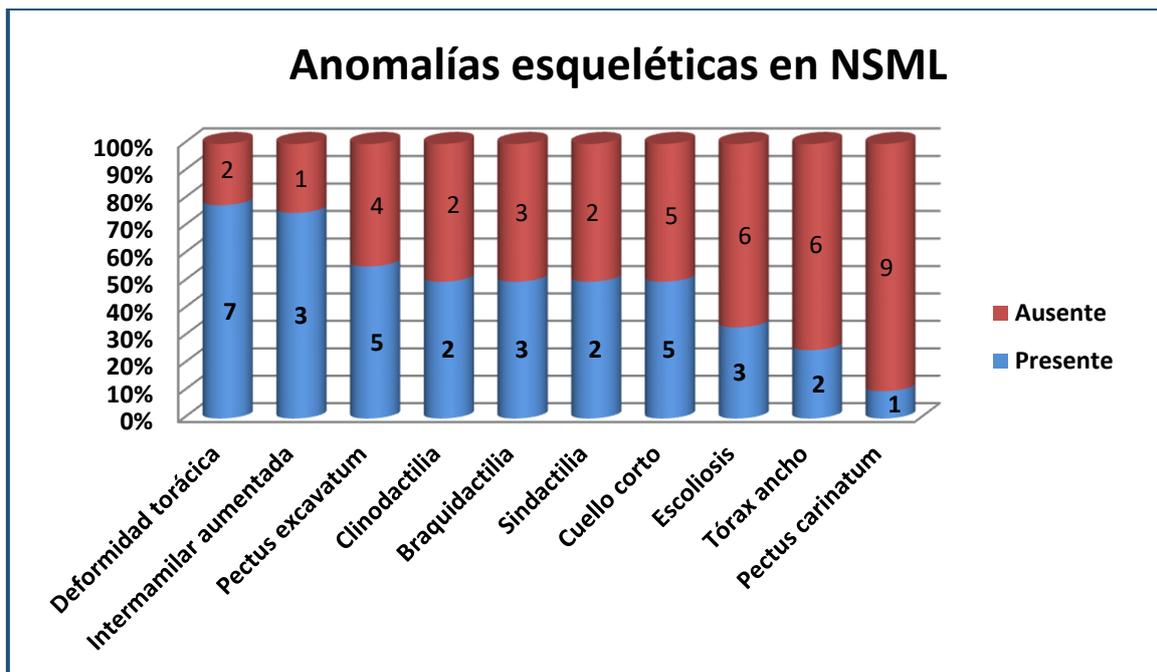


4 de los 10 afectados (40%) reunieron los criterios clínicos diagnósticos propuestos por Voron (Voron, Hatfield and Kalkhoff 1976). 6 pacientes no reunieron dichos criterios, 2 casos de una misma familia con la variante patogénica p.Y279C y los 4 miembros de una familia con la variante patogénica p.T468M.

4.4.9. Anomalías esqueléticas

Las principales anomalías esqueléticas se muestran en la figura 60.

Figura 60. Anomalías esqueléticas en NSML.



De los 3 pacientes con escoliosis, 1 no precisó tratamiento y no estuvo especificado en los otros 2.

Se identificaron malformaciones vertebrales en 3 de 9 casos (33,33%), con disrafismo espinal posterior sacro, fusión de dos vértebras lumbares y artrosis cervical con fusión de C5-C6 con antecedente traumático respectivamente.

La deformidad en pies estuvo presente en 3 afectados con registro. El pie en mecedora se registró en 2 casos y el pie plano también en 2, uno de ellos combinando los pies planos con el pie en mecedora.

1 afectado con registro presentó deformidad en rodillas.

1 paciente de 2 con registro, distinto al paciente con asimetría facial y al caso con deformidad en rodillas, presentó asimetría corporal con dismetría en miembros inferiores, con escoliosis con grados y tratamiento no especificado.

Se describió hiperlaxitud articular en 3 afectados con registro.

4.4.10. Manifestaciones ectodérmicas

Las diferentes alteraciones ectodérmicas observadas se recogen en la tabla 105.

Tabla 105. Alteraciones ectodérmicas en NSML.

	Total	Porcentaje
Pelo fino y quebradizo	5/10	50%
Pelo escaso	3/10	30%
Pelo grueso	5/10	50%
Pelo rizado o lanoso	2/10	20%
Pelo ondulado	0/10	0%
Pelo oscuro	7/10	70%
Pelo escaso en cejas	7/10	70%
Surcos palmo-plantares profundos	5/7	71,43%
Lesiones pigmentarias	10/10	100%
Múltiples nevus	7/10	70%
Léntigos	8/10	80%
Eférides	7/10	70%

	Total	Porcentaje
MCL	10/10	100%
Hiperpigmentación difusa	3/8	37,5%
Hemangiomas	1/10	10%
Tumores cutáneos	4/10	40%
Mal implantación dentaria	3/5	60%
Uñas distróficas	1/5	20%

La xerosis cutánea estuvo registrada en 1 solo paciente. También las lesiones hiperqueratósicas, consistentes en queratosis facial, estuvieron registradas en 1 caso.

Las MCL estuvieron presentes en número de 1-2 en 1 paciente (10%), en número igual o superior a 3 en 7 (70%) y en los 2 restantes en número no especificado (20%). En la comparación de NSML vs NS, las lesiones pigmentarias estuvieron presentes en la totalidad de los casos en el primer grupo (10/10) vs 46,38% (32/69) en el segundo (**p=0,002**).

Un solo paciente presentó hemangiomas múltiples (10%).

4 pacientes presentaron tumores cutáneos (40%), 2 papilomas (20%) y 2 otros tipos tumorales (20%), incluyendo un caso con exéresis de tumor benigno inguinal de estirpe no especificada y de un carcinoma basocelular, y otro con carcinoma basocelular nodular en ápex nasal.

Hubo registro de caries dentales en 2 pacientes.

1 paciente de 4 con registro presentó una hernia inguinal derecha intervenida a los 9 meses (25%).

4.4.11. Anomalías linfáticas

Se registró 1 paciente de 5 con anomalías linfáticas (20%), consistente en linfedema de miembros inferiores.

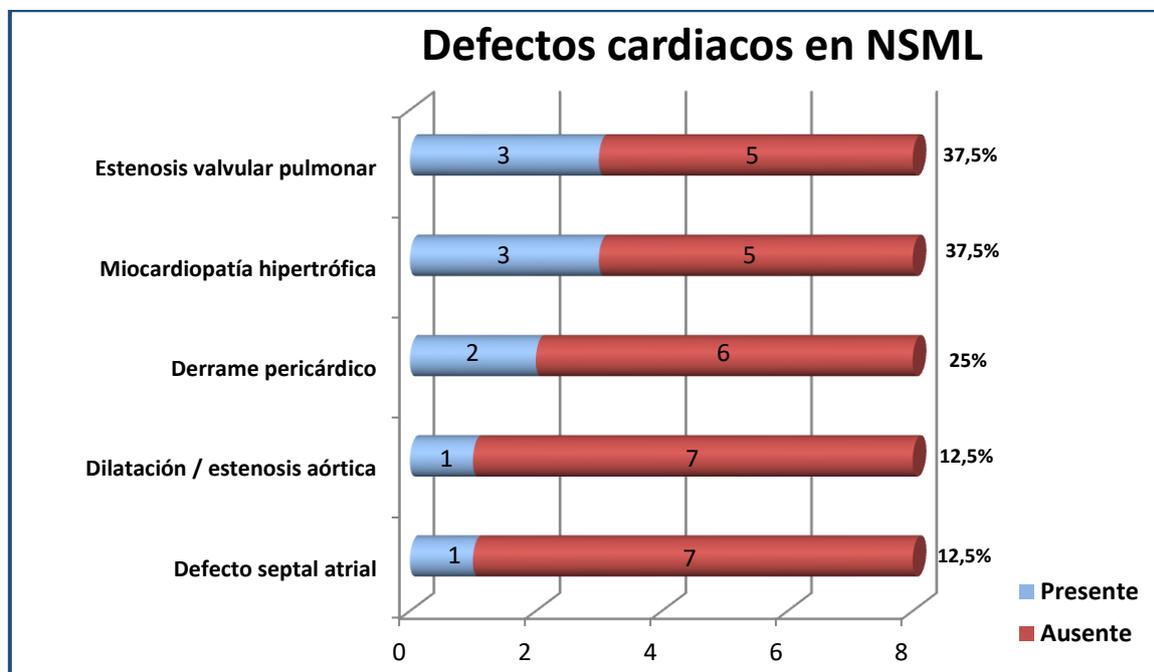
4.4.12. Manifestaciones cardiológicas

6 de 8 pacientes con valoración cardiológica presentaron defectos cardiacos estructurales (75%), con edad media al diagnóstico de $1,39 \pm 1,87$ años (R: 0,5 meses a 5 años) frente a $2,10 \pm 9,06$ años (R: 0 meses a 61 años) (n=51) en NS (**p=0,04**). La edad en la valoración por Cardiología de los 2 afectados sin cardiopatía fue de 31 y 38 años respectivamente.

En relación al curso evolutivo, de los 6 pacientes con cardiopatía, 4 permanecieron estables (66,67%) y 2 fueron progresivas (33,33%). El tiempo medio de seguimiento por Cardiología en los pacientes con cardiopatía estructural (n=6) fue de $10,58 \pm 11,04$ años (R: 2 a 32 años).

La media de defectos cardiacos en los 6 afectados fue de $2 \pm 1,67$ (R: 1 a 5), presentado 4 de ellos un solo defecto cardiaco aislado y los 2 restantes 3 y 5 defectos cardiacos combinados respectivamente. Los diferentes tipos de defectos cardiacos identificados se muestran en la figura 61.

Figura 61. Tipo de defecto cardiaco en NSML.



En los 3 afectados con EVP, esta no precisó tratamiento. En 1 de los casos se presentó de forma aislada y en los 2 casos restantes en combinación con otras anomalías cardiacas. En uno de ellos la EVP se dio junto con MCH y dilatación aórtica, mientras que en el otro se trató de una displasia de la válvula pulmonar que se presentó junto con CIA tipo cava superior con drenaje venoso pulmonar anómalo parcial, dilatación de rama pulmonar izquierda y derrame pericárdico.

También 3 afectados presentaron MCH, en 2 casos de forma aislada y en el tercero, como se ha mencionado previamente, combinada con EVP y dilatación aórtica, igualmente sin necesidad de tratamiento. Uno de los casos de MCH aislada se consideró progresiva al presentar el paciente una valoración cardiológica inicial normal, con desarrollo evolutivo de hipertrofia septal asimétrica, con seguimiento anual. Este paciente fue el único caso con dilatación aórtica (10%). La edad media al diagnóstico de los casos con MCH (n=3) fue de $9,17 \pm 9,41$ meses (R: 3 a 20 meses).

De los 2 pacientes con derrame pericárdico, 1 no asociaba cardiopatía estructural y en el otro, como ya se ha visto, se encontraba en combinación con EVP y otros defectos cardiacos. Este último fue el único caso de defecto septal atrial (DSA) tipo CIA, considerando la cardiopatía como progresiva al precisar la CIA corrección quirúrgica.

Se describieron anomalías ECG en 5 de 9 pacientes con registro (55,56%). Hubo defectos de conducción cardiaca en 2 de 9 afectados (22,22%), incluyendo:

Resultados

-Hemibloqueo anterior de rama izquierda, bloqueo de rama derecha y anomalía difusa de la repolarización (paciente con derrame pericárdico sin cardiopatía estructural).

-Bloqueo de rama derecha (paciente con MCH aislada).

Se registraron otras anomalías ECG en 4 de 9 pacientes (44,44%), incluyendo:

-Patrón de dominancia de ventrículo derecho, ondas T discretamente aplanadas en todas las derivaciones y eje de QRS a -90° (paciente con MCH aislada).

-Potenciales de baja amplitud y repolarización con onda T negativa hasta V4-V5 (paciente con EVP, CIA y otros, mencionado con anterioridad).

-Anomalía difusa de la repolarización (paciente con derrame pericárdico sin cardiopatía, incluida en defectos de conducción cardiaca).

-Crecimiento de cavidades no especificado en ECG de revisión laboral (pendiente de primera valoración por Cardiología en el momento de la recogida de datos).

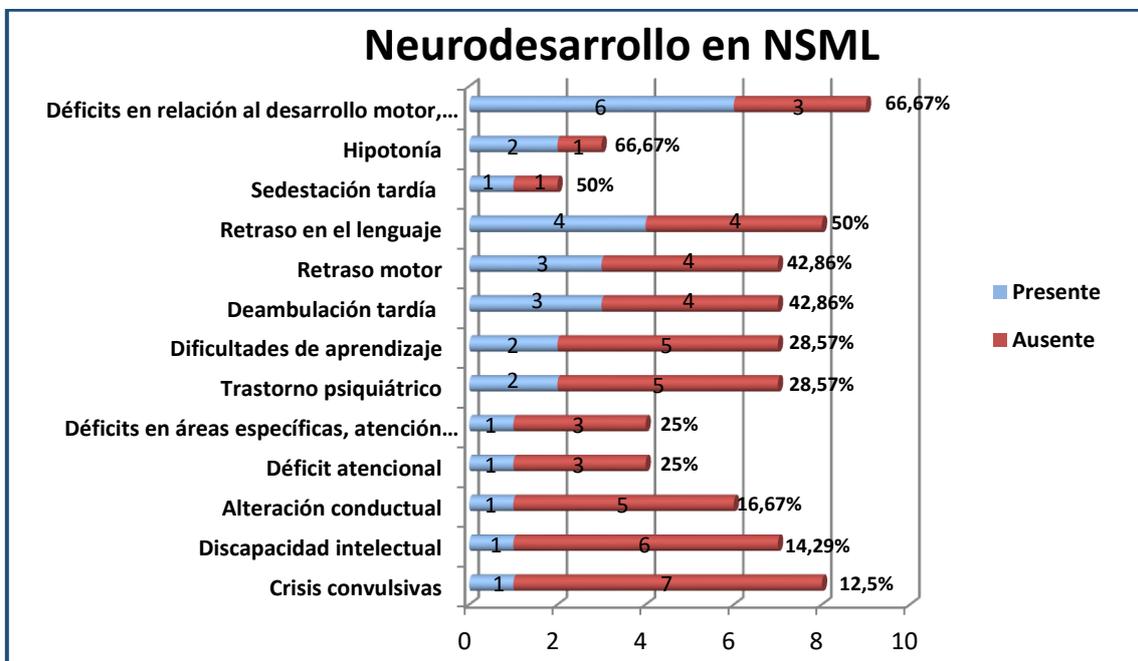
4 de los 5 pacientes con anomalías ECG tenían cardiopatía estructural (80%), encontrándose el quinto caso pendiente de valoración por Cardiología. Ninguna de las alteraciones eléctricas precisó tratamiento.

4.4.13. Neurodesarrollo

La edad media en la recogida de datos del neurodesarrollo ($n=10$) fue de $23,47 \pm 21,14$ años (R: 2,25 a 66 años).

La afectación en las distintas áreas del neurodesarrollo se muestra en la figura 62.

Figura 62. Afectación del neurodesarrollo en NSML.



El paciente con sedestación tardía la alcanzó entre los 9 y los 12 meses. De los 3 pacientes con deambulación tardía, 2 de ellos la alcanzaron entre los 18 y los 24 meses y en el tercero entre los 25 y los 36 meses. Hubo registro de fisioterapia en 1 solo paciente.

En los 4 pacientes con retraso del lenguaje, se describió como simple o inferior al esperado para su edad. 4 de 5 pacientes con registro recibieron logopedia. En cuanto a la relación entre lenguaje y audición, la totalidad de pacientes con hipoacusia presentó retraso del lenguaje (n=2), frente a 2 de 6 con audición conservada (33,33%), sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,43).

En relación a las dificultades de aprendizaje, de los 2 pacientes con necesidad de apoyo, este fue menor en 1 caso y significativo en el otro.

En cuanto al nivel de estudios alcanzado, 2 de 4 pacientes con registro finalizaron la Educación Primaria y otros 2 concluyeron estudios de Formación Profesional.

Se recogió la existencia de déficits en áreas específicas, atención y/o conducta en 1 caso, consistente en déficit atencional, con dificultad para seguir las normas y carácter retraído en un niño en centro de acogida con exposición prenatal a tóxicos (metadona y benzodiazepinas).

En relación a la presencia de DI, solo el paciente anteriormente expuesto con alteración conductual presentó asimismo DI leve.

En el único caso con crisis convulsivas, se trató de epilepsia resuelta tras tratamiento de forma transitoria. En esta paciente con epilepsia se detectó en estudio rutinario de RM cerebral una lesión parietal izquierda que precisó craniectomía parietal izquierda a los 23 años. Se alcanzó el diagnóstico de lesión hemorrágica no tumoral con hematoma parietal izquierdo extra-axial con crisis convulsiva tónico-clónica post-quirúrgica. La arteriografía cerebral mostró un aneurisma carótido-oftálmico izquierdo y vasos venosos tortuosos y dilatados intradiploicos con necesidad de embolización de aneurisma con coil y stent con oclusión completa.

Entre los trastornos psiquiátricos, la depresión/ansiedad estuvo presente en 2 casos.

La relación entre prematuridad y las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 106.

Tabla 106. Asociación entre prematuridad y áreas del neurodesarrollo en NSML.

	Nacimiento pretérmino	Nacimiento término	p
Hipotonía	1/1 (100%)	1/2 (50%)	1,00
Retraso motor	1/1 (100%)	2/4 (50%)	1,00
Retraso del lenguaje	0/1 (0%)	4/5 (80%)	*
Dificultades de aprendizaje	0/1 (0%)	2/4 (50%)	*
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	0/1 (0%)	1/1 (100%)	*
Trastorno conductual	0/1 (0%)	1/3 (33,33%)	*
DI	0/1 (0%)	1/4 (25%)	*

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

Resultados

La asociación entre enfermedad heredada vs *de novo* y las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 107 (unificando enfermedad *de novo* confirmada y aparente por un lado, y enfermedad heredada confirmada y sospechada por otro).

Tabla 107. Enfermedad heredada vs *de novo* en relación con las diferentes áreas del neurodesarrollo en NSML.

	Enfermedad heredada	Enfermedad <i>de novo</i>	p
Hipotonía	1/1 (100%)	1/2 (50%)	1,00
Retraso motor	1/3 (33,33%)	2/4 (50%)	1,00
Retraso del lenguaje	2/3 (66,67%)	2/5 (40%)	1,00
Dificultades de aprendizaje	1/2 (50%)	1/5 (20%)	1,00
Déficits en habilidades específicas, atención o conducta	0/1 (0%)	1/3 (33,33%)	*
Trastorno conductual	0/1 (0%)	1/5 (20%)	*
DI	0/2 (0%)	1/5 (20%)	*
Crisis convulsivas	1/3 (33,33%)	0/5 (0%)	*
Trastorno psiquiátrico	0/1 (0%)	1/5 (20%)	*

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

La comparativa de distintas áreas del neurodesarrollo entre NSML y NS se muestra en la tabla 108.

Tabla 108. Comparativa de áreas del neurodesarrollo entre NSML y NS.

	NSML	NS	p
Dificultades de aprendizaje	2/7 (28,57%)	29/58 (50%)	0,28
Déficit atencional	1/4 (25%)	15/34 (44,12%)	0,46
Alteración conductual	1/6 (16,67%)	20/57 (35,09%)	0,36

En cuanto a las técnicas de neuroimagen, se realizaron en 4 pacientes, todos ellos con RM cerebral.

En relación a las anomalías estructurales de SNC estuvieron presentes en 3 afectados (75% de los pacientes NSML en que se dispuso de neuroimagen). 1 de ellos presentó una malformación de Chiari tipo 1, otro asoció ventriculomegalia y atrofia cortical y el último un tumor de SNC consistente finalmente en un aneurisma carótido-oftálmico izquierdo.

La asociación entre anomalías del SNC y los diferentes trastornos del neurodesarrollo se muestra en la tabla 109.

Tabla 109. Anomalías de SNC y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NSML.

	Anomalías SNC	Neuroimagen normal	p
Retraso motor	1/3 (33,33%)	1/1 (100%)	1,00
Retraso del lenguaje	2/3 (66,67%)	0/1 (0%)	*
Dificultades de aprendizaje	1/2 (50%)	0/1 (0%)	*
Crisis convulsivas	1/3 (33,33%)	0/1 (0%)	*

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

Por otro lado, el análisis de la asociación de microcefalia con las diferentes áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 110.

Tabla 110. Microcefalia y asociación con trastornos del neurodesarrollo en NSML.

	Microcefalia	PC normal	p
Retraso motor	0/1 (0%)	3/5 (60%)	*
Retraso del lenguaje	1/1 (100%)	3/6 (50%)	1,00
Dificultades de aprendizaje	0/1 (0%)	2/5 (40%)	*
Trastorno conductual	0/1 (0%)	1/4 (25%)	*
DI	0/1 (0%)	1/5 (20%)	*
Crisis convulsivas	0/1 (0%)	1/6 (16,67%)	*

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

4.4.14. Anomalías renales y genitourinarias

Ningún paciente presentó anomalías renales. 3 de 8 afectados con registro (5 varones y 3 mujeres) presentaron anomalías genitales (37,5%). De los 5 varones NSML, 2 presentaron criptorquidia (40%), uno de ellos en combinación con fimosis. Otro paciente presentó fimosis de forma aislada, por lo que el porcentaje de esta anomalía en varones fue también del 40%.

4.4.15. Anomalías oftalmológicas

Las anomalías oftalmológicas registradas se recogen en la tabla 111.

Tabla 111. Anomalías oftalmológicas en NSML.

	N	Porcentaje
Anomalías oculares	6/9	66,67%
Defectos de refracción	5/9	55,55%
Miopía	3/9	33,33%
Hipermetropía	1/9	11,11%
Astigmatismo	4/9	44,44%
Estrabismo	2/10	20%

De los 3 pacientes con miopía, esta fue leve en 2 y elevada (igual o superior a 8 dioptrías) en 1. Los defectos de refracción se dieron de forma combinada en diferentes pacientes, con miopía elevada y astigmatismo en un caso y miopía leve y astigmatismo en otros 2.

Los 2 pacientes con estrabismo requirieron corrección quirúrgica. Uno de los pacientes con estrabismo asociaba hipermetropía y el otro astigmatismo.

Como otras alteraciones oftalmológicas, una de las pacientes presentó desprendimiento vítreo en ambos ojos sin otras alteraciones visuales ni oftalmológicas asociadas.

4.4.16. Audición y área ORL

3 de 10 pacientes presentaron hipoacusia de transmisión (30%). Hubo registro de 2 pacientes con macroglosia.

4.4.17. Manifestaciones oncohematológicas e infecciosas

Las manifestaciones oncohematológicas e infecciosas registradas se recogen en la tabla 112.

Tabla 112. Manifestaciones oncohematológicas e infecciosas en NSML.

	Total	Porcentaje
Esplenomegalia	2/10	20%
Trastorno hematológico	1/10	10%
Facilidad para el sangrado	2/6	33,33%
Tumores sólidos	1/10	10%
Infecciones recurrentes	2/6	33,33%

Los 2 pacientes con esplenomegalia, no asociaron hepatomegalia, trastorno hematológico ni facilidad para el sangrado.

El paciente con trastorno hematológico presentó monocitosis y eosinofilia, sin esplenomegalia ni otras alteraciones sanguíneas.

El tumor sólido en 1 afectada consistió en un cáncer de mama de debut a los 50 años.

La comparación de las infecciones recurrentes y facilidad para el sangrado entre NSML y NS se muestra en la tabla 113.

Tabla 113. Comparativa de infecciones y facilidad para el sangrado entre NSML y NS.

	NSML	NS	P
Infecciones recurrentes	2/6 (33,33%)	26/46 (56,52%)	0,28
Facilidad para el sangrado	2/6 (33,33%)	31/52 (59,62%)	0,22

4.5. SÍNDROME LEGIUS (LGSS)

4.5.1. Descripción de la serie: edad de remisión y sexo

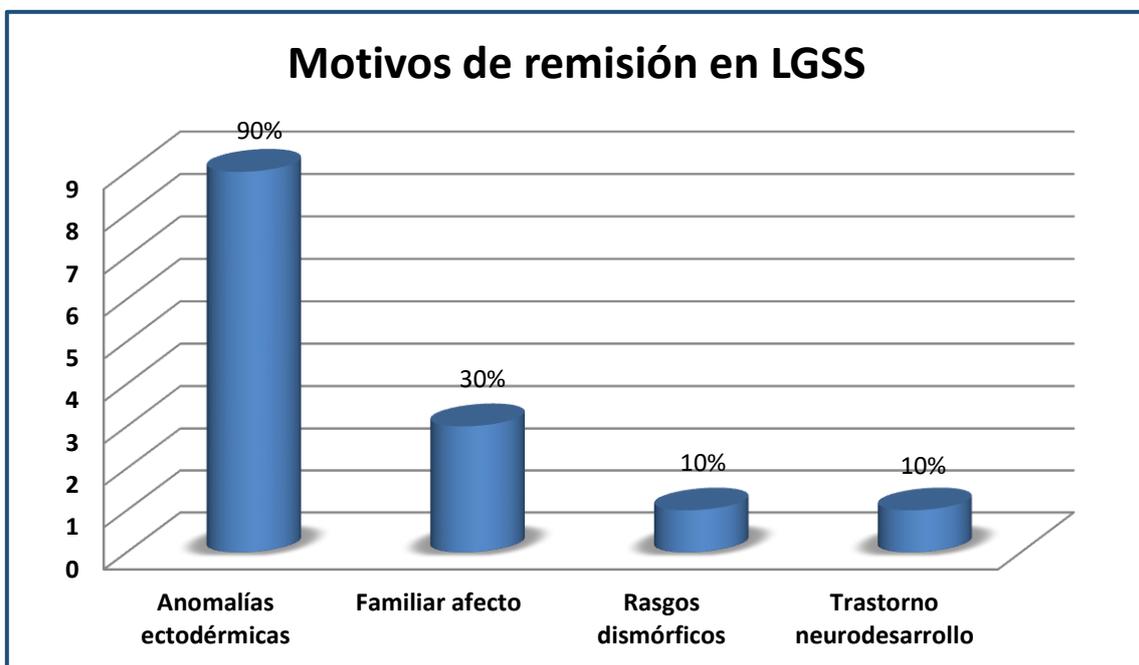
Se registraron un total de 10 pacientes afectados de LGSS (7,35% de la serie), incluyendo 6 mujeres (60%) y 4 varones (40%), todos ellos con variantes patogénicas en el gen *SPRED1*.

La edad media en el momento de su remisión a Genética Médica fue de $18,33 \pm 14,35$ años (R: 3 a 40 años). El 60% de afectados tuvieron una edad igual o inferior a 13 años.

4.5.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

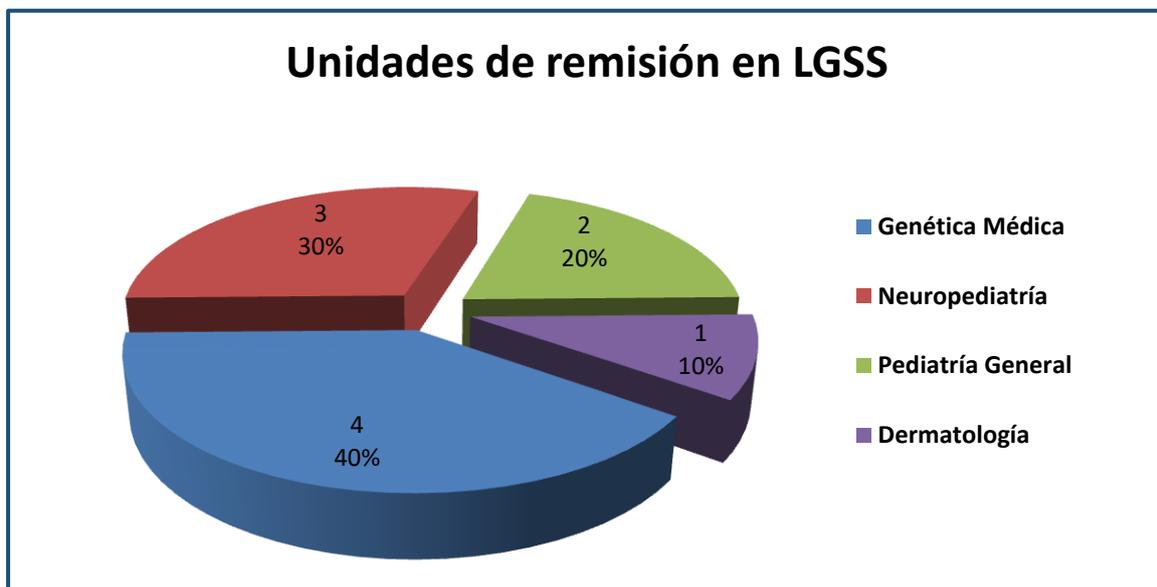
Los motivos de remisión a Genética Médica (n=10) se muestran en la figura 63.

Figura 63. Motivos de remisión a Genética Médica de los pacientes LGSS.



Las unidades de remisión (n=10) se muestran en la figura 64.

Figura 64. Unidades de remisión en LGSS.



Constaba sospecha diagnóstica de RASopatía en el momento de su remisión a consulta en 9 casos (90%), sin confirmación molecular en ninguno de ellos, todos con diagnóstico presuntivo de NF1.

4.5.3. Base genética

Las variantes patogénicas identificadas en el gen *SPRED1* se recogen en la tabla 114.

Tabla 114. Variantes patogénicas en el gen *SPRED1* en los pacientes con LGSS.

NM_152594.2					
Gen	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Nº pacientes	Referencia
<i>SPRED1</i>	2 a 7	c.33-¿_1135+?del		1	
	2	c.52C>T	p.R18*	1	Messiaen L et al.: JAMA 2009; 302(19):2111-8
	5	c.493delA	p.S165Vfs*9	1	Patogénico HGMD (CD113509)
		c.571C>T	p.Q191*	4	n.r.
	7	c.796_797delAT	p.M266Vfs*4	1	Brems H et al.: Nat Genet 2007; 39(9):1120-6
		c.1088T>A	p.I363K	2	n.r.

n.r.: no registrado

6 de los 10 pacientes pertenecían a 2 familias de LGSS (60%), 1 con 4 miembros incluidos en la serie y la otra con 2. El patrón de herencia se recoge en la tabla 115.

Tabla 115. Patrón de herencia en LGSS.

	Total	Porcentaje
<i>De novo</i>	1/10	10%
Origen materno	4/10	40%
Origen paterno	1/10	10%
Aparentemente materno	3/10	30%
Aparentemente paterno	1/10	10%

4.5.4. Datos referentes a los progenitores

La edad media de los progenitores al nacimiento del afectado fue de $27,87 \pm 5,89$ años para las madres (R: 21 a 39 años) (n=8) y de $29,57 \pm 4,85$ años para los padres (R: 22 a 37 años) (n=7).

Al distinguir entre progenitores sanos (enfermedad *de novo* confirmada y aparente en el probando) y afectados (enfermedad heredada confirmada y sospechada en el probando), la edad media en el momento del nacimiento de los afectados se muestra en la tabla 116.

Tabla 116. Edad media al nacimiento de los afectados de progenitores sanos y enfermos por sexo en LGSS.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	1	25 años	6	$30,33 \pm 4,84$ años P _{50%} 30,5 años
Madre	1	21 años	7	$28,86 \pm 5,61$ años P _{50%} 30 años

Resultados

La talla media de los progenitores con distinción entre afectos y sanos y por sexo se muestra en la tabla 117.

Tabla 117. Talla media de los progenitores afectos y sanos por sexo en LGSS.

	N	Sano/a	N	Enfermo/a
Padre	n.r.	-	3	173,66 ± 1,52 cm (R: 172-175 cm)
Madre	n.r.	-	4	157,75 ± 5,31 cm (R: 150-162 cm)

n.r.: no registrado

La talla diana media de los afectados se situó en 167,66 ± 11,42 cm (R: 154,5 a 175 cm). En desviaciones estándar la talla diana media fue de -0,87 ± 0,65 DE (R: -1,61 a -0,38 DE).

Al diferenciar por sexo y enfermedad heredada vs *de novo*, solo se dispuso de talla diana en una mujer con enfermedad heredada situada en 154,5 cm y en ninguna mujer con enfermedad *de novo*. En el caso de los varones, solo se dispuso de la talla diana media de 2 afectados con enfermedad heredada, que se situó en 174,25 ± 1,06 cm con P_{50%} 174,25 cm y en ninguno con enfermedad *de novo*.

Se pudo calcular la talla ajustada a la talla media parental en 3 pacientes, todos ellos con enfermedad heredada, situándose en todos dentro de la normalidad (±1 DE).

4.5.5. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación

A nivel prenatal, hubo 1 único caso de 4 con registro con identificación de anomalías (25%), consistente en macrosomía. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hallazgos ecográficos prenatales anómalos y la existencia postnatal de retraso motor, del lenguaje o cognitivo (p=0,25), DI (p=0,51) ni anomalías renales (p=0,05).

En cuanto a la vía de parto (n=7), el nacimiento fue eutócico en 4 (57,14%) y mediante cesárea en 3 (42,86%).

La EG media al nacimiento (n=8) se situó en 39,5 ± 0,92 semanas con P_{50%} 40 semanas. Por sexo, fue de 39,5 ± 1 semanas con P_{50%} 40 semanas en las mujeres (n=4) y en 39,5 ± 1 con P_{50%} 40 semanas en los varones (n=4), sin casos de prematuridad.

En cuanto a la somatometría al nacimiento, la media de las variables antropométricas peso, talla y PC se muestra en la tabla 118.

Tabla 118. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en LGSS.

	N	Peso medio (g y DE)	N	Talla media (cm y DE)	N	PC medio (cm y DE)
Varones	4	3227,5 ± 263,99 g P _{50%} 3230 g	3	50,67 ± 2,08 cm P _{50%} 50 cm	n.r.	-
		-0,29 ± 0,50 DE P _{50%} -0,27 DE		0,33 ± 1,52 DE P _{50%} -0,23 DE		
Mujeres	2	3325 ± 530,33 g P _{50%} 3325 g	2	50,5 ± 0,70 cm P _{50%} 50,5 cm	1	36 cm (P92, 1,43 DE)
		1,40 ± 0,71 DE P _{50%} 1,40 DE		0,75 ± 0,05 DE P _{50%} 0,75 DE		

n.r.: no registrado.

No hubo casos con peso bajo o elevado ni talla baja al nacimiento.

En relación a la necesidad de reanimación (n=6), esta fue precisa en 1 caso (16,67%), con nacimiento en semana 38 mediante cesárea por no progresión de parto y malposición fetal, con APGAR 6/8/10.

Ningún afectado presentó dificultades de alimentación (n=6).

4.5.6. Antropometría, crecimiento y desarrollo

La edad media en el momento de la valoración con antropometría de los pacientes en consulta fue de 25,8 ± 14,6 años (R: 5,25 a 40 años) para las mujeres (n=6) y de 8,3 ± 1,94 años (R: 6,75 a 11,08 años) para los varones (n=4). La media de variables antropométricas por sexo en LGSS en su valoración en consulta se muestra en la tabla 119.

Tabla 119. Media de variables antropométricas por sexo en LGSS en su valoración en consulta.

	N	Edad media (años)	N	Talla media (DE)	N	Peso medio (DE)	N	IMC medio (DE)	N	PC medio (DE)
Masculino	4	8,3 ± 1,94 (R: 6,75 - 11,08)	4	-0,73 ± 0,85 (R: -1,61 - 0,42)	4	-0,27 ± 0,62 (R: -0,98 - 0,53)	4	0,05 ± 0,53 (R: -0,73 - 0,48)	3	0,06 ± 0,59 (R: -0,59 - 0,55)
Femenino	6	25,8 ± 14,6 (R: 5,25 - 40)	6	-0,63 ± 0,46 (R: -1,19 - -0,13)	5	0,99 ± 2,78 (R: -1,53 - 5,71)	5	1,53 ± 3,5 (R: -1,58 - 7,54)	5	-0,32 ± 0,61 (R: -1,09 - 0,33)

En todos los casos la somatometría para peso, talla, IMC y PC se situó dentro de la normalidad, salvo por una paciente adulta con peso e IMC elevados.

La talla media de los adultos afectados (≥ 18 años) fue de 160,25 cm ± 2,75 con P_{50%} 160,5 cm para las mujeres (n=4), sin varones en este rango de edad en esta categoría clínica.

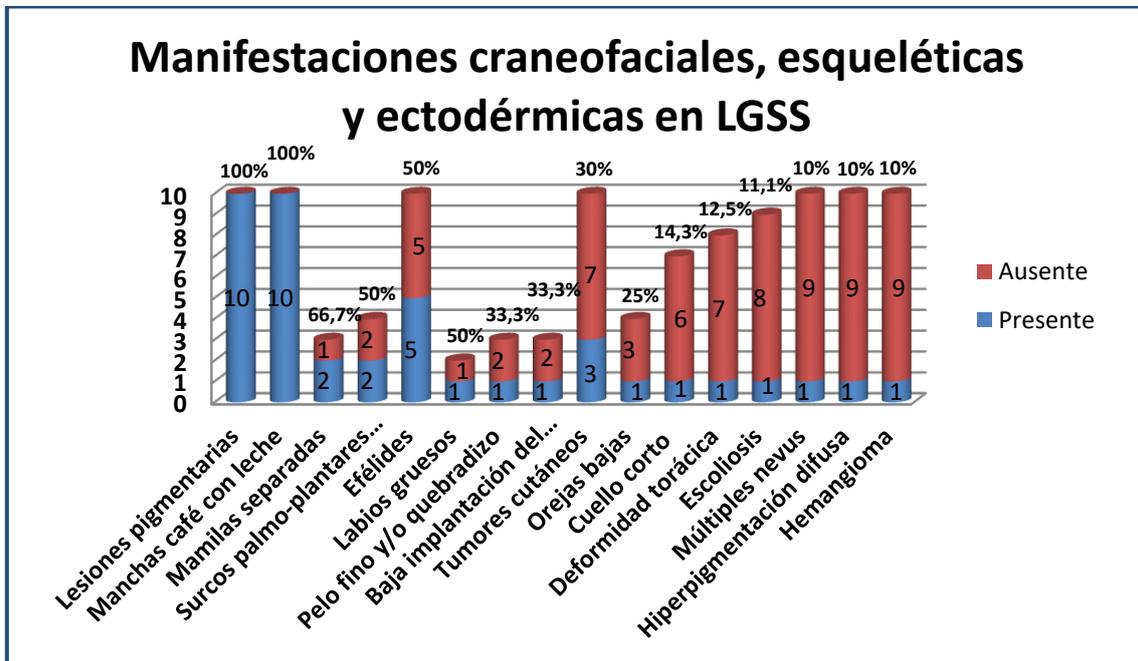
En relación al desarrollo puberal, fue normal en 3 afectados y no hubo problemas de fertilidad en 4 casos con registro.

En relación a la existencia de abortos (n=4), una paciente presentó un embarazo ectópico y un aborto espontáneo en semana 12 no estudiado (25%).

4.5.7. Rasgos dismórficos craneofaciales, manifestaciones ectodérmicas, esqueléticas y linfáticas

Las diferentes características craneofaciales, esqueléticas y ectodérmicas registradas se muestran en la figura 65.

Figura 65. Rasgos dismórficos craneofaciales, anomalías esqueléticas y ectodérmicas en LGSS.



La deformidad torácica, presente en 1 afectado, consistió en pectus excavatum.

En el paciente con escoliosis no se especificaron los grados ni el tratamiento.

Hubo 1 solo caso con registro de surco palmar único unilateral, asociando este mismo paciente braquidactilia (n=3) (33,33%).

1 paciente presentó asimetría corporal (n=6) (16,67%), el único con escoliosis, consistente en disimetría de miembros inferiores con necesidad de plantillas en la infancia.

En cuanto a las manifestaciones ectodérmicas, hubo 1 solo paciente con registro de xerosis cutánea. Las MCL, presentes en los 10 casos, se dieron en número igual o superior a 3 en todos ellos. De los 3 pacientes con tumores cutáneos, 1 fue un papiloma y 2 otros tipos tumorales, incluyendo 1 caso de molusco contagioso y el otro con condiloma acuminado vulvar. Hubo registro de escaso pelo en cejas en 1 solo paciente y de pelo oscuro en 1 de 2. 1 de 3 pacientes presentó mal implantación dentaria (33,33%) y 1 de 2 caries dentales.

En relación al fenotipo craneofacial, solo se dispuso de fotografías clínicas en 1 caso. El análisis de las mismas utilizando el programa de reconocimiento facial Face2Gene, clasificó a este paciente en relación a NS como atípico (compatibilidad baja con NS en Face2Gene) (Figura 66). Face2Gene no identificó de forma específica el fenotipo Legius.

No hubo afectados que presentaran anomalías linfáticas (n=5).



Figura 66. Fenotipo craneofacial en paciente LGSS (p.Q191X).

4.5.8. Manifestaciones cardiológicas

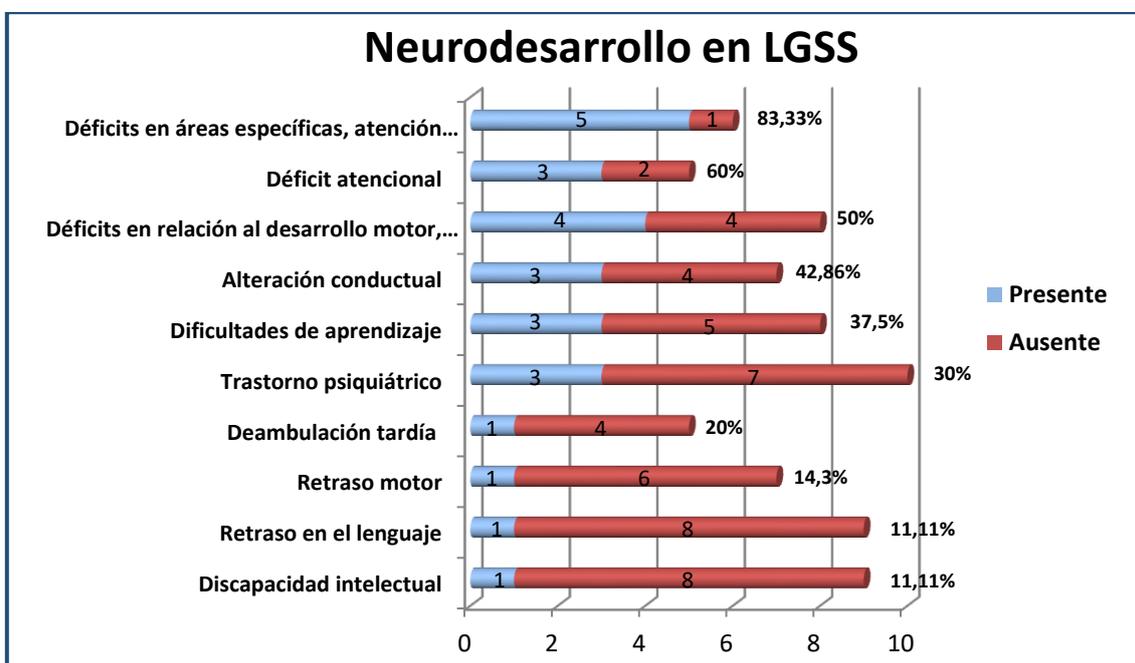
No se detectaron defectos cardíacos estructurales en ningún caso (n=6). En los 6 pacientes con normalidad cardiológica, la edad media en la valoración por Cardiología fue de $21,63 \pm 14,91$ años (R: 7,25 – 40 años). No hubo seguimiento programado por parte de Cardiología en ninguno de los afectados tras la valoración inicial normal. Tampoco se describieron anomalías ECG (n=5).

4.5.9. Neurodesarrollo

La edad media a la que se obtuvieron los datos en relación al neurodesarrollo (n=10) fue de $18,96 \pm 13,89$ años (R: 5,25 a 40 años).

La afectación en las distintas áreas del neurodesarrollo se muestra en la figura 67.

Figura 67. Afectación del neurodesarrollo en LGSS.



El paciente con retraso en la deambulación autónoma, inició la marcha entre los 18 y los 24 meses, siendo el único caso tratado fisioterapia (n=3). No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre el retraso motor y la DI (p=1,00).

Resultados

En el afectado con retraso del lenguaje, se describió como simple o inferior al esperado para su edad, siendo el único caso con logopedia (n=3), y distinto al paciente anteriormente mencionado con deambulación tardía. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la hipoacusia y el retraso del lenguaje ($p=1,00$).

De los 3 pacientes con dificultades de aprendizaje, 2 de ellos precisaron apoyo menor y el tercero significativo.

En cuanto al nivel de estudios alcanzado, hubo registro de titulación universitaria en 2 casos.

1 de 2 afectados con registro presentó discalculia, distinto a los 3 con déficit atencional. Entre otras manifestaciones en relación con áreas específicas (n=6), 2 afectados presentaron dificultades en la motricidad (33,33%).

Los 3 pacientes con trastornos conductuales, cursaron con TDAH, ansiedad, y el tercero con hiperactividad, impulsividad y déficit atencional.

En el paciente con DI, esta fue leve con CI de 65.

Ningún afectado presentó epilepsia.

En los 3 pacientes con trastornos psiquiátricos, estos consistieron en depresión/ansiedad en 2 y autismo en el tercero.

No hubo diferencias estadísticamente significativas según la enfermedad hubiese sido *de novo* o heredada en el porcentaje de retraso motor ($p=1,00$), retraso del lenguaje ($p=1,00$), dificultades de aprendizaje ($p=1,00$), trastorno conductual ($p=1,00$), patología psiquiátrica ($p=1,00$) ni DI ($p=1,00$).

En cuanto a las técnicas de neuroimagen, se realizaron en 6 pacientes, consistiendo en todos ellos en RM cerebral, identificando anomalías de SNC en 4 de ellos (66,67%).

Un paciente fue diagnosticado de tumor de SNC, tratándose de un posible hamartoma de hipocampo izquierdo, asociando malformación de Chiari tipo 1. Otro caso cursó con quistes coroideos, otro con aumento del espacio subaracnoideo y el último con anomalías de sustancia blanca. Este paciente precisó ingreso al nacimiento por hemorragia subaracnoidea occipito-parietal izquierda y hematoma subgaleal. En la RM cerebral se evidenció hiperintensidad lineal en sustancia blanca parieto-occipital izquierda con retracción del atrio y cuerno ipsilateral, compatible con gliosis residual a hemorragia perinatal. Inicialmente presentó hemiparesia leve derecha con hiperreflexia, siendo finalmente alta con normalidad neurológica. Entre otras anomalías de SNC, tanto el paciente con aumento del espacio subaracnoideo, como el paciente con hamartoma de hipocampo izquierdo y Chiari tipo 1, asociaron ambos megacisterna magna.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre la existencia de anomalías de SNC y el retraso del lenguaje ($p=1,00$), las dificultades de aprendizaje ($p=1,00$), los déficits en habilidades específicas, atención o conducta ($p=1,00$), los trastornos conductuales ($p=1,00$), la patología psiquiátrica ($p=0,47$) ni la DI ($p=1,00$).

4.5.10. Anomalías renales, genitourinarias y anorrectales

1 de 6 pacientes presentó anomalías renales consistentes en RVU grado III unilateral resuelto (16,67%). Ningún paciente presentó anomalías genitales (n=9). Entre las anomalías anorrectales (n=9), hubo 1 paciente con estenosis anal intervenida (11,11%).

4.5.11. Manifestaciones oftalmológicas

Las anomalías oftalmológicas registradas se recogen en la tabla 120.

Tabla 120. Anomalías oftalmológicas en LGSS.

	N	Porcentaje
Anomalías oculares	4/10	40%
Defectos de refracción	4/10	40%
Miopía	4/10	40%
Ambliopía	1/10	10%
Anomalías retinianas	1/10	10%

En los 4 pacientes con miopía, fue leve o no especificada en 3 de ellos y elevada (igual o superior a 8 dioptrías) en el cuarto, asociando este último ambliopía y anomalías retinianas con fondo de ojo con atrofia circumpapilar derecha.

4.5.12. Audición

La audición estuvo conservada en 7 pacientes (77,78%), mientras que 2 presentaron hipoacusia (22,22%), uno de ellos de tipo no especificado y el otro de transmisión.

4.5.13. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes

Las manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes registradas se recogen en la tabla 121.

Tabla 121. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes en LGSS.

	Total	Porcentaje
Trastorno hematológico	0/8	0%
Facilidad para el sangrado	2/5	40%
Tumores sólidos	2/10	20%
Infecciones recurrentes	3/7	42,86%
Fenómenos autoinmunes	1/2	50%
Tiroiditis autoinmune	1/6	16,67%

Resultados

Se diagnosticó un tumor sólido en 2 pacientes, una de ellas con quistes mamarios bilaterales y la otra con un quiste simple único en mama izquierda.

1 paciente presentó un fenómeno de tipo autoinmune con 2 episodios de bursitis de cadera.

Se registraron anomalías de hormonas tiroideas o tiroiditis autoinmune en 1 caso. Se trataba de una paciente con hipotiroidismo autoinmune con 2 brotes de hashitoxicosis por lo que recibió tratamiento definitivo con yodo radiactivo.

Se muestra una comparativa de algunas características clínicas entre LGSS vs NS y LGSS vs NFNS en la tabla 122.

Tabla 122. Comparación de características clínicas entre LGSS vs NS y LGSS vs NFNS.

	LGSS	NS	p	NFNS	p
Prematuridad	0/8 (0%)	15/74 (20,27%)	*	2/14 (14,29%)	0,26
Dificultades de alimentación	0/6 (0%)	47/64 (73,44%)	*	5/14 (35,71%)	0,09
Anomalías linfáticas	0/5 (0%)	10/44 (22,72%)	*	0/13 (0%)	*
Déficits DPM, lenguaje o cognición	4/8 (50%)	56/79 (70,89%)	0,22	14/16 (87,5%)	0,04
DI	1/9 (11,11%)	19/61 (31,15%)	0,21	11/14 (78,57%)	0,01

*: no hay n suficiente y no tiene sentido la comparación

4.6. SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO (CFC)

4.6.1. Descripción de la serie: base genética, edad de remisión, sexo y fallecimientos

Se recogieron un total de 8 afectados por CFC (5,88% de la serie), incluyendo 4 varones y 4 mujeres (50% respectivamente).

La distribución por genes y sexo se muestra en la tabla 123.

Tabla 123. Distribución de variantes patogénicas en los distintos genes causales y por sexo en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>
Varones	2	1	1
Mujeres	2	1	1
Total	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)

Las variantes patogénicas identificadas en los distintos genes causales se muestran en la tabla 124.

Tabla 124. Variantes patogénicas en los distintos genes causales en pacientes CFC.

Secuencia referencia	Gen	Exón	Nucleótido	Aminoácido	Nº pacientes	Referencia
NM_004333.6 NP_004324.2	<i>BRAF</i>	6	c.730A>C	p.T244P	1	Schulz et al.: Clin Genet 2008; 73(1):62-70
		12	c.1495A>G	p.K499E	1	Rodriguez-Viciana et al.: Science 2006; 311(5765):1287-1290
			c.1501G>A	p.E501K	1	Rodriguez-Viciana et al.: Science 2006; 311(5765):1287-1290
		15	c.1801A>C	p.K601Q	1	Sarkozy et al.: Hum Mutat 2009; 30(4):695-702
NM_004985.4 NP_004976.2	<i>KRAS</i>	2	c.101C>G	p.P34R	1	Schubbert et al.: Nat Genet 2006; 38(3):331-336
		4	c.458A>T	p.D153V	1	Niihori et al.: Nat Genet 2006; 38(3):294-296
NM_002755.4 NP_002746.1	<i>MAP2K1</i>	2	c.199G>A	p.D67N	1	Nava et al.: J Med Genet 2007; 44(12):763-771
		3	c.371C>A	p.P124Q	1	Gripp et al.: Am J Med Genet A. 2007; 143A(13):1472-1480

En cuanto al patrón de herencia, la enfermedad fue confirmada *de novo* en 6 casos (75%) y aparentemente *de novo*, dada la ausencia de manifestaciones clínicas en los progenitores, pero sin confirmación molecular, en los 2 restantes (25%).

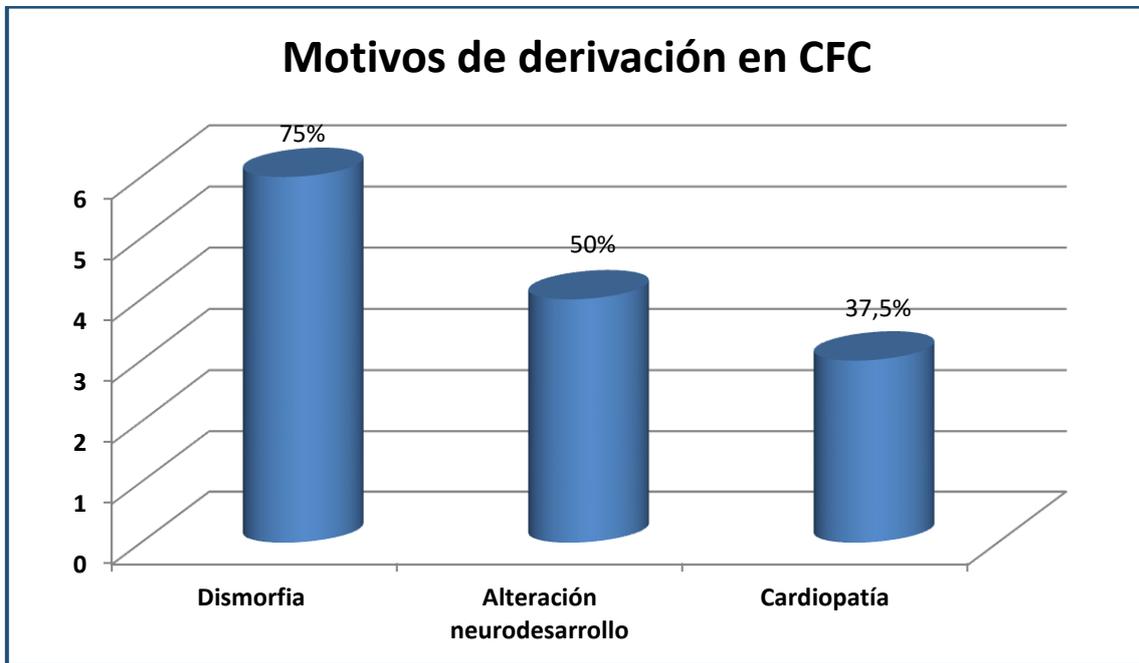
La edad media de remisión a Genética Médica (n=8) fue de $3,66 \pm 2,6$ años (R: 4 meses a 8 años).

Como se ha comentado con anterioridad, de los 3 pacientes fallecidos del grupo general (2,20%), 1 se encontraba afecto de CFC por variante patogénica en *KRAS*. Tenía 9 años y 4 meses en el momento de su fallecimiento y aconteció como consecuencia de su cardiopatía (12,5% de mortalidad en el grupo CFC).

4.6.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

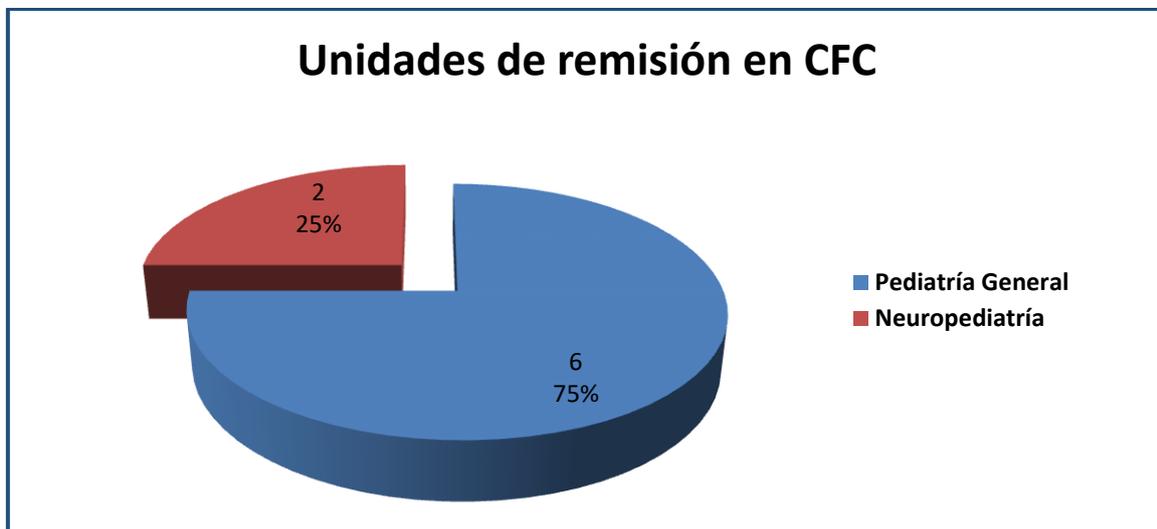
En cuanto al motivo de remisión (n=8) se muestra en la figura 68.

Figura 68. Motivos de remisión en CFC



Las unidades de remisión (n=8) se muestran en la figura 69.

Figura 69. Unidades de remisión en CFC.



Se había establecido sospecha de RASopatía en el momento de su remisión a Genética Médica en 2 de 5 afectados con registro (40%), con edades de 4 años y medio y 5 años respectivamente, con diagnóstico presuntivo de CFC sin confirmación molecular, ambos con variante patogénica en *BRAF*.

4.6.3. Datos referentes a los progenitores

La edad de los progenitores al nacimiento de los afectados, así como su talla y su distribución por sexo y la talla media diana y talla ajustada a la talla media parental para los afectados se muestran en la tabla 125.

Tabla 125. Edad y talla en los progenitores de los pacientes CFC. Talla media diana y talla ajustada a la talla media parental en CFC por sexo.

	n	Madres	n	Padres
Edad de los progenitores	8	32,5 ± 5,50 años P _{50%} 34 años	8	35,88 ± 5,69 años P _{50%} 35,5 años
Talla media de los progenitores	2	167 ± 14,14 cm (R: 157-177 cm)	2	177 ± 9,90 cm (R: 170-184 cm)
	n	Mujeres	n	Varones
Talla media diana para los afectados	1	157 cm (-1,19 DE)	1	187 cm (1,49 DE)
Talla parental ajustada para los afectados	1	Normal (±1 DE)	1	Anormal (>-1 DE)

4.6.4. Hallazgos ecográficos prenatales

Se recogieron hallazgos ecográficos prenatales anormales en 4 de 6 casos con registro (66,67%).

Las anomalías ecográficas identificadas y su distribución por gen causal se presentan en la tabla 126.

Tabla 126. Anomalías ecográficas prenatales en y distribución por genes en CFC.

Genes	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total CFC
Anomalías ecográficas prenatales	3/3 (100%)	0/1	1/2 (50%)	4/6 (66,67%)
Polihidramnios	3/3 (100%)	0/1	0/2	3/6 (50%)
Anomalías linfáticas	n.r.	0/1	1/2 (50%)	1/3 (33,33%)
Edema nuchal	n.r.	0/1	1/2 (50%)	1/3 (33,33%)
Macrosomía	1/1 (100%)	0/1	0/2	1/4 (25%)

n.r.: no registrado

La macrosomía y el polihidramnios se presentaron de manera conjunta en 1 afectado con variante patogénica en *BRAF*.

No se evidenció asociación estadísticamente significativa entre la detección de anomalías ecográficas prenatales y la presencia postnatal de anomalías de SNC (p=0,12), defectos cardiacos (p=0,44), anomalías renales (p=0,39), anomalías genitales (p=0,17) ni la gravedad del fenotipo craneofacial (Face2Gene) (p=0,08).

4.6.5. Nacimiento y periodo neonatal

La EG media al nacimiento (n=8) se recoge en la tabla 127.

Tabla 127. EG media al nacimiento y distribución por sexo en CFC.

	N	Mujeres	N	Varones
EG media	4	38,25 ± 1,70 semanas (P _{50%} 38,5 semanas)	4	35,75 ± 4,19 semanas (P _{50%} 36,5 semanas)
EG media global	37 ± 3,25 semanas (P _{50%} 37,5 semanas)			

El nacimiento fue prematuro en 3 casos (37,50%), 2 de ellos con variante patogénica en *BRAF* en semanas 30 y 36 (50%) y 1 con variante patogénica en *MAP2KI* en semana 36 (50%). El tipo de nacimiento no estuvo registrado en ninguno de los casos. La necesidad de reanimación estuvo registrada en 5 afectados, no siendo precisa en ninguno de ellos (2 *BRAF*, 2 *KRAS* y 1 *MAP2KI*).

En cuanto a la somatometría al nacimiento, la media de las variables antropométricas peso, talla y PC se muestra en la tabla 128.

Tabla 128. Variables antropométricas con media al nacimiento por sexo en CFC.

	N	Peso medio (g y DE)	N	Talla media (cm y DE)	N	PC medio (cm y DE)
Varones	4	2814 ± 931,48 g P _{50%} 3090 g	4	47,5 ± 4,20 cm P _{50%} 48 cm	4	35 ± 3,91 cm P _{50%} 35,5 cm
		0,40 ± 0,48 DE 0,31 DE		0,02 ± 1,38 DE 0,625 DE		1,45 ± 1,12 DE 1,05 DE
Mujeres	3	3796,67 ± 576,22 g P _{50%} 3840 g	3	50,33 ± 0,57 cm P _{50%} 50 cm	3	36,5 ± 0,87 cm P _{50%} 36 cm
		1,85 ± 0,88 DE 1,76 DE		0,46 ± 0,57 DE 0,62 DE		1,82 ± 0,62 DE 1,8 DE

El peso al nacimiento fue elevado (>2 DE) en 1 caso (14,29%), por variante patogénica en *KRAS* (50%). Ningún paciente presentó bajo peso (<-2 DE) al nacimiento.

Un solo paciente con variante patogénica en *KRAS* presentó talla baja al nacimiento (14,29%).

2 de los 7 pacientes con registro de PC, 1 varón con variante patogénica en *BRAF* (25%) y 1 mujer con variante patogénica en *KRAS* (50%), presentaron macrocefalia al nacimiento (28,57%), sin ningún caso de microcefalia.

4.6.6. Dificultades de alimentación

En cuanto a las dificultades de alimentación, su distribución en función del gen mutado se muestra en la tabla 129.

Tabla 129. Distribución de problemas de alimentación por gen mutado en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Dificultades alimentación	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	6/7 (85,71%)
Escaso apetito	n.r.	1/1 (100%)	0/1	1/2 (50%)
RGE	n.r.	1/1 (100%)	1/2 (50%)	2/3 (66,67%)
Gastrostomía	n.r.	1/1 (100%)	0/2	1/3 (33,33%)

n.r.: no registrado; RGE: reflujo gastroesofágico.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de porcentajes entre las dificultades de alimentación en CFC (85,71%) vs NS (73,43%) ($p=0,48$).

Uno de los pacientes con variante patogénica en *KRAS* fue el descrito con escaso apetito, RGE y necesidad de gastrostomía. En 4 de los 6 pacientes referidos con dificultades de alimentación no se especificó el motivo.

4.6.7. Antropometría, crecimiento y desarrollo

La edad media en su valoración en consulta, la media de las variables antropométricas peso, talla, IMC y PC y su distribución por sexo se muestran en la tabla 130.

Tabla 130. Media de variables antropométricas por sexo en CFC en su valoración en consulta.

	N	Edad media (años)	N	Talla media (DE)	N	Peso medio (DE)	N	IMC medio (DE)	N	PC medio (DE)
Varones	4	5 ± 2,25 (R: 2,33 - 7,83)	4	-3,78 ± 3,75 (R: -9,36 - -1,52)	4	-1,77 ± 2,10 (R: -3,61 - 1,25)	4	-1,11 ± 1,71 (R: -2,49 - 1,1)	4	-1,28 ± 2,13 (R: -3,67 - 0,96)
Mujeres	4	4,73 ± 4,61 (R: 0,67 - 10,92)	4	-2,99 ± 2,24 (R: -5,13 - -0,69)	4	-1,26 ± 0,75 (R: -2,07 - -0,47)	4	-0,81 ± 0,48 (R: -1,4 - -0,23)	4	0,64 ± 1,07 (R: -0,24 - 2,14)

La distribución de las variables antropométricas que quedaron fuera de la normalidad en función del gen mutado en CFC se muestra en la tabla 131.

Tabla 131. Distribución de bajo peso (<-2 DE), talla baja (<-2 DE), bajo IMC (<-2 DE), microcefalia (PC<-2 DE) y macrocefalia (PC>2 DE) en función del gen mutado en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Talla baja	2/4 (50%)	2/2 (100%)	0/2	4/8 (50%)
Bajo peso	2/4 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	4/8 (50%)
Bajo IMC	1/4 (25%)	0/2	1/2 (50%)	2/8 (25%)
Microcefalia	0/4	1/2 (50%)	1/2 (50%)	2/8 (25%)
Macrocefalia	0/4	0/2	1/2 (50%)	1/8 (12,5%)

Resultados

Solo en 1 de los casos con variante patogénica en *KRAS*, la talla baja tuvo un inicio prenatal. En los 4 pacientes con bajo peso y en los 2 casos con microcefalia, sendas alteraciones fueron de inicio postnatal. La talla baja y el bajo peso fueron coincidentes en 3 casos, de modo que 1 de los pacientes con talla baja tuvo peso dentro de la normalidad y al contrario. En el caso con macrocefalia se desconoce su PC al nacimiento.

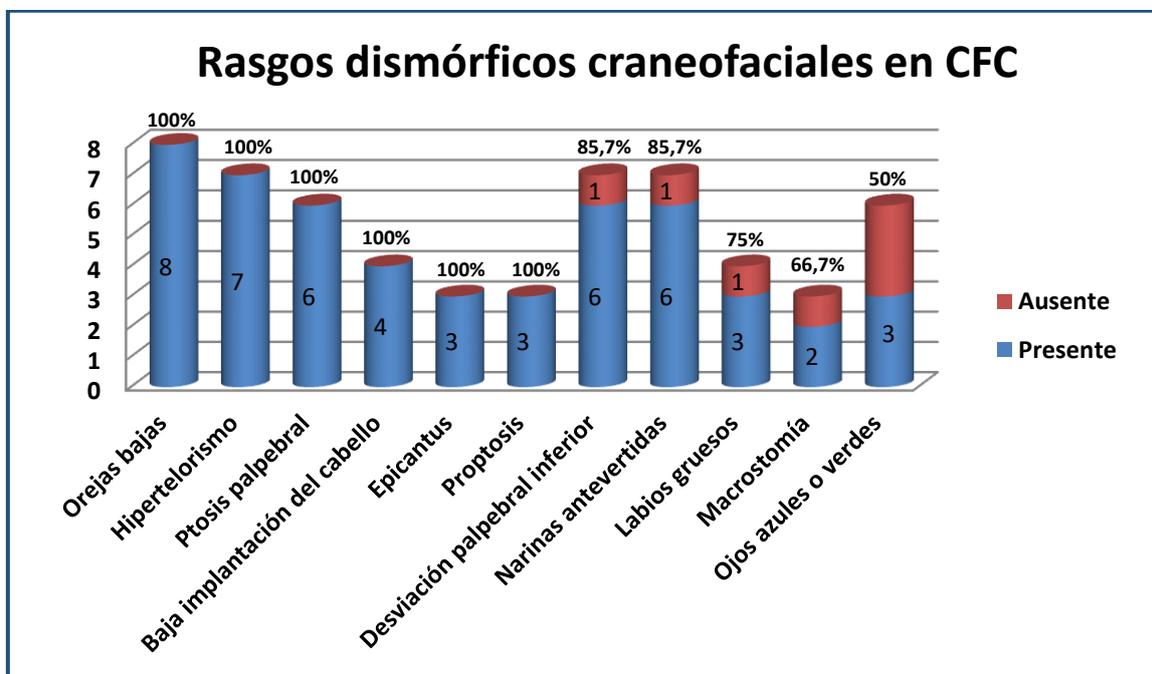
Hubo registro de determinación de GH en 1 paciente con variante patogénica en *BRAF* obteniendo un resultado normal. De 4 pacientes con registro, ninguno recibió tratamiento con GH.

Hubo registro en relación al desarrollo puberal en 1 sola paciente con variante patogénica en *MAP2K1* situándose dentro de la normalidad.

4.6.8. Rasgos dismórficos craneofaciales

Las diferentes características craneofaciales registradas se muestran en la figura 70.

Figura 70. Rasgos dismórficos craneofaciales en CFC.



La distribución de los distintos rasgos dismórficos craneofaciales en función del gen mutado se muestra en la tabla 132.

Tabla 132. Distribución de rasgos dismórficos en función del gen mutado en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Epicantus	n.r.	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
Ojos claros	2/2 (100%)	1/2 (50%)	0/2	3/6 (50%)
Hipertelorismo	4/4 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Desviación palpebral inferior	4/4 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	6/7 (85,71%)
Ptosis palpebral	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	6/6 (100%)
Proptosis	n.r.	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
Narinas antevertidas	4/4 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	6/7 (85,71%)
Labios gruesos	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	3/4 (75%)
Macrostomía	n.r.	1/1 (100%)	1/2 (50%)	2/3 (66,67%)
Baja implantación del cabello	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)
Pabellones auriculares bajos	4/4 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	8/8 (100%)

n.r.: no registrado

Los 3 pacientes con ojos azules o verdes eran de origen alemán y no se recogió en ningún caso el color de ojos de los progenitores.

En cuanto a la ptosis palpebral, en 4 de los casos no se especificó si precisaron o no tratamiento y el tipo (2 *BRAF* y 2 *KRAS*), en 1 caso se trató de una ptosis leve sin necesidad de tratamiento (*MAP2K1*) y en otro precisó intervención quirúrgica (*MAP2K1*).

Se dispuso de fotografías clínicas de 3 de los casos (Figura 71). El análisis de las mismas con el programa de reconocimiento facial Face2Gene arrojó los resultados que se muestran en la tabla 133.

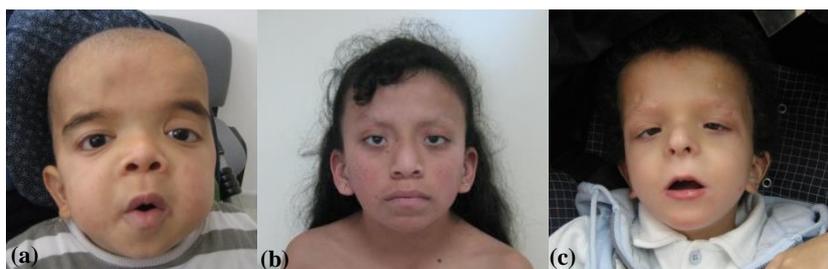


Figura 71. Fenotipo craneofacial en pacientes CFC. (a) Variante patogénica p.P34R en *KRAS*. (b) Variante patogénica p.D67N en *MAP2K1*. (c) Variante patogénica p.P124Q en *MAP2K1*.

Tabla 133. Clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene y su distribución por genes en CFC.

Fenotipo NS				
	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Atípico (low)	n.r.	0/1	0/2	0/3
Sugestivo (med)	n.r.	0/1	1/2 (50%)	1/3 (33,33%)
Típico (high)	n.r.	1/1 (100%)	1/2 (50%)	2/3 (66,67%)
Fenotipo CFC				
	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Atípico (low)	n.r.	0/1	0/2	0/3
Sugestivo (med)	n.r.	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
Típico (high)	n.r.	0/1	0/2	0/3

n.r.: no registrado

4.6.9. Anomalías esqueléticas

Las principales anomalías esqueléticas en función del gen mutado se muestran en la tabla 134.

Tabla 134. Anomalías esqueléticas en CFC en función del gen mutado.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Cuello corto	4/4 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	8/8 (100%)
Pterigium colli	0/4	0/2	1/2 (50%)	1/8 (12,5%)
Deformidad torácica	3/3 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	5/5 (100%)
Pectus carinatum	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	2/3 (66,67%)
Pectus excavatum	2/2 (100%)	0/1	0/1	2/4 (50%)
Pectus carinatum superior / excavatum inferior	n.r.	0/1	1/1 (100%)	1/2 (50%)
Tórax corto y ancho	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	4/4 (100%)
Mamilas separadas	1/1 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	5/5 (100%)
Escoliosis	n.r.	1/1 (100%)	n.r.	1/1 (100%)

n.r.: no registrado

Hubo registro de 1 paciente con variante patogénica en *BRAF* con mamilas supernumerarias.

En el paciente con escoliosis los grados y el tratamiento no estuvieron especificados.

Los surcos palmo-plantares fueron profundos en 6 pacientes (75%), 3 de ellos con variante patogénica en *BRAF* (32,31%), 2 en *KRAS* (100%) y 1 en *MAP2KI* (50%).

Se describió clinodactilia en 1 de 2 afectados con registro (50%), con variante patogénica en *MAP2KI*. Se recogió la presencia de braquidactilia en 1 de 2 casos con registro (50%), por variante patogénica en *KRAS*.

Hubo registro de 1 paciente con deformidad en pies, consistente en pie en mecedora, por variante patogénica en *KRAS*. Este fue a su vez el único afectado recogido con hiperlaxitud articular.

4.6.10. Manifestaciones ectodérmicas

Las diferentes alteraciones ectodérmicas observadas y su distribución por genes se recogen en la tabla 135.

Tabla 135. Distribución por genes de las alteraciones ectodérmicas en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2KI</i>	Total
Pelo fino y quebradizo	n.r.	1/2 (50%)	1/2 (50%)	2/4 (50%)
Pelo escaso	n.r.	1/1 (100%)	1/2 (50%)	2/3 (66,67%)
Pelo grueso	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	3/4 (75%)
Pelo rizado o lanoso	3/3 (100%)	1/2 (50%)	2/2 (100%)	6/7 (85,71%)
Pelo oscuro	2/2 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	6/6 (100%)
Pelo escaso en cejas	4/4 (100%)	1/2 (50%)	2/2 (100%)	7/8 (87,5%)
Hipertriosis	1/1 (100%)	0/1	0/2	1/4 (25%)
Surcos palmo-plantares profundos	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	6/6 (100%)
Lesiones pigmentarias	1/1 (100%)	0/1	1/1 (100%)	2/3 (66,67%)
Múltiples nevus	n.r.	0/1	1/1 (100%)	1/2 (50%)
Lesiones hiperqueratóticas	4/4 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)
Hiperqueratosis palmo-plantar	3/3 (100%)	0/1	0/2	3/6 (50%)

Resultados

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2KI</i>	Total
Queratosis facial	n.r.	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
Queratosis pilar	1/1 (100%)	n.r.	2/2 (100%)	3/3 (100%)
Xerosis cutánea	2/2 (100%)	n.r.	2/2 (100%)	4/4 (100%)
Uñas distróficas	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1	2/3 (66,67%)
Hemangiomas	1/1 (100%)	0/1	0/1	1/3 (33,33%)
Hernias	2/2 (100%)	1/1 (100%)	n.r.	3/3 (100%)

n.r.: no registrado

Hubo 1 solo registro de hiperpigmentación difusa por variante patogénica en *BRAF*.

Se registró mal implantación dentaria en 1 caso por variante patogénica en *KRAS* y en otro paciente con variante patogénica en *MAP2KI* la presencia de caries dentales.

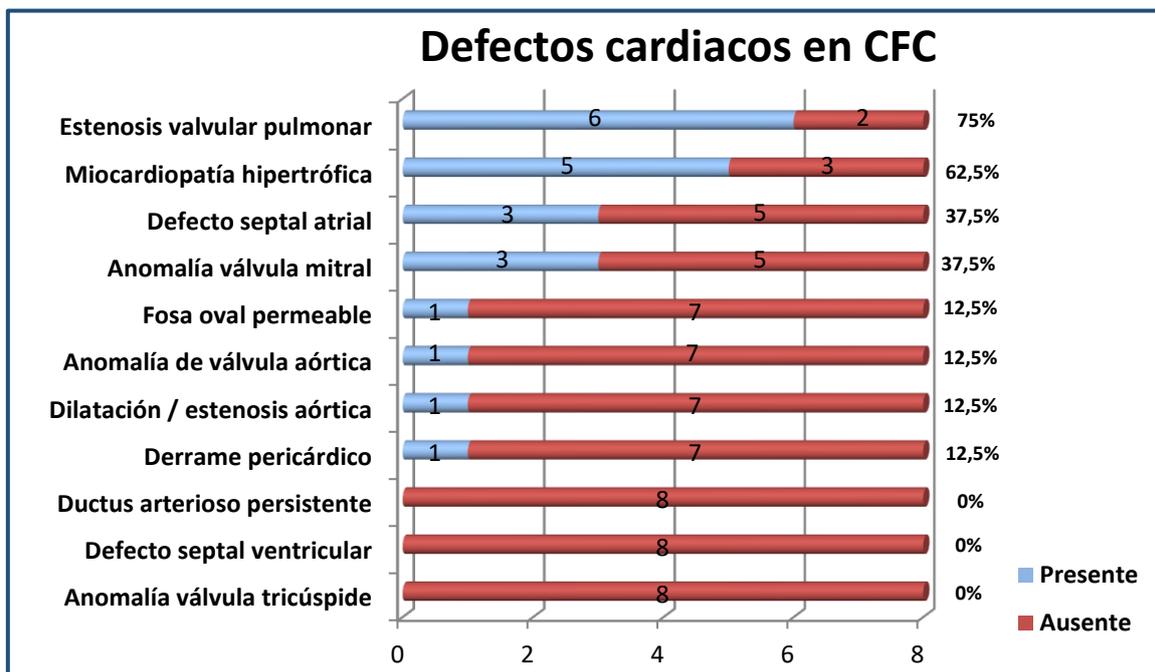
4.6.11. Anomalías linfáticas

Se describieron anomalías linfáticas en 1 de 2 casos con registro (50%), con variante patogénica en *KRAS*, consistente en linfedema persistente de localización en miembro inferior derecho junto con ascitis.

4.6.12. Manifestaciones cardiológicas

Los defectos estructurales cardiacos estuvieron presentes en 7 afectados (87,5%). Un solo paciente presentó normalidad cardiológica (12,5%) en la valoración a los 5,5 años, con variante patogénica en *BRAF* (25%). Los diferentes tipos de defectos cardiacos identificados se muestran en la figura 72.

Figura 72. Tipos de defecto cardiaco en CFC.



La distribución de las diferentes cardiopatías entre los distintos genes causales para CFC se muestra en la tabla 136.

Tabla 136. Distribución de las cardiopatías en los distintos genes causales para CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Defecto cardiaco	3/4 (75%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	7/8 (87,5%)
EVP	3/4 (75%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	6/8 (75%)
MCH	2/4 (50%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	5/8 (62,5%)
CIA	2/4 (50%)	1/2 (100%)	0/2	3/8 (37,5%)
FOP	1/4 (25%)	0/2	0/2	1/8 (12,5%)
CIV	0/4	0/2	0/2	0/8
Anomalía v. mitral	1/4 (25%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	3/8 (37,5%)
Anomalía v. aórtica	0/4	0/2	1/2 (50%)	1/8 (12,5%)
DAP	0/4	0/2	0/2	0/8
Dilatación / estenosis aórtica	1/4 (25%)	0/2	0/2	1/8 (12,5%)
Derrame pericárdico	0/4	1/2 (50%)	0/2	1/8 (12,5%)
Anomalía tricuspídea	0/4	0/2	0/2	0/8

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; EVP: estenosis valvular pulmonar; FOP: fosa oval permeable; MCH: miocardiopatía hipertrófica.

Los defectos cardiacos expuestos con anterioridad se presentaron en los pacientes de la siguiente forma:

-Paciente con variante patogénica en *KRAS* con EVP, MCH y CIA.

-Paciente con variante patogénica en *KRAS* con EVP, MCH con tratamiento farmacológico, anomalía de válvula mitral y derrame pericárdico, fallecido en domicilio a los 9,7 años con obstrucción grave del tracto de salida del VI e insuficiencia mitral (IM) grave.

-Paciente con variante patogénica en *MAP2K1* con EVP aislada.

-Paciente con variante patogénica en *MAP2K1* con MCH y anomalía de válvula mitral y aórtica.

-Paciente con variante patogénica en *BRAF* con EVP, FOP/CIA, anomalía de válvula mitral y dilatación de aorta.

-Paciente con variante patogénica en *BRAF* con EVP, MCH y CIA.

Resultados

-Paciente con variante patogénica en *BRAF* con EVP y MCH.

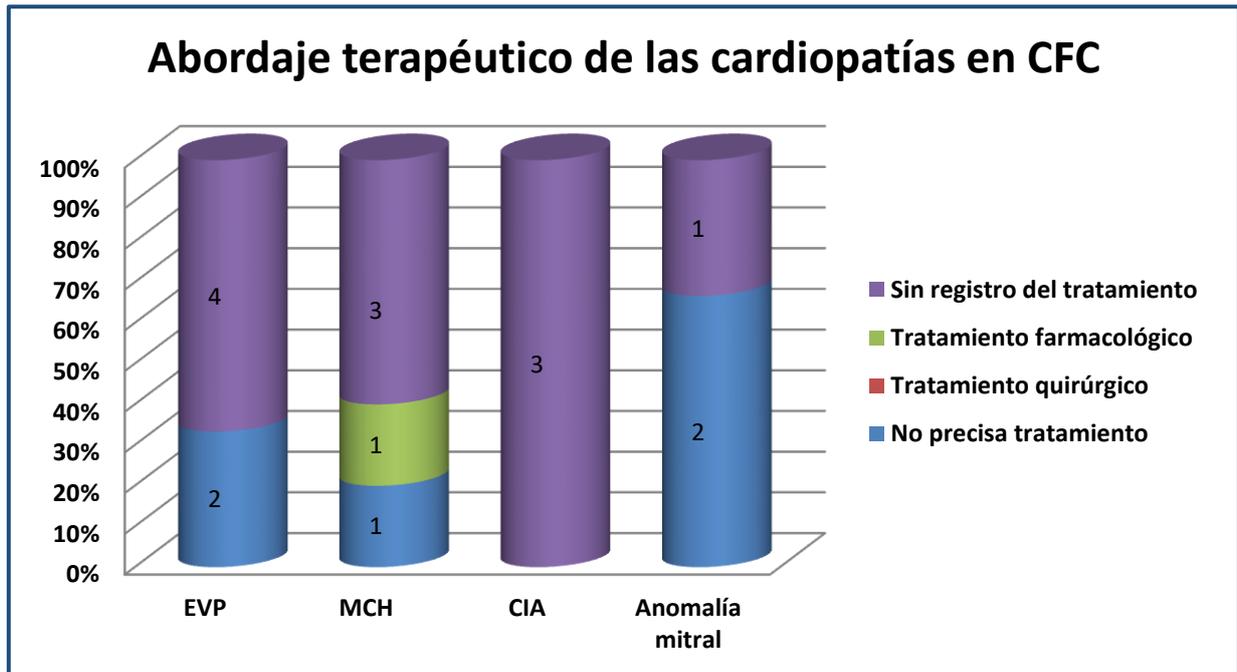
Solo hubo registro del tiempo seguimiento por parte de Cardiología en 3 casos, con media $6,17 \pm 3,82$ años (R: 2 a 9,5 años).

En cuanto a la evolución de la cardiopatía (n=4), fue progresiva en 1 caso (25%), por variante patogénica en *KRAS*, y permaneció estable en 3 (75%), 1 con variante patogénica en *BRAF* y 2 en *MAP2K1*.

El número medio de defectos cardiacos entre los 7 afectados con cardiopatía fue de $3 \pm 1,29$ (R: 1 a 5).

El abordaje terapéutico de las diferentes cardiopatías se muestra en la figura 73.

Figura 73. Abordaje terapéutico de la cardiopatía en CFC.



Hubo anomalías ECG en 1 de 2 afectados con registro (50%), con variante patogénica en *KRAS*, traduciendo hipertrofia ventricular izquierda y crecimiento biauricular.

4.6.13. Neurodesarrollo

La edad media en la recogida de los datos del neurodesarrollo fue de $3,65 \pm 2,59$ años (R: 3,96 meses a 8 años).

La afectación en las distintas áreas del neurodesarrollo se muestra en la tabla 137.

Tabla 137. Afectación del neurodesarrollo y distribución por genes causales en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Déficits en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo	4/4 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	8/8 (100%)
Hipotonía	3/3 (100%)	1/1 (100%)	n.r.	4/4 (100%)
Retraso motor	3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)
Sedestación tardía (≥ 9 meses)	n.r.	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
Deambulaci3n tardía (≥ 18 meses)	n.r.	1/1 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)
Retraso en el lenguaje	3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)
Dificultades de aprendizaje (escolarizados)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)
Alteraci3n conductual	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)
DI (>4 a3os)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	7/7 (100%)
Crisis convulsivas	2/2 (100%)	0/1	1/2 (50%)	3/5 (60%)

n.r.: no registrado

3 pacientes presentaron sedestaci3n tardía, los 2 con variante patogénica en *MAP2K1* con edad no especificada y en el tercero, por variante patogénica en *KRAS*, por encima de los 18 meses.

En relaci3n a la edad en que los pacientes consiguieron la deambulaci3n autónoma, el paciente con variante patogénica en *MAP2K1* adquirió la marcha autónoma entre los 25 y los 36 meses, mientras que 2 afectados no alcanzaron deambulaci3n autónoma debido a su encefalopatía, 1 de ellos con variante patogénica en *KRAS* y el otro *MAP2K1*.

El lenguaje se consider3 simple o inferior al esperado para su edad en 5 afectados, 3 con variante patogénica en *BRAF*, 1 en *KRAS* y 1 en *MAP2K1*, mientras que 2 pacientes presentaron pr3ctica ausencia o ausencia completa de lenguaje verbal, 1 con variante patogénica en *KRAS* y otro en *MAP2K1*.

Resultados

En los 4 casos con dificultades de aprendizaje, 2 pacientes precisaron apoyo significativo, 1 de ellos con variante patogénica en *BRAF* y otro con variante patogénica en *MAP2K1*. Otros 2 afectados precisaron escolarización en Educación Especial, 1 con variante patogénica en *KRAS* y el otro con variante patogénica en *MAP2K1*.

De los 3 afectados con alteración conductual, el paciente con variante patogénica en *KRAS* presentaba encefalopatía con tendencia a morderse el dorso de los dedos, la paciente con variante patogénica en *MAP2K1* fue referida con carácter tozudo y retraído, con dificultad en las relaciones sociales, y en el paciente con variante patogénica en *BRAF* la alteración conductual no estuvo especificada.

De los 7 casos con DI, en 1 se trató de DI leve por variante patogénica en *MAP2K1*, en 2 de DI grave, 1 con variante patogénica en *KRAS* y el otro en *MAP2K1*, y en los 4 restantes el grado de DI no estuvo especificado, 3 de ellos con variante patogénica en *BRAF* y 1 en *KRAS*. Solo en la paciente con DI leve por variante patogénica en *MAP2K1* se dispuso de coeficiente intelectual (CI) de 64, no estando recogido en el resto de afectados.

De los 3 pacientes con crisis convulsivas, en 1, con variante patogénica en *MAP2K1*, se trató de una epilepsia en tratamiento en el momento de la recogida de datos, con edad de debut a los 2 años. En los otros 2 casos el tipo de epilepsia no estuvo especificado, presentando ambos variante patogénica en *BRAF*.

En cuanto a las técnicas de neuroimagen, se dispuso de RM cerebral en los 8 pacientes (100%). Las anomalías de SNC identificadas y su distribución por gen causal en CFC se muestran en la tabla 138.

Tabla 138. Anomalías de SNC y distribución por gen causal en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Anomalías SNC	4/4 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)	7/8 (87,5%)
Anomalías de la sulcación	1/4 (25%)	0/2	1/2 (50%)	2/8 (25%)
Quiste coroideo	3/4 (75%)	1/2 (50%)	0/2	4/8 (50%)
Hidrocefalia	1/4 (25%)	0/2	0/2	1/8 (12,5%)
Hipoplasia c. caloso	1/4 (25%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	3/8 (37,5%)
Atrofia cortical	1/4 (25%)	2/2 (100%)	0/2	3/8 (37,5%)
Anomalías sustancia blanca	0/4	0/2	1/2 (50%)	1/8 (12,5%)

En los 2 afectados con anomalías de la sulcación cerebral, esta consistió en paquigiria.

Las anomalías de sustancia blanca en el paciente con variante patogénica en *MAP2K1* consistieron en retraso en el patrón de mielinización.

Las citadas alteraciones de SNC se dieron de forma conjunta en los siguientes pacientes:

-Paciente con variante patogénica en *KRAS* con atrofia cerebral generalizada, hipoplasia de cuerpo calloso y quiste aracnoideo temporal.

-Paciente con variante patogénica en *MAP2K1* con retraso en el patrón de mielinización, engrosamiento del córtex derecho con paquigiria y adelgazamiento del cuerpo calloso.

-Paciente con variante patogénica en *BRAF* atrofia cerebral generalizada con paquigiria.

-Paciente con variante patogénica en *BRAF* con quiste aracnoideo occipital derecho, hipoplasia de cuerpo calloso e hidrocefalia.

No hubo asociación estadísticamente significativa entre las anomalías de SNC y la presencia de epilepsia ($p=0,40$) ni de macrocefalia ($p=0,13$) o microcefalia ($p=1,00$). Tampoco entre la macrocefalia, la microcefalia ni la prematuridad y la existencia de epilepsia ($p=0,40$).

4.6.14. Anomalías renales y genitourinarias

Las anomalías nefrourológicas registradas y su distribución por genes causales en CFC se muestran en la tabla 139.

Tabla 139. Anomalías renales y genitales y distribución por gen causal en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Anomalías renales	n.r.	1/1 (100%)	0/2	1/3 (33,33%)
Anomalías genitales	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	4/5 (80%)
Criptorquidia	2/2 (100%)	n.r.	1/1 (100%)	3/3 (100%)

n.r.: no registrado

En el paciente con variante patogénica en *KRAS* con anomalías renales, estas consistieron en un quiste renal simple en polo superior de riñón izquierdo.

Entre otras anomalías genitales, en el afectado por variante patogénica en *KRAS* se describió escroto hipoplásico junto con aumento del tamaño prostático.

4.6.15. Anomalías oftalmológicas y audición

Las anomalías oftalmológicas y auditivas registradas y su distribución por genes se recogen en la tabla 140.

Tabla 140. Anomalías oftalmológicas y auditivas y distribución por gen causal en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Anomalías oculares	3/4 (75%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	7/8 (87,5%)
Defectos de refracción	0/4	0/2	1/2 (50%)	1/8 (12,5%)
Miopía	0/4	0/2	1/2 (50%)	1/8 (12,5%)
Astigmatismo	0/4	0/2	1/2 (50%)	1/8 (12,5%)
Estrabismo	2/4 (50%)	1/2 (50%)	1/2 (50%)	4/8 (50%)
Nistagmo	2/4 (50%)	1/1 (100%)	0/1	3/6 (50%)
Lesión de n. óptico	1/4 (25%)	0/2	1/2 (50%)	2/8 (25%)
Hipoacusia	n.r.	1/1 (100%)	1/2 (50%)	2/3 (66,67%)

n.r.: no registrado

En el único caso con defectos de refracción se dieron de forma combinada una miopía leve junto con astigmatismo.

En los 4 casos con estrabismo el tratamiento no estuvo especificado. Tampoco se especificó en los 3 pacientes con nistagmo si se trató de un nistagmo leve o transitorio, o bien, permanente.

De los 2 casos con lesión de nervio óptico, en el paciente con variante patogénica en *BRAF* se describió micropapila y palidez papilar derecha coincidente con nistagmo y estrabismo, mientras que en el paciente con variante patogénica en *MAP2K1* hubo un resultado anormal en los potenciales evocados visuales.

En relación a la audición, la hipoacusia fue de transmisión en el caso con variante patogénica en *MAP2K1* y mixta en el caso con variante patogénica en *KRAS*.

4.6.16. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes

Las manifestaciones oncohematológicas registradas se recogen en la tabla 141.

Tabla 141. Manifestaciones oncohematológicas y su distribución por gen causal en CFC.

	<i>BRAF</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	Total
Trastorno hematológico	1/1 (100%)	0/1	1/2 (50%)	2/4 (50%)
Anemia	1/1 (100%)	0/1	1/2 (50%)	2/4 (50%)
Facilidad para el sangrado	n.r.	0/1	1/1 (100%)	1/2 (50%)
Hepatomegalia	0/1	1/1 (100%)	0/2	1/4 (25%)
Esplenomegalia	1/1 (100%)	0/1	0/2	1/4 (25%)

n.r.: no registrado

En el paciente con hepatomegalia no se alcanzó diagnóstico de enfermedad hematológica, mientras que el paciente con esplenomegalia asoció una anemia de tipo no especificado.

En los 2 pacientes con problema hematológico, este consistió en anemia. En el paciente con variante patogénica en *MAP2K1* se trató de anemia ferropénica, mientras que en el paciente con variante patogénica en *BRAF*, como se ha expuesto con anterioridad, consistió en una anemia de tipo no especificado en combinación con detección de esplenomegalia.

Se recogió la existencia de infecciones recurrentes sin inmunodeficiencia confirmada en 1 de 2 pacientes con registro (50%), con variante patogénica en *KRAS*.

No se registró ningún paciente con fenómenos de tipo autoinmune, anomalías en las hormonas tiroideas o tiroiditis autoinmune.

4.7. SÍNDROME COSTELLO (CS)

4.7.1. Descripción de la serie: base genética, edad de remisión y sexo

Hubo 2 afectadas por CS (1,47% de la serie), ambas mujeres, con variante patogénica en *HRAS*. En cuanto al patrón de herencia, la enfermedad fue confirmada *de novo* en los 2 casos. Ambas pacientes presentaban la misma variante patogénica c.34G>A, p.G12S en el exón 1 del gen *HRAS*, identificada mediante secuenciación Sanger (secuencia referencia: NM_002755.4, NP_002746.1) (34).

La edad en el momento de su remisión a Genética Médica fue de 15 meses y 5 y 9 meses respectivamente.

4.7.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

La paciente remitida a mayor edad lo fue desde Neuropediatría debido a la asociación de cardiopatía, rasgos particulares y RPM, mientras que la segunda afectada lo fue desde Pediatría General sin que estuviese registrado el motivo de su derivación. Consta sospecha diagnóstica de RASopatía en el momento de su remisión a consulta en los 2 casos, sin confirmación molecular en ninguno de ellos. En la paciente de mayor edad la sospecha diagnóstica clínica fue de CS, mientras que en la segunda afectada lo fue de NS.

4.7.3. Datos referentes a los progenitores

La edad media de los progenitores al nacimiento de las afectadas fue de $35 \pm 1,41$ años con P_{50%} 35 años para las madres (n=2) y de $38,5 \pm 2,12$ años con P_{50%} 38,5 años para los padres (n=2).

4.7.4. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación

En ambos casos hubo hallazgos patológicos a nivel prenatal, consistentes en polihidramnios en las 2 afectadas, sin otras anomalías asociadas.

El tipo de parto fue eutócico en una afectada y no estuvo registrado en la otra.

La EG media fue de $36 \pm 1,41$ semanas con P_{50%} 36 semanas. El nacimiento fue prematuro en una paciente con EG de 35 semanas, con parto a término (37 semanas) en la otra afectada.

La paciente nacida a término precisó reanimación superficial, con APGAR 5/9, e ingreso en Neonatología por distrés respiratorio.

El peso medio al nacimiento fue de $3460 \pm 551,54$ g ($1,87 \pm 0,87$ DE) con P_{50%} 3460 g (1,87 DE) (n=2). La paciente nacida a término tuvo un peso elevado (3850 g, P>99, 2,49 DE), con peso en percentil 90 en la otra afectada (3070 g, P90, 1,26 DE). En la única paciente con registro de talla al nacimiento, esta fue de 49 cm (P75, 0,64 DE). En esta misma paciente el PC al nacimiento fue de 35 cm (P93, 1,5 DE).

Ambas pacientes presentaron dificultades de alimentación, en una de ellas no especificadas y en la otra con escaso apetito y necesidad de gastrostomía, con inicio de alimentación oral a los 5 años.

4.7.5. Antropometría, crecimiento y desarrollo

La edad en el momento de su valoración con antropometría en consulta fue de 10 meses y 8 años respectivamente.

En relación a la antropometría de las pacientes en consulta, las dos presentaron talla baja (<-2 DE), situada en $-4,06$ DE en la de mayor edad (107 cm, $P<1$) y en $-2,72$ DE en la menor (65 cm, $P<1$). Esta última también presentó bajo peso (<-2 DE) (6,41 kg, $P<1$, $-2,42$ DE; IMC 15,17, $P<1$, $-2,59$ DE) y no hubo registro de medición de PC. En la paciente mayor el PC fue de 54 cm (P95, 1,65 DE).

Ninguna recibió tratamiento con GH.

La paciente de mayor edad presentó retraso leve en el desarrollo puberal (<2 años), con menarquia a los 15 años.

4.7.6. Rasgos dismórficos craneofaciales

En relación al fenotipo craneofacial, solo se dispuso de fotografías clínicas de la afectada de mayor edad (Figura 74). El análisis de las mismas utilizando el programa de reconocimiento facial Face2Gene, la clasificó en relación a NS como sugestiva (compatibilidad media con NS en Face2 Gene) y también como sugestiva en relación a CS.



Figura 74. Paciente CS (p.G12S en *HRAS*) a los 6 y 11 años.

En cuanto a los rasgos particulares craneofaciales, ambas presentaron hipertelorismo, desviación palpebral inferior, narinas antevertidas, labios gruesos, pabellones auriculares de implantación baja y cuello corto sin pterigium.

En la afectada en la que se dispuso de fotografías clínicas se identificaron además pliegues epicánticos, proptosis ocular, ptosis palpebral sin especificación respecto a la necesidad o no de tratamiento, macrostomía y baja implantación posterior del cabello.

4.7.7. Anomalías esqueléticas

La deformidad torácica se registró en una de las afectadas, con tórax corto, ancho y con pectus carinatum. Esta misma afectada presentó escoliosis sin especificación de grados, con tratamiento con fisioterapia.

Los surcos palmo-plantares fueron profundos en las 2 pacientes, con braquidactilia en una de ellas.

Resultados

En cuanto a otras anomalías esqueléticas, en una de las pacientes se registró acortamiento de isquiotibiales, deformidad en rodillas y en pies, con pie en mecedora e hiperlaxitud articular.

4.7.8. Manifestaciones ectodérmicas

Una paciente presentó xerosis cutánea y lesiones hiperqueratósicas consistentes en queratosis facial y pilar.

En cuanto a las lesiones pigmentarias, se registraron en una afectada, con múltiples nevos.

Esta misma paciente presentó un hemangioma aislado de tamaño inferior a 2 cm y, entre los tumores cutáneos, cursó con papilomas.

Ambas afectadas presentaron escaso pelo en cejas y pelo rizado o lanoso, oscuro y fino o quebradizo.

Una de las pacientes presentó implantación dentaria normal, con paladar ojival y caries dentales, mientras que no hubo registro al respecto en la otra. La misma paciente presentó normalidad en las uñas, sin distrofia, sin registro al respecto en la segunda afectada.

4.7.9. Anomalías linfáticas

Se registraron anomalías linfáticas en una afectada, consistentes en linfedema presente en periodo neonatal y con persistencia más allá de este.

4.7.10. Manifestaciones cardiológicas

En relación a los defectos cardíacos estructurales, la afectada de menor edad presentó normalidad cardiológica a los 10 meses, mientras que en la de mayor edad se detectaron 2 defectos cardíacos en periodo neonatal, con seguimiento por Cardiología durante 15 años en el momento de la recogida de los datos. La cardiopatía consistió en MCH severa con obstrucción progresiva del tracto de salida del VI, con disnea de esfuerzos leve y necesidad de tratamiento farmacológico (Atenolol), junto con válvula aorta y tricúspide engrosadas, y con insuficiencia aórtica. Esta misma paciente presentó alteraciones ECG con hipertrofia ventricular izquierda y anomalías de repolarización.

4.7.11. Neurodesarrollo

Hubo RPM o déficits en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo en los 2 casos.

Se recogió la presencia de hipotonía en una de las afectadas.

El retraso motor, con sedestación por encima de los 9 meses o deambulación autónoma por encima de los 18 meses, estuvo presente en las 2 pacientes.

En cuanto a la edad en que las pacientes alcanzaron la sedestación estable, una presentó sedestación tardía no especificada y no hubo registro al respecto en la otra afectada.

En relación a la edad en que las pacientes consiguieron la deambulaci3n aut3noma, la de mayor edad lo hizo por encima de los 36 meses, con necesidad de fisioterapia, mientras que en la de menor edad no hubo registro al respecto (15 meses de vida en el momento de la recogida de datos).

En relaci3n al lenguaje, se consider3 simple o inferior al esperado para su edad en la paciente mayor, con necesidad de logopedia, mientras que no hubo especificaci3n en relaci3n a esta 3rea en la otra afectada.

En relaci3n a las dificultades de aprendizaje, la 3nica paciente en la que aplica por edad precis3 apoyo significativo.

En esta misma afectada, no se registr3 alteraci3n del comportamiento y present3 DI considerada como leve, con CI 55.

No se registr3 epilepsia en ninguna de las afectadas.

En cuanto a las t3cnicas de neuroimagen, no hubo registro respecto a su realizaci3n en la paciente de menor edad, mientras que se llev3 a cabo RM cerebral en la mayor, con cefalea, sin detecci3n de anomal3as de SNC.

4.7.12. Anomal3as renales y genitourinarias

Se detectaron anomal3as renales en la afectada de mayor edad, con RVU grado II-III, hidronefrosis izquierda e hipercalciuria, sin anomal3as genitales ni anorrectales, sin constancia de realizaci3n de ecograf3a renal ni referencia a la configuraci3n genital en la otra paciente.

4.7.13. Anomal3as oftalmol3gicas

Hubo anomal3as oculares en la afectada de mayor edad, con defecto de refracci3n consistente en miop3a elevada, estrabismo sin especificaci3n sobre la necesidad de tratamiento, nistagmo permanente sin anomal3as retinianas ni lesi3n de nervio 3ptico, y cataratas corticales cong3nitas con respecto del eje visual. En la paciente de menor edad la valoraci3n oftalmol3gica obtuvo un resultado normal.

4.7.14. Audici3n, 3rea ORL y v3a respiratoria

En relaci3n a la audici3n no hubo registro al respecto en ninguna de las afectadas.

En cuanto a las anomal3as lar3ngeas y/o traqueales, una de las afectadas present3 una laringomalacia de evoluci3n favorable.

4.7.15. Manifestaciones oncohematol3gicas, infecciosas y autoinmunes

La afectada de mayor edad no present3 hepato ni esplenomegalia, mientras que no hubo referencia a este punto en la de menor edad.

En relaci3n a los trastornos de coagulaci3n, no hubo registro al respecto en ninguna de las afectadas.

Resultados

En relación a la enfermedad hematológica, la paciente de mayor edad presentó normalidad en este aspecto y no hubo registro al respecto en la menor. Tampoco hubo registro de otros tumores sólidos, más allá de los papilomas en una de las pacientes.

En cuanto a la existencia de inmunodeficiencia o la presencia de infecciones recurrentes, no se produjeron en la paciente de mayor edad y no hubo referencia a este aspecto en la menor.

Tampoco se alcanzó diagnóstico de fenómenos de tipo autoinmune en la afectada de mayor edad, y no hubo registro sobre este punto en la menor, ni sobre la existencia de anomalías de hormonas tiroideas o tiroiditis autoinmune en ninguno de los 2 casos.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

5.1.1. Limitaciones

- A diferencia de los pacientes de la Sección de Genética Médica del HCUVA de Murcia, en los pacientes del IFHU de Essen (Alemania), se tuvo acceso exclusivamente a la historia de Genética Médica y no a la historia general del paciente en el hospital (archivo físico independiente para Genética Médica e historia clínica no informatizada), lo que ha podido favorecer el registro de un menor número de datos clínicos.
- Para las variables antropométricas al nacimiento y en la exploración física en el momento de la valoración de los pacientes en consulta, no en todos los casos se han utilizado las gráficas de crecimiento correspondientes a cada nacionalidad, pudiendo existir diferencias entre el percentil y desviación estándar obtenido respecto al real.
- Al tratarse de un estudio retrospectivo, los pacientes no han sido sometidos de forma sistemática a las mismas exploraciones, ni los facultativos dispusieron de un formulario estandarizado de recogida de datos, lo cual puede haber contribuido a la falta de registros de algunas variables clínicas.
- En los informes médicos elaborados por otras integrantes de la Sección de Genética Médica del HCUVA, facultativos del IFHU de Essen (Alemania), así como en la elaboración de los informes médicos de otras especialidades, la autora no ha participado en su creación sino en su revisión, por lo tanto, puede existir un sesgo de información.
- El tamaño muestral, limitado para algunas categorías clínicas, y el escaso número de pacientes con variantes patogénicas en determinados genes, aunque permite ofrecer no obstante una descripción de la cohorte, dificulta alcanzar asociaciones estadísticamente significativas y extrapolar los resultados a lo descrito en la literatura.
- Pueden haberse excluido pacientes con diagnóstico de RASopatía que, debido al año en que fueron evaluados, quedaron sin confirmación molecular y que no han solicitado reevaluación clínica en consulta.
- También pueden haber quedado fuera del estudio pacientes con diagnóstico de RASopatía alcanzado en otros hospitales de la Región de Murcia y no remitidos para evaluación a la Sección de Genética Médica del HCUVA.
- La distribución de variantes patogénicas en los diferentes genes causales puede estar influenciada por el año de identificación de cada gen.

5.1.2. Fortalezas

- Inclusión de pacientes con diagnóstico de RASopatía confirmado molecularmente, lo que elimina aquellos casos con fenotipo solapante pero con diagnóstico genético alternativo.
- Cohorte amplia para una enfermedad rara o de baja prevalencia y recogida de un número importante de datos clínicos, lo que permite presentar las características de la afectación multisistémica de los afectados.
- Inclusión de pacientes con variantes patogénicas en distintos genes, reflejando así la heterogeneidad genética de este grupo de enfermedades y facilitando el establecimiento de correlación genotipo-fenotipo.
- Una única revisora, Pediatra especializada en Genética Clínica y Dismorfología, importante a la hora de realizar una correcta evaluación de los datos clínicos de la historia del paciente y una valoración morfológica exhaustiva, evitando las diferencias inter-observador.

5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

5.2.1. Cohorte general

La cohorte global de RASopatías estuvo integrada por un total de 139 casos, 3 de ellos prenatales. Considerando exclusivamente los casos postnatales, 113 procedieron de la Región de Murcia. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (www.ine.es), la media de población en esta región en los años del estudio (2002-2018) se situó en 1.411.061 habitantes. La Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), excluida de este estudio, tiene una prevalencia estimada en torno a 1 de cada 3000 individuos (291). En base a estas cifras, habría en nuestra región unos 470 afectados por NF1, lo que sumado a los 113 casos con otras RASopatías identificados en nuestra cohorte, resultaría en una prevalencia para las RASopatías de 1 en 2420 habitantes. En la literatura se menciona por el contrario una prevalencia superior, estimada para las RASopatías de forma global en torno a 1 de cada 1000 individuos (3). Esto nos lleva a pensar que actualmente se trata de un grupo de enfermedades infradiagnosticadas en nuestra región, y nos anima a desarrollar estrategias para la mejora en su detección, desde actividades formativas destinadas a especialistas frecuentemente en contacto con manifestaciones clínicas habituales de las RASopatías, hasta facultativos de Atención Primaria que podrían estar menos familiarizados con características menos clásicas de las mismas. Además, es fundamental concienciar sobre la importancia de la remisión de los casos índices diagnosticados por otras especialidades a la unidad regional de referencia, a fin de identificar todos los posibles casos familiares, lo que igualmente podría contribuir a alcanzar una prevalencia superior para estas enfermedades. Por nuestra parte, debemos plantear la posibilidad de citar nuevamente a aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de RASopatía que quedaron sin confirmación molecular años atrás. Por último, la actual mejora en las técnicas de diagnóstico molecular y su mayor accesibilidad contribuirían al estudio genético de pacientes paucisintomáticos, con posibilidad de diagnóstico de formas más leves que pudiesen haber sido

obviadas en la era premolecular. En cualquier caso, más allá de su posible infradiagnóstico, debemos también cuestionar las cifras ofrecidas por la literatura, al no estar basadas en estudios epidemiológicos.

La distribución por sexo fue aproximadamente paritaria y la edad en el momento de su remisión a Genética Médica, aunque con rango amplio, fue en su mayoría igual o inferior a 14 años, como corresponde a enfermedades con manifestaciones multisistémicas de diagnóstico fundamentalmente en la infancia. Acorde a lo descrito, NS fue la más común de las RASopatías (132), seguido en orden decreciente de frecuencia por NFNS, NSML, LGSS, CFC y CS. De los 139 casos estudiados, 119 no habían sido incluidos en publicaciones previas (86%), constituyendo una importante aportación con caracterización clínica pormenorizada. Además, de las 75 variantes patogénicas distintas identificadas, 10 fueron nuevas (13%), contribuyendo así este trabajo a la ampliación del conocimiento de la base molecular de este grupo de enfermedades.

En torno al 60% de casos fueron *de novo*. De los casos heredados, cabe destacar que se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, con mayor porcentaje de origen materno frente al paterno, como ya ha sido reportado en la literatura, postulando como causa la infertilidad masculina (64). Más allá de esta, cabe la posibilidad de un factor social, describiéndose mayor probabilidad de permanecer solteros para los varones con NS (292).

En cuanto a la edad de los progenitores en el momento del nacimiento de los pacientes, los padres de hijos con enfermedad *de novo* fueron significativamente mayores que los padres de aquellos con enfermedad heredada, observando que los padres de edad más avanzada tienen un mayor riesgo de descendencia con enfermedad *de novo*, con independencia de la edad de las madres, en consonancia con lo descrito en la literatura (66).

En relación a la gestación, fue conseguida mayoritariamente de forma natural, con tan solo un 3% de TRA. También el 3% correspondió a gestaciones gemelares. Estas variables no han sido recogidas en series previas, planteando por nuestra parte el interés en el registro de las mismas por la influencia de las TRA en la patología gestacional y perinatal (293). En relación a la patología gestacional materna, el 18% cursó con diabetes, con prevalencia variable a nivel mundial, con media estimada en torno al 5% en Europa (294). Aunque aparentemente superior, el número de registros fue escaso para concluir que existe una mayor prevalencia de la misma en gestaciones de pacientes con RASopatías, debiendo además tener en consideración otros factores como la edad materna, el IMC o los antecedentes familiares de la enfermedad entre otros. Aunque en nuestro estudio, debido a la escasez de registros, no fue posible estudiar la influencia de la diabetes gestacional en variables como la EG, la somatometría al nacimiento, el tipo de parto, la asociación con MCH o con alteraciones del neurodesarrollo (295, 296), sería importante tenerlo en consideración en la futura recogida prospectiva de datos. Del mismo modo, otros factores maternos como el hipotiroidismo, el consumo de alcohol y tabaco, la toma de ácido fólico, la existencia de amenaza de aborto o parto prematuro, la hiperemesis gravídica, la HTA y la infección urinaria estuvieron recogidos en pocas historias clínicas, constituyendo un punto de mejora en la anamnesis de los afectados y debiendo ser tenidos

Discusión

en consideración como factores de riesgo de morbilidad. Además, ninguno de estos ítems se contempla en la base de datos europea para NS (www.nseuronet.com), sugiriendo por nuestra parte su inclusión.

El 38% de la serie presentó anomalías ecográficas prenatales, siendo las más frecuentes el polihidramnios y las anomalías linfáticas, describiéndose en la literatura la mayor prevalencia para las últimas (297). En la distribución de las alteraciones prenatales en las distintas categorías clínicas, la menor prevalencia se obtuvo en NFNS, significativamente inferior a lo detectado en NS, mientras que los porcentajes superiores se obtuvieron en CFC y CS, en consonancia con lo publicado (98). Aunque las variables relacionadas con el periodo neonatal se tratarán en la discusión de cada enfermedad de forma individualizada, de manera global, la EG media se situó dentro de la normalidad. Hubo un 20% de prematuridad, en mayor proporción en hijos nacidos de madres sanas que de madres afectas, sin poder concluir por tanto que las enfermas de RASopatías tengan un mayor riesgo de parto prematuro, sin haber identificado referencia a este dato en la revisión de la literatura.

En relación a los motivos de remisión a Genética Médica, el primero fue la presencia de rasgos dismórficos, seguido por la cardiopatía, talla baja, anomalías ectodérmicas, familiar afecto y alteración del neurodesarrollo. Cabe destacar que los rasgos particulares tan solo constituyeron el motivo de derivación por sí solos en el 7% de los casos.

Las principales unidades remisoras fueron pediátricas, apuntando a una mayor sensibilización hacia este grupo de trastornos sindrómicos. Llama la atención por tanto el escaso número de pacientes remitidos desde especialidades de adultos, a excepción de Dermatología, cuando se alcanza por ejemplo el diagnóstico de RASopatía en hasta el 12% de pacientes con MCH clasificada como aparentemente no sindrómica, cuando se incluyen los genes causales para este grupo de enfermedades en el panel NGS (298).

La mitad de los pacientes fueron remitidos a Genética Médica con sospecha clínica de RASopatía desde sus unidades de referencia. La primera entidad sospechada fue NS, confirmándose posteriormente a nivel molecular en la inmensa mayoría de casos, apoyando su mayor reconocimiento. En la segunda entidad sospechada en frecuencia, NF1, se identificó variante patogénica en el gen *NF1* en casi la mitad de los casos, si bien todos ellos estuvieron afectados en realidad de NFNS, en base a la detección adicional de características compatibles con NS, apuntando a un menor conocimiento de este fenotipo combinado. La mitad restante estuvo en realidad afecta de LGSS, NSML y NS, siendo preciso por tanto incorporar al diagnóstico diferencial de la NF1 las distintas entidades con características solapantes en el espectro de las RASopatías. En cualquier caso, de forma global, hubo una alta tasa de acierto diagnóstico, del 76%, liderado, más allá de Genética Médica, por Cardiología Infantil y Pediatría General.

En cuanto al año de remisión de los pacientes, se dibuja una tendencia ascendente en el número de casos en los últimos años, apoyando el progresivo mayor conocimiento de las manifestaciones de este grupo de enfermedades y la importancia de su derivación a consulta especializada.

5.2.2. Síndrome Noonan

5.2.2.1. Prevalencia

En nuestra serie se incluyeron 88 afectados por NS, siendo el grupo más prevalente de la cohorte, lo que concuerda con que se trate de una de las enfermedades monogénicas más frecuentes y la más común de las RASopatías (299). La distribución por sexo fue paritaria, también según lo descrito (58).

La prevalencia clásica para el NS se ha estimado en torno a 1:1000 – 1:2500 RNV (58), si bien, Méndez y Opitz estimaron una prevalencia de 1:1.000 individuos para los casos más graves y 1:100 para los pacientes con afectación más leve (60). En datos poblacionales y según registro del INE, en la Región de Murcia nació una media de 16858 RNV al año en los 17 años que abarca el estudio (2002-2018). En nuestra serie, excluyendo los casos procedentes de Alemania y Valencia, 39 pacientes NS nacieron en la Región de Murcia entre dichas fechas, con una prevalencia para la enfermedad de 1 en 7348 RNV, inferior a lo arriba descrito. Esto podría explicarse porque la enfermedad esté infradiagnosticada, por ejemplo en la edad adulta, cuando un afectado puede presentar manifestaciones más leves y ser diagnosticado a raíz de la detección de la enfermedad en un hijo/a más gravemente afecto, como ya ha sido postulado por otros autores (60-62). En cualquier caso, la prevalencia en la Región de Murcia podría ser superior de existir casos diagnosticados en otras secciones y/u hospitales que no hubiesen sido remitidos a la Sección de Genética Médica del HCUVA, pacientes estudiados años atrás con diagnóstico clínico de sospecha de NS en quienes los genes conocidos hasta aquel momento fuesen negativos y no hayan solicitado reevaluación, así como en el caso de poder estudiar a todos los miembros en riesgo de cada familia. Además, esta baja prevalencia apuntaría a la necesidad de mejora en la identificación de la enfermedad por parte del resto de especialidades médicas, principalmente en la edad adulta, en los afectados con menor expresividad clínica, pero también en aquellos con manifestaciones clásicas como las enfermedades oncohematológicas o las cardiopatías. De cualquier modo, debemos también cuestionar la validez de los datos previos de prevalencia, con posibilidad de sobreestimación, dado que se basan en observaciones anteriores a la identificación de la base molecular de la enfermedad, pudiendo haber incluido afectados de otras entidades sindrómicas en el diagnóstico diferencial de NS, además de no estar basados en estudios poblacionales.

5.2.2.2. Unidades remitoras y motivos de derivación

Las principales especialidades remitoras fueron Pediatría General, Cardiología Infantil, Genética Médica y Neonatología. Los motivos más frecuentes de derivación fueron la presencia de rasgos dismórficos, cardiopatía, talla baja y familiar afecto, a diferencia de lo reportado en otras series, en las que fue la cardiopatía el motivo más frecuente (132). Esto podría explicar el discreto menor porcentaje de defectos estructurales cardiacos en nuestra serie frente a lo publicado con anterioridad (76% vs 80%-90%) (133, 134, 137-139). Por otro lado, el hecho de que Pediatría General sea la principal unidad remitora y que los rasgos dismórficos constituyan el principal motivo de derivación, sugiere una mayor sensibilización de

Discusión

los pediatras generales hacia la identificación de los rasgos particulares, así como un mayor conocimiento por su parte acerca de que estos puedan suponer el punto de partida para el diagnóstico de un trastorno sindrómico específico. Del mismo modo, cabe resaltar el hecho de que Neonatología sea la cuarta unidad remitora, siendo sus motivos de derivación fundamentalmente la presencia de cardiopatía y/o rasgos particulares, apuntando igualmente la remisión en periodo neonatal a un mayor conocimiento de la potencial base genética de los cuadros de anomalías congénitas múltiples. Por último, que Genética Médica se encuentre entre las principales unidades remisoras de pacientes a su propia sección se explica por el diagnóstico de los casos familiares.

5.2.2.3. Edad de remisión y fallecimientos

La edad media recogida en la literatura al diagnóstico de NS se sitúa entre los 4,5 años de las series más recientes (300) a los 9 años de las más antiguas (59). En nuestro caso, la edad media en la remisión a Genética Médica para la cohorte de NS (12,2 años) fue superior a la descrita por los autores mencionados, probablemente debido a la inclusión de casos familiares, detectados exclusivamente tras el diagnóstico en su descendencia. Sin embargo, considerando solo los casos esporádicos e índices familiares la edad media en el momento de su remisión a Genética Médica se encuentra en el rango de lo publicado (5,8 años). Cabe la posibilidad de que la menor edad media al diagnóstico en la reciente serie de Tekendo-Ngongang (300) se deba a un mayor conocimiento clínico y sospecha diagnóstica de la enfermedad, junto al menor tiempo para resultados debido a la implementación de la secuenciación masiva, frente al diagnóstico exclusivamente clínico de los casos con fenotipos más clásicos de las primeras series (59). En nuestra serie, al distinguir entre los pacientes remitidos entre los años 1996 a 2007 y 2008 a 2018, sí que hubo un mayor número de casos en este último periodo, pudiendo sugerir un mayor reconocimiento de la enfermedad y/o sensibilización hacia la posible etiología genética de las entidades sindrómicas. En cualquier caso, la edad media en ambos periodos fue similar, discretamente superior en el correspondiente a los últimos años, sin poder aseverar por tanto que exista una remisión más precoz como resultado del mayor reconocimiento de esta entidad por parte del resto de facultativos implicados en la evaluación de los afectados.

En la serie NS fallecieron 2 pacientes de 6 años y 14 meses respectivamente (2,3% de mortalidad). En NS, la reducción de la esperanza de vida se debe fundamentalmente a la gravedad de los defectos cardiacos. La mortalidad no accidental se sitúa en el 7%, con la mitad de las muertes en la edad adulta, siendo las principales causas de fallecimiento la MCH, cardiopatía isquémica, cáncer de mama y hemorragia cerebral (102). No es descartable por tanto que la menor mortalidad en nuestra serie sea atribuible a que casi el 73% de afectados tienen una edad igual o inferior a 14 años.

5.2.2.4. Base molecular

El primer gen mutado en frecuencia fue *PTPN11* (74%), en porcentaje superior a lo recogido en la literatura, considerado responsable de aproximadamente la mitad de los casos (72). Este porcentaje superior en nuestra serie puede deberse a que se trató del primer gen causal identificado y que, en el caso de la Sección de Genética Médica del HCUVA, siempre se ha tenido acceso a su estudio molecular: inicialmente gracias a la colaboración con el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, posteriormente con su puesta en marcha en el CBGC y, seguidamente, en la colaboración con el IFHM, así como en laboratorios privados a nivel español en rutina asistencial. Además, la asociación de variantes patogénicas en *PTPN11* con EVP, talla baja, deformidad torácica y fenotipo craneofacial característico, entre otras (72), ha podido facilitar la detección de estos pacientes frente a otros con variantes patogénicas en otros genes causales que pudiesen correlacionarse con manifestaciones fenotípicas menos evidentes. Es decir, que los casos debidos a variantes en genes no *PTPN11* hayan podido ser obviados como consecuencia de un fenotipo más leve y una exploración menos sistemática. De hecho, la dismorfia, la cardiopatía y la talla baja fueron los principales motivos de remisión de los pacientes NS a Genética Médica.

Se identificaron 26 variantes patogénicas distintas en el gen *PTPN11*, todas ellas reportadas con anterioridad, con el mayor porcentaje agrupado en los exones 3 y 8, acorde a lo descrito en la literatura (71). La variante patogénica c.922A>G, p.N308D, en el exón 8, fue la más prevalente, presente en casi la cuarta parte de los casos, reportada en la literatura en torno a un tercio de los afectados (71). La segunda variante patogénica en frecuencia fue la adyacente c.923A>G, p.N308S, indicando que el codón 308 es un hotspot para el NS, como ya se ha reportado con anterioridad (71).

El segundo gen mutado en frecuencia fue *SOS1* (14%), también considerado en la literatura como segundo gen causal al ser responsable de en torno al 10% de los casos (10). Se identificaron 6 variantes patogénicas distintas agrupadas en los exones 10, 11 y 13. Aunque las sustituciones del residuo Arg552 explican aproximadamente el 30% del total de variantes patogénicas, en nuestro caso solo hubo un paciente con dicha variante. Se ha reportado un segundo cluster entre los residuos 432 y 434 y un tercero en Thr266 y Met269 y Trp729 e Ile733, si bien, solo hubo un caso en nuestra cohorte con una variante patogénica afectando al codón 434, sin pacientes con variantes patogénicas en el resto de residuos referidos. El cambio p.E846K corresponde en la literatura a más del 10% de las variantes patogénicas, también sin pacientes con el mismo en nuestra serie (10, 11). El espectro mutacional más limitado en nuestro estudio puede deberse al escaso número de pacientes incluido (n=12), con número elevado de casos familiares (9 de los pacientes pertenecían a 3 familias). En la correlación genotipo-fenotipo, cabe la posibilidad de que la menor afectación de la talla y de la capacidad intelectual reportados para este gen, haya conllevado una menor remisión a Genética Médica, si bien, la prevalencia de cardiopatía similar a aquellos con variantes patogénicas en *PTPN11*, así como la mayor frecuencia de manifestaciones ectodérmicas, y el fenotipo craneofacial característico, deberían ayudar a establecer la sospecha diagnóstica, también a los facultativos no especializados (10, 11, 301, 302). Cabe destacar que uno de los pacientes de nuestra serie, clasificado

Discusión

clínicamente como no afectado, resultó portador de la variante patogénica familiar c.1490G>A, p.R497Q en el exón 11, a raíz del diagnóstico de NS en su hija con fenotipo clásico. El paciente medía 180 cm, presentaba psiquismo y rasgos craneofaciales normales y su valoración cardiológica fue también normal, planteando la posibilidad de penetrancia incompleta. Aunque la penetrancia para NS es completa en la inmensa mayoría de casos (63), se han descrito pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* (303), *PTPN11* (71) y *CBL* (48) con penetrancia incompleta.

Una de las variantes identificadas en nuestra serie en una paciente y su hijo no había sido reportada con anterioridad (NM_005633: c.1652_1661delinsG, p.E551_L554delinsG en el exón 10). La paciente había sido remitida a los 30 años desde la UMF del HCUVA por screening de riesgo elevado de aneuploidías en primer trimestre con feto euploide, junto con detección en semana 20 de PN aumentado, polihidramnios y cardiopatía fetal. En la valoración por Genética Médica se evidenciaron en ella rasgos faciales clásicos para NS y talla en percentil 4, con antecedente de escaso apetito, EVP intervenida y facilidad para el sangrado, estableciendo el diagnóstico clínico de sospecha de NS en la gestante y el feto. Al nacimiento el niño fue diagnosticado de EVP con válvulas displásicas, MCH, FOP, DAP y CIV y atresia esofágica tipo III, evidenciando rasgos particulares compatibles con NS, confirmando a ambos, madre e hijo, como portadores de la variante patogénica referida en el gen *SOS1*. El niño falleció a los 14 meses en contexto infeccioso. A la fecha no se han reportado en la literatura otros casos de atresia esofágica en NS. Aunque no es posible descartar que la atresia esofágica fuese un hallazgo independiente del diagnóstico de NS, podría igualmente tratarse de la primera descripción de la asociación de dicha malformación con la enfermedad. Además, al tratarse de una variante nueva, pese a la expresividad variable intrafamiliar en nuestro caso, la identificación de futuros afectados ayudará a dilucidar si existe correlación entre este genotipo y una mayor gravedad clínica.

En tercer lugar se situaron los genes *RAF1* y *RITI*, responsables de un 3,4% de los casos respectivamente. En la literatura, *RAF1* se describe como responsable de entre el 3% y el 17% de los casos (12, 13), mientras que *RITI* lo es de entre el 3,8% y el 9% (16, 77), encontrándose en nuestra serie este porcentaje en el rango inferior de lo reportado.

En el caso del gen *RITI*, se identificaron 3 variantes patogénicas distintas en los 3 casos de la serie, todas ellas descritas con anterioridad, en los exones 2, 4 y 5, afectando a los codones 35, 57 y 95 respectivamente (c.104G>C, p.S35T, c.170C>G, p.A57G y c.284G>C, p.G95A). En consonancia, las variantes patogénicas reportadas en este gen se agrupan mayoritariamente en los exones 2, 4 y 5, afectando a los codones 57 (23%), 82 (22%) y 95 (22%), suponiendo las variantes patogénicas que afectan a los restantes codones (23, 31, 35, 77, 81, 83, 89 y 90) el 33%. Una de las variantes patogénicas recogidas en nuestra serie, la p.G95A, se considera la más frecuente (16, 77, 287). En la correlación genotipo-fenotipo, este gen se ha relacionado con una mayor frecuencia de anomalías cardiovasculares, con riesgo elevado de MCH, y predisposición a problemas linfáticos, mientras que la talla baja, la deformidad torácica, el RPM, las alteraciones de la coagulación y las manifestaciones ectodérmicas se dan en menor frecuencia en comparación con la población general NS (78, 287). En nuestra serie la MCH estuvo presente en un caso, al

igual que las anomalías linfáticas. Cabe la posibilidad de que la menor prevalencia de talla baja y RPM haya contribuido a la menor remisión de estos pacientes a valoración por Genética Médica, y que el mayor conocimiento futuro de los fenotipos más atenuados por parte de otros facultativos conlleve criterios menos estrictos de remisión a consulta especializada y, en consecuencia, la identificación de un mayor número de pacientes con variantes patogénicas en este gen.

En relación a **RAF1**, se identificaron 3 variantes patogénicas distintas en los 3 pacientes de la cohorte, todas ellas localizadas en el exón 7 (c.770C>T, p.S257L, c.782C>A, p.P261H y c.782C>T, p.P261L). Asimismo, en la literatura, las variantes patogénicas en **RAF1** se localizan en los exones 7, 14 y 17, con mayor prevalencia de Ser257 y Pro261 (12, 13). La variante c.782C>A, p.P261H no había sido previamente reportada como causal para NS, pero sí otras en la misma posición (Pro261Ala/Leu/Ser/Thr), no estaba recogida en las bases de datos ExAC o 1000 Genomas y se consideraba deletérea de acuerdo con los programas de predicción PolyPhen 2 y Mutation Taster. Además, el estudio de la variante en los progenitores y hermano sanos de la paciente concluyó su carácter *de novo*. Variantes patogénicas en este gen se correlacionaron con mayor frecuencia de MCH y predisposición a lesiones pigmentarias (13), ambas características presentes en los 3 casos de nuestra cohorte. Estas manifestaciones deben ser tenidas en consideración, en especial por Cardiología y Dermatología, para mejorar la sospecha diagnóstica de NS por variantes patogénicas en este gen y la remisión del paciente a consulta especializada, aumentando así el número de casos diagnosticados.

Finalmente, se recogieron pacientes aislados con variantes patogénicas en **KRAS**, **NRAS**, **LZTR1**, **SHOC2** y **CBL** (1,14% respectivamente). La frecuencia de variantes patogénicas para estos genes en la literatura es del 2% (73), 0,4% (15), 7,4%-8% (19, 20), 1,8% (304) y 1% (26) respectivamente. Además de la baja prevalencia de variantes patogénicas en estos genes, el hecho de que hayan sido identificados en su mayoría en los últimos años, sobre todo **LZTR1**, puede haber contribuido al menor número de casos incluidos en nuestra serie.

En relación a **KRAS**, las variantes patogénicas p.V14I, p.T58I y p.D153V son prevalentes en NS (9, 32), siendo el único caso en nuestra serie portador de la primera: c.40G>A, p.V14I. En general, los afectados por variantes patogénicas en este gen presentan dismorfia craneofacial en el espectro NS-CFC-CS, DI leve a moderada, talla baja, macrocefalia relativa, cuello corto o ancho, deformidad torácica y anomalías oftalmológicas, asociando algunos anomalías de SNC (73), estando todas estas características presentes en el afectado de nuestra cohorte.

En cuanto a la única afectada en la serie con variante patogénica en **SHOC2**, era portadora de la variante recurrente c.4A>G, p.S2G descrita en 2009 como responsable de NSLH (27). Los pacientes con este diagnóstico presentan rasgos dismórficos característicos para NS, retraso de crecimiento con déficit probado de GH, DI, hiperactividad, pelo fino, quebradizo y de crecimiento lento, eccema, ictiosis y piel con pigmentación oscura, voz hipernasal y cardiopatía con displasia de válvula mitral y defectos septales (27), cursando la afectada en nuestra cohorte con el fenotipo descrito. Al tratarse de un cuadro llamativo, parece poco probable que haya pacientes con este diagnóstico que no hayan sido remitidos para valoración en

Discusión

consulta especializada, respondiendo la existencia de un único caso en la serie a la baja frecuencia de variantes patogénicas reportadas en este gen (304).

El único paciente incluido en nuestra cohorte con variante patogénica en *NRAS*, era portador de la variante c.35G>A, p.G12D en el exón 2, distinta a las variantes patogénicas identificadas inicialmente por Cirstea y colaboradores (p.T50I y p.G60E) (15), aunque reportada como patogénica por Altmüller y colaboradores en 2017. Estos autores identificaron 4 variantes patogénicas afectando al residuo Gly12, como en el caso de nuestro paciente, previamente descritas como variantes somáticas patogénicas en distintos tipos de cáncer, apoyando el posible riesgo incrementado de neoplasias en los pacientes NS con variantes en dicho residuo. De hecho, tanto el paciente con la variante patogénica p.G12D en la serie de Altmüller como en la nuestra desarrollaron LMMJ (305). La revisión de las fotografías de la publicación de Cirstea y colaboradores por Allanson y colaboradores, sugirió la existencia de fenotipos tanto típicos como atípicos entre los afectados con variantes patogénicas en este gen (15, 101), siendo clasificado nuestro paciente como atípico por Face2Gene. La cardiopatía está presente en la mitad de afectados con variantes patogénicas en este gen, con menor prevalencia de EVP (14%) y discretamente superior de MCH (30%) que en el resto de población NS, con CIV en el 9% (305), sin ninguna de estas manifestaciones cardiológicas en nuestro caso que cursó con pseudocoartación de aorta. El porcentaje reportado de dificultades de aprendizaje (27%), criptorquidia y anomalías prenatales (63% respectivamente) es aproximadamente similar al del resto de afectados NS, con discreta menor prevalencia de talla baja (42%) (305), cursando nuestro paciente sin dificultades de aprendizaje, criptorquidia ni anomalías prenatales más allá de CIR, pero sí con talla baja.

En relación a *CBL*, en la única paciente incluida en nuestra serie, se identificó la variante patogénica c.1111T>A, p.Y371N en el exón 8, descrita previamente (25). Diferentes autores coinciden en la descripción de un fenotipo atípico para NS en los afectados por variantes patogénicas en este gen, con cuello corto, anomalías torácicas, RPM, talla baja y riesgo incrementado de LMMJ, con ausencia de la cardiopatía característica para NS (25, 26, 76). Por su parte, la paciente incluida en nuestra cohorte presentó poliglobulia neonatal transitoria sin datos de LMMJ hasta la actualidad. De acuerdo con lo descrito, a nivel psicomotor, cursó con hipotonía, retraso motor, mínimo lenguaje expresivo, necesidad de apoyo escolar significativo y DI moderada. Su fenotipo craneofacial fue clasificado como sugestivo por Face2Gene y presentó cuello corto, pectus excavatum y talla baja. Acorde a lo anteriormente referido, no cursó con cardiopatía.

En cuanto al gen *LZTR1*, nuestra serie incluyó una única afectada con la variante patogénica c.1234C>T, p.R412C en heterocigosis en el exón 11, no reportada con anterioridad. Los programas MutationTaster, PolyPhen-2y SIFT predijeron un efecto deletéreo. La variante había sido recogida una vez en gnomAD pero no en 1000 Genomas o ExAC y estaba además recogida en ClinVar clasificada como de significado incierto. El laboratorio en que se llevó a cabo el estudio molecular (IFHM) había identificado el mismo cambio missense en otros 2 casos independientes, negativos para el resto de genes causales de RASopatías conocidos. El estudio de la variante en los progenitores y hermano sanos de la paciente resultó negativo, concluyendo el origen aparentemente *de novo* de la misma en la consultante. En 2018, Johnston y colaboradores describieron variantes patogénicas bialélicas en *LZTR1* como causales para NS con patrón de

herencia autosómico recesivo. Las variantes de tipo missense serían responsables del modelo de herencia autosómico dominante, mientras que la combinación de una variante de pérdida de función y una hipomórfica conduciría a la forma autosómica recesiva para este gen (82). En el caso de nuestra paciente, no se identificó un segundo alelo mutante. En cuanto a la correlación genotipo-fenotipo, la paciente incluida en nuestra serie presentó EVP, MCH y anomalías de válvula mitral y aórtica, habiéndose descrito todas ellas en publicaciones previas (20, 306). A nivel de DPM, no tuvo retraso en el lenguaje, su psiquismo fue normal y precisó apoyo escolar menor, si bien, se han descrito pacientes con variantes patogénicas en este gen con afectación global y grave del neurodesarrollo (306). No cursó con talla baja, sí con deformidad torácica y Face2Gene clasificó su fenotipo craneofacial como típico para NS. En el análisis con Face2Gene de los pacientes en la publicación de Pagnamenta y colaboradores, en el 80% de casos NS fue el primer diagnóstico ofrecido por el ranking y la mitad de ellos obtuvieron una compatibilidad alta con NS (306), al igual que en nuestro caso.

En cuanto a la **tecnología utilizada para el estudio molecular**, esta fue mayoritariamente Sanger, si bien, desde 2014, algunos pacientes fueron estudiados mediante paneles NGS. Por otro lado, en 2016, se realizaron 3 estudios mediante exoma dirigido. El primero de ellos se llevó a cabo en un paciente con variante patogénica en *RAF1* por planteamiento de diagnóstico diferencial entre RASopatía y síndrome Kabuki por fenotipo solapante y heterogeneidad genética para ambas entidades. Los otros 2 casos fueron prenatales, con variantes patogénicas en *RIT1* y *PTPN11* respectivamente, solicitado el estudio mediante exoma dirigido por la necesidad de alcanzar diagnóstico en el menor tiempo posible, así como por el planteamiento de diagnóstico diferencial con enfermedades lisosomales ante aumento de translucencia nucal, hidrotórax y hepatomegalia en uno de ellos. Sin duda, los estudios mediante paneles NGS y/o exoma dirigido aumentarán en los próximos años, dada la inclusión de todos los genes causales para RASopatías, posibilidad de ampliar el diagnóstico diferencial y obtención de resultados en un menor tiempo, frente al planteamiento de secuenciación Sanger orientada según correlación genotipo-fenotipo, con estudio escalonado.

En relación al **tipo de herencia**, el porcentaje descrito en la literatura para enfermedad *de novo* se sitúa en torno al 70% (65), mientras que los casos heredados constituyen aproximadamente el 30% (64, 65). Considerando exclusivamente los casos esporádicos e índice familiares (n=68), el porcentaje de enfermedad *de novo* (confirmada y aparente) fue superior en nuestra serie a lo descrito en la literatura (79%) y el de enfermedad heredada (confirmada y sospechada) (21%) inferior. Considerando no obstante la cohorte total (n=84), la enfermedad fue *de novo* (confirmada y sospechada) en el 67% y heredada (confirmada y sospechada) en el 33%, acorde a lo publicado previamente. Además, en el caso de enfermedad heredada (n=28), en la mayoría el origen fue materno (n=19) (68%), próximo a la proporción 3:1 descrita (72).

Se describe un mayor porcentaje de variantes patogénicas en *PTPN11* en los casos familiares (71, 307). De acuerdo con esta afirmación, en nuestra cohorte, de los 28 casos heredados (confirmados y sospechados), 19 se debieron a variantes patogénicas en *PTPN11* (68%) y 9 a variantes patogénicas en *SOS1* (32%), siendo esporádicos todos los casos por variantes patogénicas en los restantes genes.

5.2.2.5. Diagnóstico prenatal

Las principales anomalías prenatales en NS incluyen aumento de TN, hidrops fetal, quilotórax, derrame pleural, polihidramnios, cardiopatía, dismorfia craneofacial, macrocefalia relativa y anomalías renales entre otras (98, 99), acorde a lo identificado en nuestra serie.

El retraso de crecimiento estuvo presente en el 5% de los casos y la macrosomía en el 2%. Estos bajos porcentajes apoyan el hecho de que el peso y la talla se encuentran habitualmente dentro de la normalidad en NS al nacimiento, por lo que estos parámetros no suelen ser de utilidad para el diagnóstico a nivel prenatal (156).

Se identificaron alteraciones ecográficas prenatales en el 41% de pacientes, siendo las más frecuentes el polihidramnios (18%) y las anomalías linfáticas (11%), seguidos de las anomalías urogenitales y las cardiopatías (9% respectivamente). Dentro de las anomalías linfáticas, se detectó edema nucal en el 7% de la serie y derrame pleural en el 3,6%. En 2011, Bakker y colaboradores describieron 3 fetos NS (2 *PTPN11* y 1 *RAF1*) y revisaron 39 casos publicados con anterioridad, identificando anomalías en porcentaje superior a nuestra serie, con polihidramnios en el 50%, derrame pleural en el 40%, cardiopatía en el 38% y TN aumentada o higroma quístico en el 35,7% de los casos en primer trimestre, con persistencia en el segundo trimestre en el 50% (99). También en 2011, Baldassarre y colaboradores realizaron una revisión de 47 pacientes NS con confirmación molecular (30 *PTPN11*, 8 *SOS1*, 2 *RAF1*, 2 *BRAF*, 2 *SHOC2* y 1 *KRAS*). El screening combinado de primer trimestre resultó anormal en el 36% de los casos, siendo de riesgo elevado en 4 de 8 casos con registro en nuestra serie (50%). Similar a la publicación previamente referida, y también en porcentaje superior a nuestra serie, la TN estuvo aumentada en el 41%, se identificó polihidramnios en el 38% y anomalías morfológicas en el 21%, siendo el hidrotórax el más frecuente. En esta serie, la cardiopatía se diagnosticó prenatalmente en el 8,5%, similar a nuestra cohorte. No hubo asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos ecográficos prenatales y el genotipo o los scores de valoración clínica de la gravedad del fenotipo postnatal, incluyendo cardiopatía congénita, DPM o talla baja. La presencia de anomalías morfológicas fetales sí se asoció con RPM / DI ($p < 0,001$) y LMMJ ($p = 0,006$) (308).

También en relación al pronóstico postnatal de las anomalías linfáticas detectadas prenatalmente, Gaudineau y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en 32 pacientes NS. Las anomalías prenatales más frecuentes fueron la TN aumentada, higroma quístico y polihidramnios, con prevalencia global del 46%, nuevamente superior a lo detectado en nuestra serie. La presencia de estas anomalías no se asoció de forma significativa con el fenotipo NS postnatal, indicando que la identificación prenatal de anomalías linfáticas no predice un pronóstico postnatal desfavorable (309).

En nuestra serie, aunque el mayor porcentaje de anomalías prenatales se dio con variantes patogénicas en *RAF1* (67%) y *PTPN11* (42,5%) y el menor con variantes patogénicas en *RIT1* (33%) y *SOS1* (20%), no hubo diferencias estadísticamente significativas. Sí las hubo en la distribución de las anomalías ecográficas entre los diferentes exones del gen *PTPN11*, con un mayor porcentaje en el exón 7. Aunque este hallazgo no

ha sido previamente reportado en la literatura según nuestro conocimiento, el escaso número de casos en dicho exón puede haber contribuido a sobreestimar su prevalencia.

En relación a la correlación genotipo-fenotipo, en el estudio de Kouz y colaboradores, los pacientes con variantes patogénicas en *RITI* presentaron mayor frecuencia de anomalías prenatales (54%), siendo las más comunes el polihidramnios (36%) y el edema nucal (32%), con descripción de hidrops fetal o derrame pleural en el 21%. Estos porcentajes fueron comparados con los observados en 86 casos NS por variantes patogénicas en *PTPN11* recogidos en la NSEuroNET database, con detección de anomalías prenatales en el 28% ($p=0,02$), polihidramnios en el 17% ($p=0,06$), edema nucal en el 14% ($p=0,05$) e hidrops fetal o quilotórax en el 6% ($p=0,02$). El porcentaje de anomalías prenatales en 36 pacientes NS por variantes patogénicas en *SOSI* fue del 64%, con polihidramnios en el 42%, edema nucal en el 8% ($p=0,02$ en comparación con *RITI*) e hidrops fetal o quilotórax en el 6%. Para los 32 pacientes registrados con variantes patogénicas en *RAFI*, el porcentaje de anomalías prenatales fue del 72%, con polihidramnios y edema nucal en el 44% respectivamente e hidrops fetal o quilotórax en el 6% (287). En nuestra serie, también el mayor porcentaje de anomalías prenatales se dio con variantes patogénicas en *RAFI* (66,67%), si bien, los porcentajes en *RITI* (33,33%) y *SOSI* (20%) fueron inferiores que en la publicación mencionada, muy probablemente influidos por el escaso número de registros. También en relación a esta publicación, el porcentaje de anomalías prenatales en *PTPN11* en nuestra serie fue superior (42,5%), con porcentaje similar de polihidramnios (17,5%).

En 3 casos de NSLL por variante patogénica en *CBL*, Bülow y colaboradores describieron la detección prenatal y persistencia postnatal de hidro-quilotórax e hidrops fetal, de acuerdo con las manifestaciones prenatales descritas en otras RASopatías (310), si bien en la única afectada de nuestra serie no se describieron anomalías ecográficas prenatales.

En nuestra cohorte, el menor porcentaje en general de anomalías prenatales identificadas en relación a las publicaciones anteriormente mencionadas, puede deberse a que no se tuvo acceso a los informes de ecografía fetal de los afectados, sino que fueron ellos mismos o sus progenitores los que refirieron los hallazgos patológicos. En consecuencia, bien por desconocimiento de la existencia de dichos hallazgos o porque se trató de anomalías menores, los pacientes y sus familias pudieron no haberlos referido. Además en los afectados de mayor edad no se realizó ecografía durante el embarazo, lo que puede haber contribuido a su menor registro. Adicionalmente, anomalías como el polihidramnios, en caso de haber sido leve y aislado, sin alteración morfológica fetal, puede haber sido obviado por el explorador y/o la familia. Llama la atención el bajo porcentaje de detección de cardiopatía prenatal (9%), cuando en la serie postnatal este alcanza el 75,61%, si bien se ha descrito que las anomalías cardiacas típicas de NS pueden detectarse en tercer trimestre o ser diagnosticadas postnatalmente (311, 312). En los 2 casos con dismorfia (3,6%) esta consistió en hipertelorismo y se trató de nacidos en 2014 y 2015. Al infradiagnóstico de los rasgos particulares puede contribuir la reciente implementación de la ecografía 3D, sin posibilidad previa de detección de rasgos particulares sutiles.

Discusión

En relación a los 3 casos prenatales de NS, todos ellos presentaron TN aumentada / higroma quístico, junto con otras manifestaciones sugestivas de RASopatía. En 2 de ellos se identificó variante patogénica en *PTPN11* y en el tercero en *RIT1*. Solo uno de los fetos con variante patogénica en *PTPN11* tuvo un screening de primer trimestre con riesgo elevado de cromosomopatías. En los 2 casos por variante patogénica en *PTPN11* la pareja decidió ILE y en el caso por variante patogénica en *RIT1* la gestante sufrió un aborto espontáneo en semana 16. En el caso con las anomalías detectadas en semana 20, la ILE precisó de aprobación por comité clínico, para lo que se aportó la información respecto de las 2 pacientes incluidas en la NSEuronet con el mismo genotipo, poco frecuente al afectar al exón 2 del gen *PTPN11*. Se trataba de 2 mujeres de 15 y 4 años, ambas con edema nucal y polihidramnios prenatal. La primera presentaba EVP y CIA y requirió alimentación con SNG. Cursaba asimismo con retraso de crecimiento, hiperpigmentación, esplenomegalia, defecto de refracción ocular no especificado, tiroiditis de Hashimoto, retraso puberal y retraso del lenguaje con necesidad de Educación Especial y en situación de dependencia. El segundo caso presentaba EVP, MCH y agenesia del ductus venoso. Requirió igualmente alimentación por SNG. Cursó con talla baja, deformidad torácica, escoliosis, defecto de refracción ocular no especificado, riñón en herradura y retraso del lenguaje y motor con necesidad de apoyo escolar significativo. Desarrolló asimismo LMMJ. En base a estas manifestaciones clínicas, ambos casos se consideraron como graves dentro del espectro NS. Dada la gravedad de los casos con igual genotipo y entendiendo la posibilidad de expresividad clínica variable, la pareja decidió ILE, demostrando así la importancia de la existencia de una base de datos europea que aúne el mayor número de casos y permita ampliar el conocimiento sobre la correlación genotipo-fenotipo, ofreciendo así una mejor información pronóstica a las familias. Los 3 casos de diagnóstico prenatal fueron remitidos a la Sección de Genética Médica del HCUVA al tratarse de fetos con anomalías congénitas múltiples y estar así establecido en el circuito de derivación desde la UMF. A la fecha, no se remite a Genética Médica del HCUVA a las gestantes con fetos euploides con TN aumentada como hallazgo aislado, ni se lleva a cabo estudio molecular prenatal de RASopatías por parte de Obstetricia y Ginecología en dichos casos. En la literatura, el NS es la entidad genética monogénica más frecuente en fetos euploides con TN aumentada, con porcentaje de diagnóstico estimado entre un 1% a un 3% (95-97). Lee y colaboradores identificaron variantes patogénicas en *PTPN11* en 12 de 134 fetos euploides con anomalías ecográficas prenatales dentro del espectro referido anteriormente (9%). Las 2 anomalías ecográficas más frecuentes fueron la TN aumentada (44%) y el higroma quístico (48%). La tasa de detección de variantes patogénicas en *PTPN11* fue del 11% para los fetos con higroma quístico aislado y del 2% para aquellos con TN aumentada (313). En porcentaje superior, Pergament y colaboradores identificaron 8 casos de NS entre 120 fetos euploides con aumento de TN (6,7%) (314). En 2013, Croonen y colaboradores estudiaron 75 fetos con cariotipo normal y anomalías ecográficas sugestivas de NS. En 13 de los 75 casos se identificó el defecto molecular (17,3%) (9 *PTPN11*, 3 *RAF1* y 1 *KRAS*). Además de la TN aumentada (100%), todos los fetos con variantes patogénicas presentaron una o más anomalías ecográficas: dilatación de los sacos linfáticos yugulares (53,8%), hidrotórax (53,8%), anomalías renales (46,2%), anomalías cardíacas (38,5%), higroma quístico (30,8%), hidrops fetal (30,8%), polihidramnios (23,1%) y ascitis (7,7%). 3 fetos presentaron

anomalías de miembros, con sindactilia de 4°-5 dedos, pie zambo y acortamiento femoral. 5 fetos presentaron anomalías craneofaciales como pabellones auriculares de implantación baja, lóbulos antevertidos, nariz pequeña, frente huidiza y braquicefalia. En 12 de las 13 gestaciones se llevó a cabo ILE. Uno de los casos nació mediante cesárea en semana 32 con fallecimiento del recién nacido en el primer día de vida (315). El grupo de Ali MM y colaboradores presentaron los resultados de 804 fetos con TN aumentada, con cariotipo normal en 200 de 302 testados (66,2%). 39 fetos euploides con TN media de 4 mm fueron estudiados con panel NGS para NS, con confirmación diagnóstica en 4 (10,3%) (316). Otro estudio reciente analizó 185 fetos con higroma quístico con identificación de anomalías cromosómicas en 122 (66%). El estudio molecular para NS se llevó a cabo en 15 fetos euploides, con confirmación molecular en 6 de ellos (40%), 4 con ILE y 2 con fallecimiento postnatal (317). En 2019, Leach y colaboradores analizaron con panel NGS de 9 genes 845 muestras prenatales con datos ecográficos sugestivos de RASopatía, siendo el más frecuente la TN aumentada en el 53,8% (455) y el higroma quístico en el 22,4% (189). El rendimiento diagnóstico global fue del 3,7% (31/845), alcanzando el 12,3% en fetos con higroma quístico como característica aislada (20/162) y tan solo el 1,4% de fetos con TN aumentada aislada (6/433). 20 de los 31 casos con confirmación molecular presentaban un solo hallazgo ecográfico anómalo (64,5%), fundamentalmente higroma quístico, planteando los autores la conveniencia de llevar a cabo estudio molecular de RASopatías en estos casos. Solo 2 de los 31 casos presentaban cardiopatía como hallazgo aislado (6,5%). En el 37,8% de los casos se identificó variante patogénica en *PTPN11*, seguido de *SOS1* con un 27%, con variantes patogénicas en *RAF1* y *BRAF* en aproximadamente el 8% respectivamente y variantes patogénicas en *HRAS*, *KRAS*, *MAP2K1* y *SHOC2* en menos del 5% (297).

Actualmente no existen guías que indiquen cuándo llevar a cabo estudio genético prenatal para NS. Algunos estudios recomiendan proceder al mismo ante la asociación de 2 o más anomalías sugestivas. En vista de los resultados obtenidos por Croonen y colaboradores, los autores recomendaron testar *PTPN11*, *KRAS* y *RAF1* en gestaciones con aumento de TN y, al menos, una de las siguientes características: polihidramnios, hidrops fetal, anomalías renales, hidrotorax, anomalías cardíacas, higroma quístico y ascitis, considerando de ser posible el estudio añadido de los genes *BRAF* y *MAP2K1* (315). Hakami y colaboradores estudiaron un total de 212 recién nacidos con anomalías ecográficas prenatales y sospecha de NS. 159 presentaban una anomalía única y 53 dos o más. Se identificó el defecto molecular en 46 de los 212 niños estudiados (21,7%), el 67,4% de los cuales solo había presentado una anomalía ecográfica. El rendimiento diagnóstico fue del 19,5% en los casos con una sola anomalía vs 28,3% en aquellos con dos o más, sin significación estadística ($p=0,36$). Los autores concluyeron que el estudio molecular para NS debería ser considerado incluso en casos con una sola anomalía sugestiva (100). Contrariamente, Bakker y colaboradores opinaron que el testar a fetos con TN aumentada en ausencia de otras manifestaciones no sería coste-efectivo y generaría una ansiedad innecesaria en la mayoría de casos, dado que la mayor parte de fetos euploides y sin otras anomalías morfológicas serán sanos al nacimiento.

En ninguno de los 3 casos fetales incluidos en nuestra serie, la TN fue un hallazgo aislado. Solo en el feto evaluado en 2014 se optó por secuenciación Sanger del gen *PTPN11*, mientras que en los otros 2 casos

Discusión

atendidos en 2016 ya se prefirió una aproximación mediante exoma dirigido, incluyendo también genes responsables de enfermedades lisosomales. Estos casos, junto con la revisión de la literatura incluida en este apartado, nos pueden hacer reevaluar, conjuntamente con la UMF, el abordaje prenatal de los fetos euploides con TN aumentada.

5.2.2.6. Periodo neonatal

La EG media al nacimiento se situó en 38,16 semanas, siendo similar para ambos sexos. Hubo un porcentaje de prematuridad del 20,3%, sin diferencias estadísticamente significativas en su distribución en los diferentes genes causales para NS. Este porcentaje es inferior al 53% descrito en la serie de Myers y colaboradores (98), pero similar al 21,7% en la de Cessans y colaboradores (114). Según los últimos datos del INE, en 2017 hubo a en España 393.181 nacimientos, de los cuales 28.511 fueron prematuros (7,3%), alcanzándose diferencias estadísticamente significativas al comparar esta cifra con el porcentaje de prematuridad en nuestra serie (20,3%) ($p < 0,001$).

En cuanto al tipo de nacimiento, el 50% de afectados nacieron mediante parto eutócico, con vacuoextracción el 13%, fórceps el 3,7% y mediante cesárea el 33%, sin diferencias reseñables en la distribución de estos porcentajes en los distintos genes causales para NS. En la literatura se ha descrito un porcentaje superior de partos eutócicos (69% vs 50% en nuestra serie) y menor de cesáreas (21% vs 33% en nuestra serie) (59), si bien las diferencias pueden estar influenciadas por la fecha de la publicación citada respecto a nuestro estudio actual, con tendencia temporal a la realización de un mayor número de cesáreas. De hecho, según los últimos datos del INE de 2017, en España, el porcentaje de partos eutócicos fue del 73,5%, con porcentaje de cesáreas del 26,5%. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de cesáreas en nuestra serie y lo recogido por el INE en 2017 (33% vs 26,5%; $p = 0,25$), si bien sí las hubo en el porcentaje de partos eutócicos, apuntando a una mayor necesidad de instrumentación en los pacientes NS.

El 12% de pacientes precisó reanimación, si bien este dato no ha sido incluido en las series de NS previas ni disponemos de datos del INE para su comparación con la población general.

5.2.2.7. Variables antropométricas al nacimiento

Las variables antropométricas al nacimiento, incluyendo peso, talla y PC, presentaron una media dentro de la normalidad para ambos sexos. En relación al peso al nacimiento, este fue elevado en el 11% y bajo en el 4%. En consonancia, en la bibliografía, se describe que los pacientes NS suelen presentar un peso normal al nacimiento, o bien elevado debido al edema subcutáneo, con la consecuente pérdida de peso por su resolución en la primera semana de vida (103). La talla fue baja solo en el 8,5%, y es que aunque el retraso de crecimiento es una de las principales características de las RASopatías, presente en el 50-60% de los afectados, suele ser proporcionado y de origen generalmente postnatal (103). El peso fue elevado al nacimiento también en el 11% en la serie de Cessans y colaboradores, si bien, el porcentaje de pacientes

considerados pequeños para la EG, con peso y/o talla inferiores a -2 DE, fue del 24% vs 12,5% en nuestra serie (114). Todos los afectados con bajo peso y talla baja al nacimiento presentaron variantes patogénicas en *PTPN11*. Tan solo 1 caso por variante patogénica en *PTPN11* presentó microcefalia al nacimiento, acompañada de bajo peso, y otro caso por variante patogénica en *RAF1* cursó con macrocefalia (2,18% respectivamente). Dado el elevado porcentaje de microcefalia en el momento de la valoración de los pacientes en consulta en nuestra serie (40%), se deduce que la evolución a la misma ocurre de forma postnatal, como parece suceder también para el peso y la talla.

Puesto que los patrones de crecimiento para NS se establecieron de forma previa a la identificación de la base molecular de la enfermedad, en 2016, Cessans y colaboradores analizaron el patrón de crecimiento de 420 pacientes NS (176 mujeres y 244 varones), con variantes patogénicas en *PTPN11* (incluyendo NS y NSML), *SOS1*, *RAF1* y *KRAS*. Incluyeron su somatometría al nacimiento, así como su talla e IMC a los 2, 5, 10 años y en la edad adulta, comparados con la población general y entre genes causales. Los pacientes con NS presentan menor talla al nacimiento (media de SD $-1,0 \pm 1,4$; $P < 0,001$) y a lo largo de la infancia que la población general, con talla en $-2,1 \pm 1,3$ SD a los 2 años, $-2,1 \pm 1,2$ a los 5, 10 años y en la edad adulta ($P < 0,001$) (114), similar a lo reportado previamente por Ranke (111) y Witt (110). El peso y el PC al nacimiento se situaron dentro de la normalidad, indicando un retraso de crecimiento asimétrico (114). En nuestra serie, sin embargo, la talla media al nacimiento estuvo más conservada, situada en $0,08 \pm 1,45$ DE para los varones y $-0,55 \pm 1,23$ DE para las mujeres, también con la mayoría de pacientes con peso y PC dentro de la normalidad como se ha comentado, si bien es cierto que con media superior para ambas variables a la obtenida para la talla, apoyando un cierto crecimiento prenatal asimétrico como el reportado por Cessans y colaboradores (114).

En la correlación genotipo-fenotipo de la serie de Cessans y colaboradores, los pacientes NS con variantes patogénicas en *PTPN11* presentaron PC significativamente menor que los pacientes con variantes patogénicas en otros genes y fueron significativamente más delgados y bajos que aquellos con variantes patogénicas en *SOS1* y *KRAS*, sin diferencias para estas últimas variables con los afectados con variantes patogénicas en *RAF1* (114). De acuerdo con estas observaciones, en nuestra serie, el único afectado con microcefalia y todos los que presentaron bajo peso y baja talla tuvieron variantes patogénicas en *PTPN11*.

5.2.2.8. Dificultades de alimentación y patología gastrointestinal

El 75% de la serie presentó dificultades de alimentación, acorde a lo publicado con anterioridad (59, 132). El escaso apetito y el RGE fueron las manifestaciones más frecuentes, detectadas en el 60% y 50% respectivamente, habiéndose reportado dificultades de alimentación moderadas, con succión débil y vómitos recurrentes, hasta en el 38% (59). Preciso alimentación por SNG el 17% y solo en 1 caso fue necesaria la gastrostomía (1,7%). Estos últimos porcentajes se aproximan a lo descrito por Sharland y colaboradores, con un 24% de pacientes NS con dificultades graves de alimentación y necesidad de SNG (59).

En cuanto a la correlación genotipo-fenotipo, el porcentaje de dificultades de alimentación y RGE fue significativamente inferior para los pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* que en *PTPN11*. Sin

Discusión

embargo, en la publicación de Kouz y colaboradores, las dificultades de alimentación en pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* alcanzaron el 60%, igual a las presentes en aquellos con variantes patogénicas en *PTPN11*, sin poder descartar por tanto que las diferencias observadas en nuestra serie puedan ser debidas al pequeño tamaño muestral. En relación a la única paciente con variante patogénica en *SHOC2* precisó alimentación por SNG, describiéndose también en la literatura dificultades importantes de alimentación en este grupo de pacientes, con SNG y gastrostomía (304).

El 5,8% de los casos presentó ano anterior, característica no descrita en la literatura según nuestro conocimiento, si bien, se ha reportado ano imperforado en un paciente NS por variante patogénica en *RAFI* (113). Además, se ha reportado estreñimiento en el 51% de afectados (318), por lo que interrogar sobre la existencia del mismo y explorar la posición del ano debería incluirse de forma sistemática en la evaluación de los afectados. En cuanto a las anomalías malformativas del tubo digestivo, cabe destacar la presencia en nuestra serie de un paciente con variante patogénica en *SOS1* de origen materno con atresia esofágica tipo III. El estudio cromosómico fue normal y no presentó otras anomalías congénitas, más allá de los defectos cardíacos propios de NS, que condujesen al diagnóstico de asociación VACTERL (OMIM 192350). No hubo arteria umbilical única ni diabetes gestacional materna. No hemos identificado en la literatura otros casos de NS en asociación con atresia esofágica, tratándose de la primera descripción.

5.2.2.9. Desarrollo pondoestatural y tratamiento con hormona de crecimiento

En la somatometría en la valoración de los pacientes en consulta, el 53% presentó talla baja, el 20% bajo peso, el 5% bajo IMC, el 40% microcefalia y el 2,6% macrocefalia (los resultados en relación al PC se discuten dentro del apartado de neurodesarrollo). Aunque el porcentaje de talla baja sí se encuentra en consonancia con lo publicado previamente, la frecuencia de bajo peso resulta inferior al 40% registrado en otras series (59).

En la correlación genotipo-fenotipo, hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de talla baja entre los genes *PTPN11* y *SOS1* (60% vs 27,3%, $p=0,04$), de acuerdo a lo publicado con anterioridad, con menor frecuencia de talla baja en los pacientes con variantes patogénicas en *SOS1*, entre el 13% y el 30%, respecto al resto de población NS (10, 11, 302). En cuanto a los pacientes con variantes patogénicas en *RITI*, todos ellos presentaron talla dentro de la normalidad. Otros autores han descrito también menor frecuencia de talla baja para pacientes con variantes patogénicas en este gen, del 38%, significativamente inferior a aquellos con variantes patogénicas en *PTPN11*, *SOS1* y *RAFI* (287). En cuanto al bajo peso, estuvo presente en el 24,2% de los pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* y en ninguno con variantes patogénicas en *SOS1* o *RITI*, pudiendo apuntar, no solo a una menor afectación de la talla, sino proporcionalmente del peso en estos pacientes.

En el estudio de Pannone y colaboradores de 2017, con identificación de un nuevo cluster de variantes patogénicas en el gen *PTPN11* afectando a los residuos Leu²⁶¹, Leu²⁶² y Arg²⁶⁵, el análisis de correlación genotipo-fenotipo mostró, entre otros, menor prevalencia de talla baja en comparación con el resto de

afectados *PTPN11* positivos (60% vs 76%-93%) (319). En nuestro caso, los 4 miembros de una misma familia con la variante patogénica c.794G>A, p.R265Q presentaron talla baja, con media $-3,25 \pm 0,73$ DE (R: -4,02 a -2,53), por lo que no podemos refrendar el menor porcentaje de talla baja previamente referido.

En consonancia con lo anteriormente expuesto en relación a la talla y peso, todos los pacientes con bajo IMC presentaron variantes patogénicas en *PTPN11*. Solo hubo un paciente con IMC elevado (1,2%), de 71 años, con variante patogénica en *SOS1*, con talla baja. En los últimos años se ha planteado que la disregulación de la vía RAS/MAPK juega un papel en el metabolismo energético, con evidencia de menor IMC en los afectados por RASopatías y la delgadez de los ratones transgénicos knock-in (112, 320). El sobrepeso es significativamente menor en los afectados que en la población general, con obesidad en el 11% (292). En la cohorte de da Silva y colaboradores de 2016 se obtuvieron resultados similares, con un 13% de sobrepeso y un 5% de obesidad, estando esta última presente en el 14% de la población control brasileña (113). En este estudio compararon igualmente la ingesta energética y de macronutrientes de los afectados por RASopatías, obteniendo un patrón similar al de la población general, postulando un mayor gasto energético en los afectados. En nuestra serie solo 1 afectado presentó obesidad (IMC >2 DE) (1,2%) y 8 sobrepeso (IMC >1 DE) (9,5%). Según datos de población española del INE en 2017, el 17,4% de adultos y el 10,3% de niños presentó obesidad. El sobrepeso estuvo presente en el 37% de adultos y el 18,3% en niños. Los resultados por tanto de nuestra serie, al igual que los artículos anteriormente mencionados, apuntan a una menor tasa de sobrepeso y obesidad en los pacientes NS respecto a la población general.

En el grupo de pacientes adultos (≥ 18 años), la talla media de las mujeres (n=16) fue de 152,90 cm \pm 7,36 con P_{50%} 152 cm y la de los varones (n=6) de 166,16 cm \pm 5,56 con P_{50%} 166 cm, con talla baja (<-2 DE) en la mitad de las mujeres y en un tercio de los varones. Estos resultados son similares a lo publicado con anterioridad, con talla adulta final en el límite inferior de la normalidad, entre 150-155 cm en mujeres y 162,5-169,8 cm en varones, con talla baja en torno a la mitad de mujeres y en el 40% de los varones (102, 111, 113).

En los resultados del estudio realizado por Noonan y colaboradores en 2003 en 73 adultos con NS, la talla adulta alcanzada no guardaba relación con la presencia o gravedad de la afectación cardíaca y ninguno de los adultos que alcanzó talla dentro de la normalidad había recibido tratamiento con GH (116). De forma similar, en nuestro estudio, ninguno de los adultos con talla normal recibió tratamiento con GH. La presencia de cardiopatía estructural se dio en porcentaje similar en el grupo de adultos con talla baja y talla normal (57% vs 60%), lo que también apunta a que la existencia de cardiopatía no sea el condicionante, al menos por sí sola, de la talla final.

En cuanto a la talla de los afectados ajustada a su talla media parental, como era de esperar, fue acorde (± 1 DE) en un mayor porcentaje de pacientes con enfermedad heredada que con enfermedad *de novo* (68,4% vs 21%; p=0,001), o lo que es lo mismo, los pacientes con enfermedad *de novo* se alejaron en un mayor porcentaje de su talla diana, mientras que aquellos con un progenitor afecto se encontraron en porcentaje superior más próximos a su talla diana. Planteamos la posibilidad de menor porcentaje de talla baja y/o talla media superior en los afectados con enfermedad *de novo* frente a aquellos con enfermedad heredada, al no

Discusión

tener la influencia de la talla de un progenitor afecto. Aunque el porcentaje de talla baja fue superior en el grupo con enfermedad heredada, como también ha sido descrito en la literatura (321), no se alcanzaron diferencias significativas, tampoco en la comparación de la talla media. Sin embargo, en el estudio de Sharland y colaboradores de 1992, los casos aparentemente esporádicos presentaron menor talla que aquellos con enfermedad aparentemente heredada, exponiendo los autores un posible sesgo en la selección de los pacientes en la era pre-molecular, con criterios clínicos más estrictos para los casos esporádicos que para los familiares (59).

En los pacientes NS se ha reportado deficiencia de GH (117-119), disfunción neurosecretora (118, 120, 121), resistencia a la GH y niveles normales de GH (122, 123). En nuestra serie, la determinación de GH resultó anormal en el 43% de los casos en los que fue testada, con déficit parcial de GH en el 20%, déficit de GH en el 17% y GH bioinactiva en el 5,7%.

El tratamiento con GH se ha demostrado eficaz aumentando la velocidad de crecimiento, talla final y niveles de IGF-1, sin efectos secundarios reseñables (112, 124-126). En 2007, la FDA (U.S. Food and Drug Administration) aprobó el tratamiento de la talla baja en NS con hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) en dosis de hasta 0,066 mg/kg/día. En cualquier caso, dado que se trata de un grupo de pacientes con posibilidad de MCH y riesgo tumoral aumentado, este tratamiento precisa una monitorización estricta.

El seguimiento de 370 pacientes con NS en tratamiento con GH en el Estudio de Crecimiento Cooperativo Nacional (NCGS), demostró un incremento medio en la talla adulta de 10,9 +/- 4,9 cm (varones) y 9,2 +/- 4,0 cm (mujeres). La edad media al inicio del tratamiento fue de 11,6 años (130). Diferentes autores han concluido que el inicio temprano y la mayor duración el tratamiento podría redundar en mejores resultados (128-131), como también se ha demostrado para otras enfermedades genéticas, como por ejemplo el síndrome Turner (131, 322, 323).

En 2015, Zavras y colaboradores evaluaron la eficacia del tratamiento con GH en un periodo de 5 años (dosis 0.25 mg/kg/semana) en un grupo de 5 pacientes con NS y deficiencia de GH (edad media 8,5 años) vs 5 pacientes con deficiencia idiopática de GH. Durante los tres primeros años de tratamiento los pacientes NS mostraron una discreta mejoría en talla (de -2,71 DE a -2,44 DE) y velocidad de crecimiento (de -2,42 DE a -0,23 DE), aunque con valores inferiores al grupo de deficiencia idiopática de GH. A los 5 años de tratamiento el aumento de talla fue superior en el grupo de deficiencia idiopática de GH (media 28,3 cm) frente al grupo de pacientes NS (media 23,6 cm). Demostraron la seguridad del tratamiento con valoración cardiológica y hematológica seriada (324).

En 2015, Noonan y Kappelgaar, evaluaron 19 publicaciones de tratamiento con GH en pacientes NS. Los datos mostraron incremento en la talla en el primer año de tratamiento con media 1,26 DE. En los estudios de talla adulta o cercana a la edad adulta con tratamiento con GH durante 5-7 años, la ganancia de talla se situó entre 0,6 y 1,7 DE calculada de acuerdo al estándar para NS (124, 130). El tratamiento tuvo como resultado al aumento de la edad ósea al inicio de la terapia, así como efectos favorables en la densidad ósea y composición corporal. El estatus prepuberal y el inicio temprano de la terapia fueron considerados

predictores importantes de una mejor respuesta. No hubo asociación con efectos adversos cardiacos, metabólico o malignización durante el tratamiento con GH, si bien, son necesarios estudios a largo plazo (325).

En 2016, Siklar y colaboradores publicaron un estudio nacional (Turquía) multicéntrico para evaluar la eficacia del tratamiento con GH durante tres años en pacientes NS. Incluyeron un total de 84 pacientes, 47 de los cuales recibieron tratamiento y 37 no fueron tratados. La talla basal en DE era inferior en el grupo de pacientes en tratamiento, constituyendo esta la única diferencia entre los 2 grupos. El aumento de talla pasó de $-3,62 \pm 1,14$ SD a $-2,85 \pm 0,96$ DE en el grupo tratado al tercer año de tratamiento, constituyendo una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo sin tratamiento (ganancia de talla $0,76 \pm 0,41$ DE en el grupo tratado vs $0,02 \pm 1,04$ DE en el grupo no tratado, con $p=0,009$). La dosis media utilizada para el tratamiento fue de $0,25$ mg/kg/semana, inferior a las dosis recomendadas para NS, debido a la posible resistencia a GH en algunos casos. No reportaron efectos adversos significativos, más allá de un caso con esplenomegalia y trombopenia transitoria y un caso de fibroma no osificante (326).

Resultados similares se muestran en la publicación de Jeong y colaboradores de 2016, donde se incluyeron 15 pacientes NS procedentes de Corea del Sur con edad media 7,97 años, que recibieron tratamiento con GH a dosis de 50-75 mcg/kg/día durante 6 días a la semana, por un periodo de al menos 3 años. La talla aumentó de $-2,64 \pm 0,64$ DE a $-1,54 \pm 1,24$ DE, al igual que los niveles de IGF-1, pasando de $-1,28 \pm 1,03$ a $-0,10 \pm 0,94$ DE. Concluyeron que, pese al reducido número de pacientes incluido, el tratamiento con GH a largo plazo en NS es seguro y eficaz mejorando la talla, velocidad de crecimiento y niveles de IGF-1, de acuerdo a lo descrito con anterioridad (327).

En 2018, Ozono y colaboradores publicaron un estudio sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con somatropina para talla baja en afectados de NS. Consistió en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, a dos años, en pacientes japoneses. 25 pacientes, con edad media al inicio de 6,57 años, recibieron el tratamiento con dosis $0,033$ mg/kg/día y 26 con dosis $0,066$ mg/kg/día. La talla media basal fue de $-3,24$ DE. La ganancia de talla en DE al final del tratamiento fue de $0,84$ [0,66, 1,02] y $1,47$ [1,29, 1,64] para la dosis inferior y superior respectivamente, con aumento de IGF-1 desde $-1,71$ a $-0,64$ DE para la dosis menor y hasta $0,63$ DE para la dosis superior. Concluyeron que el tratamiento mejoraba la talla con un buen perfil de seguridad, sin hallazgos clínicamente significativos ECG ni ecocardiográficos entre otros, siendo superior el efecto obtenido a mayor dosis (127).

La mayoría de estudios de tratamiento con GH excluyen pacientes con MCH, si bien, el grosor de los tabiques del VI permanece normal cuando se mide de forma prospectiva en pacientes tratados con GH (117, 120, 328). En una revisión de 889 pacientes NS en tratamiento con GH, incluidos en 6 publicaciones, solo 5 experimentaron eventos cardiacos: progresión leve de EVP en 2 de ellos, un paciente con desarrollo de MCH, un paciente con aumento de la hipertrofia biventricular y una descompensación cardiaca (103, 124, 128-130, 329, 330).

Discusión

Ante el mayor riesgo tumoral en estos pacientes, el tratamiento con GH debe ir precedido de la realización de RM cerebral basal, habiéndose descrito el desarrollo o progresión de tumores de SNC en pacientes NS a lo largo del tratamiento (331, 332).

En relación a la respuesta al tratamiento con GH y la gravedad del fenotipo, Noordam y colaboradores clasificaron 2 grupos de pacientes NS con fenotipo grave o moderado según criterios de van der Burgt, con talla al nacimiento y previa al inicio del tratamiento similar. El tratamiento a 2 años se asoció con un incremento similar de talla en DE en ambos grupos, aunque con niveles medios de GH significativamente superiores en el grupo con fenotipo grave (333).

En cuanto al genotipo como predictor de la respuesta al tratamiento con GH, algunos estudios han identificado mejores resultados en pacientes *PTPN11* negativos, debido al efecto de las variantes patogénicas en este gen confiriendo resistencia a la GH (119, 122, 123, 334). Por el contrario, otros autores no han identificado diferencias en la respuesta al tratamiento entre los pacientes *PTPN11* positivos y negativos (129, 335).

En nuestra serie, pese a existir una determinación anormal de GH en 15 casos (42,86% de los testados), solo 6 recibieron tratamiento con somatropina (40%). De estos, 3 habían finalizado el tratamiento en el momento de la recogida de datos de este estudio. Su edad media al inicio del tratamiento fue de 7,52 años, inferior a la media en las series de Romano y Zavras (130, 324), y más próxima a las series más recientes de Jeong y Ozono (127, 327). La dosis media de tratamiento utilizada fue de 0,027 mg/kg/día al inicio y 0,045 mg/kg/día al final, sin alcanzar la dosis máxima fijada por la FDA en 0,066 mg/kg/día y que obtuvo mejores resultados en cuanto a ganancia de talla en la serie de Ozono y colaboradores (127). La duración media del tratamiento se situó en 8,22 años, superior a lo reportado en las series anteriormente mencionadas, con duración del tratamiento desde 2 años (127), hasta 5-7 años (124, 130). La diferencia en nuestros pacientes tratados entre la talla ajustada a la talla media parental al inicio y al final del tratamiento fue de 0,83 DE, similar a las 0,84 DE del grupo tratado con menor dosis del trabajo de Ozono y colaboradores (127), discretamente superior a las 0,76 DE del grupo tratado de Siklar y colaboradores (326) e inferior a la ganancia de 1,1 DE del estudio de Jeong y colaboradores (327). El paciente con mejor respuesta al tratamiento tuvo una ganancia de 1,46 DE en la talla final respecto a la de partida, con déficit de GH y variante patogénica en *KRAS*, además de pubertad precoz frenada con Decapeptyl® (Triptorelina, análogo de la GnRH) durante 8 meses a los 12 años. Este paciente comenzó tratamiento con 6,66 años, alcanzó dosis próxima a la superior, de 0,05 mg/kg/día, mantenida durante 11,92 años. La edad de inicio más precoz que la media, en estadio prepuberal, junto con la duración prolongada de la medicación, la dosis superior y la ausencia de variante patogénica en *PTPN11*, pudieron haber contribuido a los mejores resultados en ganancia de talla, según lo comentado con anterioridad (325). Sin embargo, una de las pacientes con variante patogénica en *PTPN11*, con GH bioinactiva, presentó efecto prácticamente nulo de la medicación, con mejoría de 0,01 DE tras 8,7 años de tratamiento y pese al inicio precoz del mismo, a los 4,25 años, pudiendo estar en consonancia con la menor eficacia descrita por algunos autores para las variantes patogénicas en este gen (122, 123, 334). Solo 1 de los 3 casos, con variante patogénica en *PTPN11*,

presentaba cardiopatía estructural, con EVP sin necesidad de tratamiento, que se mantuvo estable durante el periodo de administración de la medicación. En relación a la gravedad del fenotipo y la respuesta a GH, los 3 casos fueron clasificados por Face2Gene con fenotipo clásico o compatibilidad alta con NS, sin aparente asociación por tanto de la menor respuesta al tratamiento en una de las pacientes con variante patogénica en *PTPN11* a la mayor afectación fenotípica, acorde a lo descrito por Noordam y colaboradores (333). Ninguno de los casos presentaba o desarrolló MCH y tampoco se describió desarrollo de complicaciones tumorales y/o hematológicas, en consonancia con lo descrito en cuanto a la seguridad de la medicación en la mayoría de las series (325).

5.2.2.10. Desarrollo puberal, fertilidad y abortos

Los pacientes NS presentan con frecuencia retraso puberal afectando a ambos sexos (111), con edad media de inicio puberal entre los 13,5 a 14,5 años en los varones y de 13 a 14 años en las mujeres. La edad media de la menarquia en mujeres NS se ha situado en 14 +/- 1,17 años (59, 102). En nuestra serie, 6 de 20 pacientes con registro presentaron retraso en el desarrollo puberal (30%), incluyendo 4 mujeres y 2 varones. En 2 de ellos el retraso fue leve, inferior a 2 años, y en los 4 casos restantes se trató de un retraso significativo, superior a 2 años. La menarquia tuvo lugar a los 15 y 16 años respectivamente en 2 de las 4 mujeres con retraso puberal y registro de este dato, similar a lo reportado en la literatura (59).

En relación a la fertilidad, esta estuvo conservada en el 90% de los afectados, describiéndose en la literatura fertilidad conservada hasta en el 67% de casos de NS, sobre todo en mujeres (102, 336). En nuestra serie se registraron 2 pacientes con problemas de fertilidad (11%), una mujer con variante patogénica en *PTPN11* con útero dismórfico, sin retraso puberal ni abortos, y un varón con variante patogénica en *SOS1*, con criptorquidia, retraso puberal significativo, disfunción eréctil y abortos recurrentes en su pareja. Según nuestro conocimiento, no se ha reportado previamente la asociación de útero dismórfico en pacientes NS. En varones, aunque las alteraciones en la espermatogénesis se han relacionado con la criptorquidia, presente en el caso de nuestro paciente con infertilidad, también se ha demostrado disfunción en las células de Sertoli pese al descenso testicular normal, sugiriendo un defecto intrínseco que conduce a un hipogonadismo hipogonadotropo (59, 60, 153, 337). Esto explicaría que, en los casos de transmisión familiar de la enfermedad, esta tenga lugar con mayor frecuencia vía materna, probablemente debido a la fertilidad reducida en varones (63, 64).

En cuanto al antecedente de abortos, no se registraron en 14 de 18 casos (77,8%) y estuvieron presentes en 4 (22%), 3 mujeres con 1-2 abortos y un varón, anteriormente mencionado, cuya pareja presentó abortos recurrentes. En la serie de Shaw y colaboradores, en porcentaje igual a la nuestra, 4 de 18 pacientes tuvieron abortos (22%) (102). En cualquier caso, un aborto clínico espontáneo en primer trimestre se produce hasta en el 27% de las gestaciones (338). Además, en nuestra serie, desconocemos la edad de las madres en el momento de la pérdida fetal, así como la EG en que aconteció y si se procedió a estudio cromosómico y/o molecular para NS en los restos abortivos, por lo que no podemos concluir que los abortos sean atribuibles a un mayor riesgo del mismo en los afectados por NS, o bien a la afectación fetal por el síndrome.

5.2.2.11. Características craneofaciales

Las características craneofaciales más prevalentes en nuestra cohorte fueron los pabellones auriculares de implantación baja (100%), la baja implantación posterior del cabello (93%), la desviación palpebral inferior (88%), el hipertelorismo (82%) y los labios gruesos (80%), en consonancia con los principales rasgos dismórficos descritos en la literatura (64).

Entre las características menos frecuentes, cabe destacar la presencia de asimetría facial en el 38,6%, incluyendo 2 de los 3 afectados con variantes patogénicas en *RAFI* y el paciente con variante patogénica en *KRAS*, lo que, aunque poco frecuente, ha sido descrito para sendos genes (73, 101).

La ptosis palpebral estuvo presente en el 65,2%, mayoritariamente sin necesidad de tratamiento, describiéndose un porcentaje ligeramente inferior en la literatura, en torno al 50% (339).

El 36,4% presentó ojos claros, verdes o azules, también recogido en la literatura (62), si bien, no se registró el color de ojos de los progenitores, sobre todo de los de origen alemán, por lo que no es posible la atribución del color claro de ojos exclusivamente al diagnóstico sindrómico.

Se identificó macrostomía en torno a la mitad de los casos, presente en concreto en la totalidad de los pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* y registro para este dato, con porcentajes variables en la literatura, entre el 28,6% (340) y el 88% (11).

En la correlación genotipo-fenotipo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de las diferentes anomalías craneofaciales en los diferentes genes causales.

En 2017, Kruszka y colaboradores evaluaron las características clínicas y el fenotipo craneofacial de 125 afectados NS procedentes de 20 países distintos con tecnología de reconocimiento 3D. Los pacientes se dividieron en grupos según su procedencia: africanos, asiáticos, latinos y otros. La característica más constante fue el hipertelorismo y los pabellones auriculares de implantación baja, presentes en el 80%, la talla baja en más del 70% y la EVP en cerca de la mitad de los afectados. Gracias al programa de reconocimiento facial se compararon casos con controles caucásicos, africanos, asiáticos y latinos, de la misma edad y sexo, con una sensibilidad igual o superior al 94% y una especificidad igual o superior al 90% en el diagnóstico de NS, demostrando su distribución mundial y la constancia del fenotipo (341).

Por nuestra parte introdujimos las fotografías de 58 pacientes NS en el programa de reconocimiento facial Face2Gene, con el objetivo de clasificar sus rasgos craneofaciales de forma objetiva como atípicos, sugestivos o típicos, obteniendo porcentajes del 13,8%, 29,3% y 56,9% respectivamente. Al comparar los pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* frente a *SOS1*, el porcentaje de atípicos y sugestivos fue superior en el primero y mayor para los típicos o clásicos en el segundo, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados apoyan el hecho de que los pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* presentan rasgos craneofaciales característicos para NS (11), al igual que aquellos con variantes patogénicas en *RAFI* y *RIT1*, clasificados mayoritariamente en la literatura como sugestivos o típicos (12, 287), clasificados asimismo en su mayoría como sugestivos en nuestra serie. También el paciente

con variante patogénica en *KRAS* fue clasificado como clásico, describiéndose a estos pacientes en la literatura como afectados por una forma grave de NS próxima a CFC (73). La paciente con variante patogénica en *LZTR1* fue clasificada como típica, describiéndose en la literatura a estos pacientes con fenotipo clásico, similar a los portadores de variantes patogénicas en *PTPN11* (20). Por su parte, la paciente con variante patogénica en *CBL* fue clasificada como sugestiva, reportándose en la literatura con un fenotipo muy variable, sugestivo de NS pero con posibilidad de rasgos sutiles (26). En relación a la paciente con variante patogénica en *SHOC2*, fue clasificada como atípica, si bien, los pacientes reportados se describen mayoritariamente con fenotipo facial clásico para NS (27), pudiendo haber estado influenciada esta clasificación por su corta edad (3 meses). Por último, el paciente con variante patogénica en *NRAS* se clasificó también como atípico, siendo por el contrario la descripción de estos afectados en la literatura de sugestivos o típicos (305).

Todos los pacientes clasificados con rasgos craneofaciales típicos reunieron criterios diagnósticos de van der Burgt (88), frente al 94% de los clasificados como sugestivos y al 75% de los considerados atípicos, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre el primer y el último grupo, pudiendo apuntar a una mayor gravedad de la afectación clínica sistémica acompañando a la gravedad del fenotipo craneofacial.

En 2017, Pannone y colaboradores identificaron un nuevo cluster de variantes patogénicas en *PTPN11* afectando a los residuos Leu²⁶¹, Leu²⁶² y Arg²⁶⁵, con aparente correlación con un fenotipo craneofacial más sutil entre otros (319). En nuestra serie se incluyeron 4 pacientes con la variante patogénica c.794G>, R265Q en el gen *PTPN11*, todos ellos miembros de una misma familia. Solo en el caso índice se dispuso de fotografías clínicas, siendo clasificado por Face2Gene con fenotipo sugestivo para la enfermedad y 1 de los 2 afectados en los que el programa ofreció el diagnóstico de NS como segunda opción. De hecho, en este paciente, además de estudio cromosómico, previo al estudio molecular de NS, se solicitó estudio molecular para síndrome Silver-Russell (OMIM 180860), pudiendo apuntar lo anteriormente expuesto a un fenotipo más atípico o sutil. En cualquier caso, la presencia de un solo paciente con esta variante y datos fenotípicos disponibles en nuestra cohorte, no permite concluir que este resultado se encuentre en consonancia para lo descrito para este nuevo cluster mutacional.

Desgraciadamente, Face2Gene requiere de, al menos, 10 fotografías clínicas en cada cohorte, lo que no permitió la comparación de los pacientes con variantes patogénicas en los distintos genes causales entre sí.

Por otro lado, la puntuación media obtenida en Face2Gene para el fenotipo craneofacial se distribuyó por grupos de edad en nuestra serie, obteniendo la menor puntuación para el grupo adulto y la mayor para el grupo con edades comprendidas entre los 2 y los 13 años, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con lo descrito previamente en la literatura, siendo el fenotipo más evidente en la primera infancia y con tendencia a hacerse más sutil con la edad, pudiendo ser difícil el diagnóstico en la edad adulta (64, 89), hablándose de un fenotipo dinámico, variable, pero específico y predecible, dependiente de la edad cronológica del afectado (59, 89).

Discusión

El NS se asocia con una alteración generalizada del desarrollo del sistema linfático, con posibilidad de manifestaciones localizadas o generalizadas, de inicio prenatal o postnatal (342). Algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome, como el pterigium colli, los pabellones auriculares de implantación baja, la baja implantación del cabello, el hipertelorismo, la ptosis palpebral, la desviación palpebral inferior, la distancia intermamilar aumentada y la criptorquidia podrían estar relacionadas con el edema intraútero (88, 343). En nuestra serie, el porcentaje de anomalías linfáticas prenatales fue superior en los pacientes con las características fenotípicas anteriormente expuestas que en aquellos que no las presentaron, pudiendo apoyar su relación con el edema intraútero, si bien, solo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas para el pterigium colli (anomalías linfáticas prenatales en el 19% de pacientes con pterigium colli vs 3,7% en los pacientes sin él; $p=0,048$).

5.2.2.12. Anomalías esqueléticas

Entre las principales alteraciones esqueléticas en frecuencia estuvo el cuello corto (95%), con pterigium colli en el 35,3% de los casos, con descripción en la literatura de una frecuencia inferior, con cuello corto entre el 57% (340) y el 70,23% (132), y pterigium colli en el 23% (59), pudiendo deberse el mayor porcentaje en nuestra serie a la corta edad de los casos, la mayor gravedad del fenotipo de los pacientes remitidos, o al hecho de que las características hayan sido evaluadas por diferentes observadores. En la correlación genotipo-fenotipo, el porcentaje de pterigium colli fue significativamente superior en *SOS1* (62,5%) y *RIT1* (100%) vs *PTPN11* (26,5%). Para el resto de hallazgos esqueléticos, más allá del pterigium colli, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

También con frecuencia destacada se situó la deformidad torácica (76,4%), siendo lo más común el tórax corto (54,6%), ancho (44,2%) y con pectus excavatum (41,2%), con distancia intermamilar aumentada (80%). Estos hallazgos se encuentran en consonancia con lo previamente descrito, reportándose tórax corto, con forma piramidal, hombros redondeados y mamilas de implantación baja con aumento de distancia intermamilar (64). La deformidad torácica, con pectus carinatum superior y excavatum inferior se describe entre el 70% (64) y el 95% de afectados (59), situándose nuestra serie dentro de este rango. En cuanto a la distancia intermamilar aumentada, se dio en menor porcentaje en pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* (60%) frente a *PTPN11* (83%), *RIT1* y *RAF1* (100% para ambos genes), sin diferencias estadísticamente significativas entre *PTPN11* y *SOS1*. En la correlación genotipo-fenotipo, se ha descrito asociación de variantes patogénicas en *PTPN11* con mayor frecuencia de deformidad torácica (72), si bien los porcentajes en nuestra serie son superiores para este hallazgo en los restantes genes, sin alcanzar significación estadística. Kouz y colaboradores, en su publicación sobre pacientes NS con variantes patogénicas en *RIT1*, establecieron comparativa con pacientes NS por variantes patogénicas en *PTPN11*, *SOS1* y *RAF1* procedentes de NSEuroNet (Tabla 142). Obtuvieron porcentajes inferiores para la escoliosis, deformidad torácica y cuello corto/ancho/alado en los pacientes con variantes patogénicas en *RIT1*, con diferencias estadísticamente significativas, con mayor prevalencia de deformidad torácica con variantes

patogénicas en *SOS1* y *RAF1*, y mayor frecuencia de cuello corto con variantes patogénicas en *SOS1* (287). Los porcentajes obtenidos en nuestra serie para estas anomalías para los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RIT1* y *RAF1* son superiores, si bien, el tamaño muestral es menor para todos ellos. También en nuestra serie el porcentaje de deformidad torácica fue superior para las variantes patogénicas en *SOS1*, *RIT1* y *RAF1* en relación a *PTPN11*. Por el contrario, el porcentaje de cuello corto fue inferior para variantes patogénicas en *SOS1* en relación a los restantes genes, aunque la frecuencia de pterigium colli sí fue superior en los afectados con variantes patogénicas en *SOS1* y *RIT1*, frente a aquellos con variantes patogénicas en *PTPN11* y *RAF1*.

Tabla 142. Comparativa de frecuencia de anomalías esqueléticas entre variantes patogénicas en el gen *RIT1*, con los genes *PTPN11*, *SOS1* y *RAF1* de Kouz y colaboradores. En rosa los datos de nuestra serie.

	<i>RIT1</i> (n=33)	<i>RIT1</i> (n=3)	<i>PTPN11</i> (n=94)	<i>p</i>	<i>PTPN11</i> (n=65)	<i>SOS1</i> (n=54)	<i>p</i>	<i>SOS1</i> (n=12)	<i>RAF1</i> (n=41)	<i>p</i>	<i>RAF1</i> (n=3)
Escoliosis	2/33 (6%)	1/3 (33,33%)	7/88 (8%)	1	14/46 (30,43%)	6/48 (13%)	0,46	3/8 (37,5%)	2/31 (6%)	1	1/2 (50%)
Deformidad torácica	14/33 (42%)	3/3 (100%)	50/91 (55%)	0,23	38/52 (73,08%)	39/47 (83%)	<0,001	8/9 (88,9%)	26/37 (70%)	0,03	3/3 (100%)
Cuello corto/ancho	16/33 (48%)	3/3 (100%)	52/91 (57%)	0,42	57/60 (95%)	38/51 (75%)	0,02	7/8 (87,5%)	26/37 (70%)	0,09	3/3 (100%)

Se identificó escoliosis en el 31,8% de los casos, siendo quirúrgica en un solo afectado (5%). En algunas series se ha reportado este hallazgo en el 13% de los casos, siendo generalmente leve y sin necesidad de tratamiento, al igual que en nuestra cohorte (59, 102). En otras publicaciones, el porcentaje de deformidad espinal estuvo más próximo al identificado en nuestra serie, si bien la gravedad y necesidad de intervención quirúrgica fue superior. Así, en 2001, Lee y colaboradores llevaron a cabo una revisión retrospectiva de 60 pacientes NS, identificando deformidad espinal en 18 (30%), con edad media al diagnóstico de 9 años. 2 de los pacientes presentaban deformidad espinal congénita y los 16 restantes escoliosis. En 11 de los 18 (61%) se recomendó intervención quirúrgica. En 8 de ellos para el tratamiento de la escoliosis con media de grados 68,5 y en 3 para el tratamiento de la lordosis torácica con media de grados 8. En 7 de los 11 se realizó artrodesis (63,6%) (344). También en porcentaje de escoliosis similar a nuestra serie, Reinker y colaboradores estudiaron de forma prospectiva un grupo de 60 afectados por RASopatías, incluyendo 26 pacientes NS, 32 CFC y 2 CS. La edad en el grupo NS fue desde 1 año hasta 50 años, con media 14,7 años. La prevalencia de escoliosis en NS fue de 8 en 26 (30,8%), describiéndose anomalías cervicales con estenosis cervical (1/26, 3,8%), malformación de Arnold-Chiari (3/26, 11,5%) y siringomielia (2/26, 7,7%) (104). Entre otras anomalías espinales menos frecuentes se incluye la cifosis, malformaciones vertebrales y costales y espina bífida (103). Se ha descrito luxación occipito-atloidea con compresión de médula cervical debido a displasia de C1 con invaginación basilar (345). En nuestro caso, se recogió la presencia de malformaciones vertebrales en 5 de 40 pacientes con radiografía de columna (12,5%), sin lesión medular asociada en ningún caso. Este porcentaje es inferior al previamente publicado del 25% (346), si bien, no hubo una exploración radiológica sistemática en nuestra cohorte.

Entre el 15% y el 50% de afectados presenta disminución de la densidad mineral ósea (347, 348). En el estudio realizado por Smpokou y colaboradores en pacientes NS adolescentes y adultos (edad media 28

Discusión

años), el 54% presentó escoliosis, 54% dolor articular crónico y osteopenia / osteoporosis en el 14% (318), si bien ni la densidad mineral ósea ni la existencia de dolor son datos recogidos en nuestra serie. El grupo de Leoni y colaboradores estudió la presencia de dolor agudo y crónico y su influencia en la calidad de vida y en el sueño de un grupo de 80 afectados por RASopatías, 42 de ellos con NS. 14 presentaron dolor agudo (33%) y 21 dolor crónico (50%) (349). Aunque la existencia de dolor no ha sido incluida en las variables clínicas recogidas en nuestro estudio, dada la importante repercusión en la calidad de vida de los afectados, es un punto definitivamente a implementar en la anamnesis y un aspecto fundamental a tener en consideración en la evaluación y seguimiento de los pacientes.

El cúbito valgo estuvo presente en un tercio de afectados, con porcentaje superior en la literatura, donde alcanza hasta la mitad de los casos (64). En relación a la correlación genotipo-fenotipo en nuestra serie, este hallazgo estuvo presente en afectados con variantes patogénicas en *PTPN11* (35,3%) y en los únicos registrados con variantes patogénicas en *RAF1*, *KRAS* y *LZTR1*, y ausente en los pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* y *RIT1*.

En las manos puede haber braqui-clinodactilia en el 30% (64), con porcentaje del 53% en nuestra cohorte para la clinodactilia, más frecuente en los pacientes con variantes patogénicas en *SOS1*, *RIT1* y *RAF1* frente a los *PTPN11*, y del 33% para la braquidactilia.

También en porcentaje elevado se registró en nuestra cohorte deformidad en rodillas (64,7%) y en pies (89%), así como hiperlaxitud articular (87,5%), superior a lo descrito en la literatura (10%-15% y 50% respectivamente para los dos últimos) (59, 103), si bien el escaso número de registros especificando la ausencia de estos datos puede haber sobreestimado nuestros resultados.

El 38,9% presentó sindactilia, hallazgo recogido previamente en la literatura aunque en porcentaje desconocido (60, 315).

Hubo asimetría corporal en 6 de 27 pacientes con registro (22,22%), en 3 de los casos consistente en disimetría de MMII y en otros 3 por menor volumen de un hemicuerpo. Si bien la disimetría de MMII ha sido descrita previamente (350), no hemos encontrado registros de hemihiperplasia publicados a la fecha.

5.2.2.13. Manifestaciones ectodérmicas

Las principales manifestaciones ectodérmicas fueron la xerosis cutánea (91,4%), el escaso pelo en cejas (76,5%), los surcos palmo-plantares profundos (78,6%), las lesiones hiperqueratóticas (73,5%) y el pelo oscuro (67,2%), coincidente con lo publicado con anterioridad (48, 105).

Las lesiones pigmentarias estuvieron presentes en el 46,38% de casos, consistentes en MCL (24,2%), efélides (22,2%) y múltiples nevus (20%). En la literatura se describe un porcentaje de anomalías pigmentarias variable, del 39% en una reciente serie prospectiva (106). En la serie de Digilio y colaboradores de 2010, las MCL estuvieron presentes 5 de 37 afectados NS (13,5%) (132), pudiendo ser este porcentaje menor al incluir este estudio pacientes en el primer año de vida, con posibilidad de aparición más tardía de las mismas.

En nuestra serie, el pelo fue rizado en el 31,7% y escaso en el 32,8%, con porcentajes publicados de pelo ondulado o rizado entre el 15% y el 29% de afectados y escaso o con alopecia temporal en el 11% al 17% (106, 107, 132).

Se describieron uñas distróficas en el 38,2% de casos. Este hallazgo ha sido recogido previamente en la literatura, incluido en un porcentaje del 27% de anomalías de la piel y anejos en una revisión antigua (60), si bien no es un dato contemplado en las series más recientes.

La hipertrichosis estuvo presente en el 17% de casos. Este hallazgo, si bien ha sido descrito en la literatura (82), no se encuentra registrado en series anteriores.

Hubo 2 casos, varón y mujer, ambos con variante patogénica en *PTPN11*, con mamilas supernumerarias. Aunque no es un dato recogido en NS, la frecuencia poblacional de la politelia se estima en 1 en 18 en varones y 1 en 50 en mujeres (351), por lo que no es posible atribuir este hallazgo a la entidad sindrómica.

14 de 29 afectados presentaron hernias (48,3%), con edades comprendidas entre 1 mes y 36 años, solo 4 de ellos con antecedente de prematuridad. En población española se describen hernias inguinales en torno al 5% en rango de edad desde el nacimiento hasta los 34 años y en el 16% en el grupo con edades comprendidas entre los 35 y los 65 años (INE), siendo el porcentaje en nuestra serie claramente superior.

En el 31,8% se identificó pliegue palmar único, descrito previamente en casos aislados de NS en la literatura (82, 310), pero sin estimación porcentual. En cualquier caso, el porcentaje para el pliegue palmar único en población general se estima en torno al 5% (352), siendo superior en nuestra serie, si bien es cierto que no se recogió este dato en los progenitores y se ha descrito agregación familiar.

En 7 de 9 pacientes con registro se describió hoyuelo sacro. Aunque también recogido con anterioridad (353), parece tratarse de un hallazgo infrecuente y/o probablemente no evaluado de forma sistemática.

El estudio prospectivo de Bessis y colaboradores en 2008 sobre manifestaciones dermatológicas en NS, incluyó 129 pacientes NS, 65 de ellos con variante patogénica en *PTPN11*, 34 NSML también con variante patogénica en *PTPN11* y 30 NS por variantes patogénicas en otros genes (12 *SOS1*, 6 *RAF1*, 2 *NRAS*, 1 *KRAS*, 1 *RIT1*, 1 *LZTR1*, 1 *CBL*, 1 *SOS2* y 5 *SHOC2*). La edad media fue de 10 años (R: 0,75 a 77 años). En los pacientes NS por variante patogénica en *PTPN11* (excluyendo NSML), las anomalías del cabello estuvieron presentes en el 47% de casos, incluyendo pelo ondulado o rizado y alopecia temporal en el 23% y 15,4% respectivamente. En el caso de nuestra serie, el pelo rizado estuvo presente en el 19% de los pacientes *PTPN11*. Las alteraciones de la queratinización se limitaron a la queratosis pilar, presente en el 18,5%, sin casos de uleritema ofriógenes ni queratosis palmo-plantar, ausente esta última igualmente en los pacientes de nuestra serie. Se recogieron anomalías pigmentarias en el 44,6%. Entre ellas, las MCL múltiples (3 o más) las presentó el 4,7% de pacientes, y los léntigos múltiples el 7,7%, sin afectados con hiperpigmentación generalizada. En nuestra serie, de forma similar, las MCL múltiples estuvieron presentes en el 6,25% de casos, aunque no hubo lentiginosis múltiple y un solo paciente se refirió con hiperpigmentación difusa. La hiperlaxitud cutánea se evidenció en el 26% de casos, con piel acra redundante

Discusión

en el 10,8%, dato no registrado en nuestra base de datos. Alcanzaron la conclusión de que los pacientes sin variante patogénica en *PTPN11* presentaban una mayor frecuencia de hiperqueratosis, incluyendo queratosis pilar, uleritema ofriógenes e hiperqueratosis palmo-plantar, así como una mayor frecuencia de pelo ralo y escaso pelo en cejas (Bessis et al. 2018). También esta conclusión se alcanza en nuestra serie, dado que las lesiones hiperqueratósicas están presentes en el 63,6% de pacientes *PTPN11* vs en el 100% de los registrados con variantes patogénicas en *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS* y *SHOC2*, si bien la presencia de pelo ralo y escaso en cejas se dio en *PTPN11* en porcentaje similar o superior a los no *PTPN11*. El 15,4% de pacientes *PTPN11* en nuestra serie presentaron hemangiomas, hallazgo escasamente recogido en la literatura (65).

Para los pacientes de la serie con variantes patogénicas en *SOS1*, el pelo fue grueso (83,3%), rizado (100%) y oscuro (85,7%). Cursaron con escaso pelo en cejas (83,3%) y lesiones pigmentarias (57%) incluyendo MCL (14,3%). Las lesiones hiperqueratósicas afectaron a la totalidad de casos con registro, con xerosis cutánea, queratosis pilar y facial. Estos hallazgos están en consonancia con la correlación genotipo-fenotipo previamente descrita, por la cual los pacientes NS con variantes patogénicas en *SOS1* pueden presentar manifestaciones ectodérmicas con mayor frecuencia, incluyendo piel hiperqueratósica, pelo ralo y rizado y escaso pelo en cejas (Lepri et al. 2011, Tartaglia et al. 2007). De este modo, en el estudio de Bessis y colaboradores, de 12 pacientes NS con variante patogénica en *SOS1*, el 83,3% presentó alteraciones de la queratinización, incluyendo queratosis pilar afectando a la cara en el 58,3%, a miembros superiores en el 58,3% y miembros inferiores en el 50%. El uleritema ofriógenes en cejas afectó al 33,3% de casos. El 75% presentó anomalías del pelo, con pelo ondulado o rizado en el 58,3% y escaso pelo en cejas en el 50%. La piel fue hiperextensible en el 41,7% y redundante a nivel acral en el 25% (Bessis et al. 2018), sin registro de estas manifestaciones en nuestra serie.

Todos los pacientes con variantes patogénicas en *RAF1* presentaron pelo grueso y oscuro, surcos palmo-plantares profundos y lesiones pigmentarias consistentes en múltiples nevus. Pese a la mayor frecuencia de alteraciones pigmentarias en *RAF1* en nuestra serie, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. El pelo fue escaso en cejas en el 66,7%. Todos ellos cursaron con lesiones hiperqueratósicas con xerosis cutánea y queratosis pilar, así como hiperqueratosis palmo-plantar y queratosis facial en el 66,7% respectivamente. También la totalidad de afectados con variantes patogénicas en *SOS1* y *RIT1* cursaron con lesiones hiperqueratósicas y no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de estas entre *RAF1* y *PTPN11*. En la literatura, en consonancia con nuestros resultados, existe mayor frecuencia de alteraciones pigmentarias en pacientes NS por variantes patogénicas en *RAF1*, con posibilidad de asociación de léntigos, nevus múltiples y/o MCL en torno a un tercio de los afectados (Pandit et al. 2007). Se describe hiperlaxitud cutánea (83,5%), alopecia temporal (66,7%) y queratosis pilar (50%), así como uleritema ofriógenes, pelo ondulado o rizado, escaso pelo en cejas y múltiples nevus en el 33,3% de pacientes respectivamente (106).

En relación a los pacientes NS por variante patogénica en *RIT1*, en la serie de Kouz y colaboradores, las anomalías ectodérmicas estuvieron presentes en 13 de 33 afectados (39%), siendo las manifestaciones más frecuentes el pelo rizado y los hemangiomas cutáneos, presentes en 5 casos respectivamente (15,2%). La

queratosis pilar se registró en 2 afectados (9%) (Kouz et al. 2016). En nuestra serie, ninguno de los 3 pacientes con variantes patogénicas en este gen tuvo pelo rizado, sino fino y escaso en 2 de ellos (66,7%) y oscuro en los 3, y uno de los 2 pacientes con registro al respecto presentó un hemangioma de tamaño no especificado. El pelo fue escaso en cejas en el 66,7%, los surcos palmo-plantares profundos en el 100%, las lesiones pigmentarias afectaron al 50% y las hiperqueratósicas al 100%. En cualquier caso, dado el escaso número de pacientes con variantes patogénicas en este gen en nuestra serie, junto con el hecho de que algunos de los datos clínicos no estuvieron registrados en uno de ellos, los porcentajes no son comparables a los de otras series con mayor número de afectados.

El afectado con variante patogénica en *KRAS* presentó pelo grueso y oscuro, queratosis facial y un hemangioma aislado superior a 3 cm. En la literatura se describe piel redundante y surcos palmo-plantares profundos (73), si bien, salvo en pacientes CFC y según nuestro conocimiento, no hay descripciones a la fecha de hemangiomas en pacientes NS con variantes patogénicas en este gen.

El único paciente de la serie con variante patogénica en *NRAS* presentó pelo ondulado y oscuro, surcos palmo-plantares profundos y lesiones hiperqueratósicas con xerosis cutánea y queratosis facial. En relación a los pacientes NS con variantes patogénicas en *NRAS*, el grupo de Cirstea y colaboradores reportó pelo rizado en 3 de 5 afectados (60%), queratosis pilar en 4 de 5 (80%) y léntigos o MCL en ninguno (Cirstea et al. 2010). Tampoco el paciente de nuestra serie cursó con lesiones pigmentarias. En la serie de Altmüller y colaboradores de 2017, 5 de 13 tuvieron pelo rizado o lanoso (38,5%), 3 pelo escaso (23%), 6 nevus múltiples (46,2%), 2 léntigos múltiples (15,4%), 1 MCL (7,7%) y 3 queratosis pilar (23%) (Altmüller et al. 2017).

En la paciente con variante patogénica en *LZTR1* se describió pelo rizado y oscuro, surcos palmo-plantares profundos y lesiones pigmentarias consistentes en múltiples nevus y efélides, si bien las manifestaciones ectodérmicas no parecen ser una característica prominente en los afectados descritos en la literatura a la fecha (20).

Los pacientes NSLH por variante patogénica en *SHOC2*, pueden presentar una hiperpigmentación cutánea característica con queratosis pilar e ictiosis, escaso vello corporal y tendencia al prurito. El pelo en estos pacientes es ralo, fino, quebradizo y de crecimiento lento, las cejas escasas y las uñas finas o distróficas (Cordeddu et al. 2009, Mazzanti et al. 2003). La única afectada en nuestra serie responde igualmente a esta descripción, con pelo escaso, fino, rizado y lanoso, escaso pelo en cejas, xerosis cutánea y lesiones hiperqueratósicas consistentes en queratosis pilar y facial. En su caso, no existían lesiones pigmentarias. Presentaba un hemangioma sin constancia de medición, con descripción previa de hemangiomas en otros afectados (304).

En la afectada con variante patogénica en *CBL* se describió pelo rizado y oscuro, habiéndose recogido no obstante en la literatura piel redundante y oscura con xerosis, queratosis pilar, pelo fino, uñas displásicas y MCL (26).

5.2.2.14. Manifestaciones linfáticas

Las anomalías linfáticas estuvieron presentes de forma global en el 22,7% de la serie. En la literatura, de forma similar, la incidencia de las manifestaciones linfáticas en NS se ha estimado en torno a un 20%. El linfedema periférico es la presentación más frecuente, afectando con frecuencia a la primera infancia y con tendencia a la resolución en los primeros años de vida, con posibilidad de nuevo desarrollo en la adolescencia y la edad adulta (103, 108). De forma similar, en nuestra cohorte, se observó un 9,5% de linfedema neonatal y un 18,2% de afectados con linfedema periférico persistente o de aparición tras periodo neonatal.

En otras series el porcentaje de afectados con linfedema ha sido superior. Así, en la cohorte de 35 afectados NS de Smpokou y colaboradores se describió en el 49%, con presentación crónica y de forma intermitente en miembros inferiores, incluyendo un varón de 26 años con edema escrotal crónico desde los 6 años (318). Cabe la posibilidad de que el menor porcentaje en nuestra serie y otras sea debido a que se valore el linfedema periférico en el momento puntual de la exploración física en consulta y no se indague sobre la existencia previa y/o intermitente del mismo.

El grupo de Joyce y colaboradores llevaron a cabo en 2016 una valoración de la afectación linfática en 11 pacientes NS (6 *PTPN11* y 2 *RITI*) y CFC (2 *KRAS* y 1 *BRAF*). Todos los afectados presentaron linfedema de miembros inferiores con edad media de inicio situada en 20 años, mediana de 14 años, con rango entre los 4 y los 55 años. En 9 de ellos se acompañaba de edema genital. En todos los casos había participación sistémica, con linfangiectasia intestinal en 5, reflujo quiloso en 6 y quilotórax en 6. En uno de los pacientes la biopsia confirmó linfangiectasia pulmonar. 10 de los 11 afectados fueron varones, planteando la posibilidad de mayor incidencia de estas anomalías en sexo masculino, sin poder concluirlo debido al pequeño tamaño del grupo estudiado (109). Por el contrario, en nuestra serie el 60% de afectados con manifestaciones linfáticas fueron mujeres. Además, la media de edad se situó en nuestra cohorte en $12,17 \pm 16,11$ años, con el 72,7% con edad igual o inferior a 14 años, pudiendo cursar el linfedema con un debut más tardío. También se debe contemplar el hecho de que tal vez no se llevó a cabo una exploración genital sistemática en los afectados que pudiera evidenciar un edema genital no relatado, así como la insuficiente indagación en síntomas digestivos y/o respiratorios que apuntasen a formas leves de linfangiectasia intestinal y/o pulmonar.

Otras anomalías linfáticas incluyen quilotórax, aplasia del conducto torácico, hipoplasia de los vasos linfáticos inguinales e ilíacos y linfedema testicular y vulvar (103, 105), recogándose en nuestra serie 2 pacientes con quilotórax congénito y linfangioma cervical respectivamente, sin descripción como ya se ha mencionado del resto de anomalías linfáticas reseñadas.

En cuanto a la correlación genotipo-fenotipo, se han descrito manifestaciones linfáticas en mayor porcentaje en pacientes NS por variante patogénica en *RITI*. En la serie publicada por Kouz y colaboradores, estas anomalías estuvieron presentes a nivel postnatal en 13 de 32 afectados (41%), incluyendo 5 casos con linfedema neonatal (15,6%) y 3 con quilotórax congénito (9,4%). El linfedema adquirido de aparición más

allá del periodo neonatal, en forma de linfedema de miembros inferiores y genitales, quilotórax o una combinación de ambos se dio en 6 de 32 casos (18,8%). Otro paciente tuvo linfangiectasia intestinal con enteropatía pierde-proteínas, resultando de forma global en un 22% de complicaciones linfáticas de inicio tardío con morbilidad significativa. En la comparativa de este estudio con pacientes NS con variantes patogénicas en *PTPN11* (n=94), *SOS1* (n=54) y *RAF1* (n=41) de la base de datos NSeuroNET, estos presentaron anomalías linfáticas postnatales en el 3%, 8% y 0% respectivamente, alcanzando significación estadística para *PTPN11* (p=0,003) y *RAF1* (p=0,004) (287). También en nuestra serie el mayor porcentaje de anomalías linfáticas se dio para *RIT1*, si bien se trató de 1 de 2 pacientes con registro para este gen. A diferencia de la serie de Kouz y colaboradores, las anomalías linfáticas estuvieron presentes en el 28,6% de pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11*, incluyendo los 2 únicos afectados con quilotórax congénito y linfangioma cervical. Contrariamente a dicha serie, ninguno de los afectados con variantes patogénicas en *SOS1* presentó anomalías linfáticas y sí lo hizo 1 de los 3 afectados con variantes patogénicas en *RAF1*.

5.2.2.15. Manifestaciones cardiológicas

Los defectos estructurales cardiacos se dieron en el 75,6% de nuestra serie, estimándose en la literatura una frecuencia discretamente superior, de entre el 80% y el 90% (133-139). La edad media al diagnóstico de la cardiopatía en nuestros pacientes fue de 2,10 años y el número medio de defectos cardiacos de 2,08, sin diferencias estadísticamente significativas en la distribución de este último en los distintos genes causales. Se ha descrito gravedad variable para la cardiopatía, desde leve hasta potencialmente mortal (134, 136, 140), sin casos de muerte de causa cardiaca directa en nuestra cohorte. Considerando las cardiopatías en NS de forma global, estas tuvieron un comportamiento estable en la mayoría de casos (80%). En las formas progresivas, hubo diferencias estadísticamente significativas con mayor frecuencia de cardiopatía progresiva en *RAF1* vs *PTPN11* (66,7% vs 12,5%, p=0,01), como ha sido descrito con anterioridad (12).

Entre las cardiopatías, la EVP fue la más frecuente, presente en el 52,4% de la serie y en el 69,4% de aquellos con cardiopatía, afectando en consonancia en la literatura entre el 50% y el 80% de pacientes. En nuestra serie, la EVP se dio de forma aislada en el 53,5% de los afectados y concomitante con otras lesiones cardiacas en el 46,5%, siendo la asociación más frecuente los DSA (CIA y FOP) en el 42%. En la literatura, en consonancia con lo observado en nuestra cohorte, la EVP se presenta como malformación cardiaca aislada, o bien asociada a otros defectos cardiovasculares, con frecuencia a DSA (72, 136, 137, 139, 141).

En la distribución por genes, la EVP se dio en porcentaje similar en *PTPN11* (57,4%) y *SOS1* (50%) y no se identificó en ningún afectado por variante patogénica en *RAF1*. Así, en la bibliografía, se ha descrito mayor frecuencia de EVP en pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* y *SOS1* y menor con variantes patogénicas en *RAF1* (10, 11, 13, 71, 302). La EVP estuvo presente en el 66,7% de pacientes con variante patogénica en *RIT1* (2/3), inferior a lo descrito en la literatura (79%) (287), aunque probablemente influenciado por nuestro escaso número de pacientes. En nuestra serie, en cualquier caso, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de EVP en los diferentes genes causales. La EVP es también la cardiopatía más frecuentemente detectada en pacientes con variante patogénica en *KRAS*,

Discusión

aunque pueden presentar MCH y DSA (73, 74, 354), sin afectación cardiológica sin embargo en el único paciente con variante patogénica en *KRAS* de nuestra serie.

Se ha descrito asociación entre EVP y variantes patogénicas afectando al codón 308 (exón 8) del gen *PTPN11* (137). Aunque superior, en nuestra serie el porcentaje de EVP fue igual en los exones 3 y 8 (73,7%), y no hubo diferencias estadísticamente significativas con los exones 12 (66,7%) y 13 (50%).

Las variantes patogénicas que afectan a los residuos 261, 262 y 265 del gen *PTPN11* se asocian con menor prevalencia de defectos cardiacos (47,4%), con frecuencia de EVP del 37% y sin MCH (319). En nuestra serie, hubo 4 casos pertenecientes a una misma familia con la variante patogénica c.794G>, p.R265Q. 2 de 3 con registro tuvieron cardiopatía estructural (66,7%), consistente en MCH y CIA respectivamente, sin EVP. Aunque la ausencia de EVP, presente en el 52,4% de nuestra serie, podría apoyar la menor asociación de las variantes patogénicas en este residuo con dicha cardiopatía, el número de casos es escaso para aseverarlo.

La MCH afectó al 24,4 % de pacientes, acorde a lo descrito con anterioridad (20%-30%) (94). La edad media al diagnóstico fue de 4,09 años, superior a lo descrito en la literatura, con edad media al diagnóstico de 5 meses (355). En cualquier caso, pese a la media de edad superior en nuestra serie, el 83% sí fue diagnosticado antes de los 5 meses, mayoritariamente al nacimiento (58,8%), lo que estaría en consonancia con lo reportado con anterioridad. En la distribución por genes, esta fue significativamente más frecuente en los pacientes con variantes patogénicas en *RAF1* (100%) que en aquellos con variantes patogénicas en *SOS1* (10%) y *PTPN11* (21,3%), también de acuerdo con lo publicado previamente (13, 355). En los afectados con variante patogénica en *RAF1*, la MCH parece darse en variantes agrupadas en torno a las posiciones Ser259 y Ser612, localizándose en consonancia las variantes en los 3 pacientes de nuestra serie en el exón 7 (un caso con la variante patogénica c.770C>T, p.S257L y 2 casos con la variante patogénica c.782C>T, p.P261L), afectando al dominio CR2 de la proteína (13, 133, 356). Los 3 afectados con variantes patogénicas en *RIT1* presentaron cardiopatía, de acuerdo con lo previamente publicado (357), incluyendo EVP, FOP, anomalías de válvula mitral y aórtica y derrame pericárdico, con un solo caso con MCH (33,3%), porcentaje inferior al descrito en la literatura (70%) (16), aunque muy probablemente influenciado por el escaso número de pacientes. Respecto a la única paciente de la serie con variante patogénica en *SHOC2*, presentó MCH a expensas de VI, junto con estenosis aórtica. En la mayoría de afectados de *NSLH* se describe anomalía cardiaca estructural, con EVP, displasia de la válvula mitral y defectos septales en mayor frecuencia que en el resto de pacientes *NS* (27, 304), habiéndose reportado también coartación de aorta y MCH, como en el caso de nuestra paciente, hasta en el 25% de los afectados (355, 358).

Se describe cardiopatía concomitante a la MCH en *NS* entre el 57% y el 70% (133, 359), frente al 2,5% en pacientes con MCH no sindrómica (360). Los defectos cardiacos más frecuentemente asociados con MCH son la EVP, EVP con DSA, DSA aislado o anomalía de válvula mitral (133). Estos datos son concordantes con lo observado en nuestra cohorte, con MCH aislada solo en el 25% de los casos, asociada con EVP en el 55%, con EVP y CIA en el 15% y solo con CIA en el 5%. En el 20% de casos la MCH se dio junto con valvulopatía mitral, si bien nunca de forma aislada, sino en combinación con CIA y/o EVP.

Aunque la MCH se asoció a EVP en el 70% de los casos y no lo hizo en el 30%, no se alcanzó significación estadística.

En los pacientes con variantes patogénicas en *NRAS* se describe cardiopatía en el 60%, con mayor frecuencia de MCH (35%) y menor de defectos septales (12%) y EVP (6%) (305). El único caso recogido en nuestra serie con variante patogénica en este gen presentó pseudocoartación de aorta, estenosis periférica leve de ramas pulmonares y arco aórtico izquierdo con arteria subclavia izquierda aberrante, habiéndose descrito coartación de aorta previamente (361).

En relación al gen *CBL*, la prevalencia de defectos cardiacos (33%) parece ser inferior a lo observado en la población NS, con espectro de cardiopatías en consonancia con lo clásicamente descrito, con EVP en el 17% y MCH en el 8% (310, 362). Tal vez la menor prevalencia de cardiopatías explica su ausencia en la única paciente de nuestra serie con variante patogénica en este gen.

En la única paciente de nuestra serie con variante patogénica en *LZTR1* se detectó EVP y MCH, ambas con necesidad de tratamiento quirúrgico, y anomalías de válvula mitral y aórtica. De forma comparable, en la literatura, se describe para este gen una elevada prevalencia de defectos cardiacos, destacando la EVP y la MCH, habiéndose reportado, al igual que en nuestra afectada, valvulopatía aórtica y mitral (20, 306)

En cuanto al pronóstico de la MCH en NS, la mortalidad es superior al diagnóstico en comparación con las formas no sindrómicas de MCH (22% vs 11%) (363), con supervivencia a los 15 años del diagnóstico estimada en un 71%, en comparación con el 97% en los pacientes NS sin MCH (360). Aunque la mortalidad en general es baja, la asociación específica de MCH, obstrucción biventricular y variante patogénica en *PTPN11*, parece estar asociada con mortalidad precoz, incluyendo eventos en el postoperatorio inmediato y muerte súbita (138). En nuestra serie, la MCH se mantuvo estable y sin necesidad de tratamiento en la mayoría de casos (13/20; 65%), precisó tratamiento farmacológico en el 25% (5/20) y quirúrgico en el 10% (2/20). Aunque las 2 muertes en pacientes NS se dieron en contexto infeccioso, el caso con variante patogénica en *PTPN11* (exón 3, c.182A>G, p.D61G) presentaba, entre otras anomalías cardiacas, MCH obstructiva con intervención quirúrgica, y el caso con variante patogénica en *SOS1* (exón 10, c.1652_1661delinsG, p.E551_L554delinsG), también entre otros defectos cardiacos, MCH con tratamiento farmacológico, pudiendo haber contribuido a su mal pronóstico. Considerando la cohorte global postnatal de RASopatías (126 casos), presentaron MCH 30 pacientes y fallecieron 3, también con MCH (10%), acorde a la mortalidad descrita en pacientes con RASopatías y MCH del 9% (138).

Diferentes autores han postulado que la expresividad clínica variable en la MCH parece estar relacionada con el genotipo, con MCH de inicio precoz para variantes patogénicas específicas en el exón 13 del gen *PTPN11* y, en concreto, con la variante patogénica p.Q510E, con MCH rápidamente progresiva (359, 360, 364). En nuestra serie, se diagnosticó de MCH grave por requerir tratamiento farmacológico o quirúrgico a 5/13 afectados con variante patogénica en *PTPN11* (38,5%). En uno de los casos se detectó la citada variante patogénica en el exón 13 (c.1528C>G, p.Q510E), con diagnóstico de MCH al nacimiento y tratamiento farmacológico, en 3 se identificaron variantes patogénicas en el exón 3 (una de ellas la paciente

Discusión

fallecida anteriormente mencionada) y en uno en el exón 7, sin testar asociación a nivel estadístico para la MCH en función del exón mutado en *PTPN11* debido al escaso número de casos.

En pacientes con variante patogénica en *RIT1*, la MCH puede ser particularmente grave requiriendo trasplante cardíaco (138), si bien se mantuvo estable y sin necesidad de tratamiento en el único afectado con variante patogénica en *RIT1* que la presentó.

En relación a la necesidad de intervención quirúrgica, en nuestra serie, 16 de 62 pacientes NS con cardiopatía la precisaron (25,8%), inferior a lo reportado con anterioridad (en torno al 50%) (133, 138, 318). El grupo de Hemmati y colaboradores realizó una revisión de 29 casos con edad media $23 \pm 17,9$ años. En orden de frecuencia, las cardiopatías intervenidas fueron: EVP (14; 48%), miectomía septal por MCH obstructiva (7; 24%), reparación o sustitución de válvula aórtica (4; 14%), reparación de DSA (2; 7%) y trasplante cardíaco (2; 7%) (365). En nuestro caso, la necesidad de cirugía tuvo una distribución distinta, siendo la más frecuente la CIA (6/10; 60%), seguida de la EVP (13/36; 36%), la CIV (2/6; 33,3%), las anomalías de válvula mitral (1/8; 12,5%) y la MCH (2/20; 10%). Cabe destacar que, aunque el porcentaje de cirugía fue superior para la CIA, la intervención quirúrgica se dio en un solo caso con CIA aislada, siendo una cirugía concomitante en el resto. El porcentaje de intervención quirúrgica fue significativamente superior para la CIA y la EVP en relación a la MCH. En cuanto a la distribución de la necesidad de cirugía por genes causales en NS, en 2017 el estudio multicéntrico retrospectivo descriptivo CARNET (Cardiac RASopathy Network) concluyó que la probabilidad de precisar intervención quirúrgica era superior en pacientes con NS y EVP debido a variante patogénica en *PTPN11* (138). En nuestro caso, el porcentaje de EVP quirúrgica en *PTPN11* fue del 32% (9/28) vs 60% en *SOS1* (3/5), si bien, el escaso número de pacientes registrado en el segundo gen puede haber influido en el resultado.

Considerando los DSA de forma global (CIA y FOP), estos fueron más frecuentes en pacientes con variantes patogénicas en *SOS1* (66,7%) que en *PTPN11* (36%), con diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de FOP entre ambos genes: *SOS1* (2/3; 66,7%) y *PTPN11* (10/61; 16,4%). En el estudio de Roberts y colaboradores de 2007 identificaron DSA con mayor frecuencia en pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* frente a aquellos con variantes patogénicas en *SOS1* (10), lo que es concordante en nuestra serie si se considera por el contrario exclusivamente la CIA (19,7% vs 0%). Además de reportarse los DSA, solos o en combinación con EVP, con más frecuencia en pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11*, lo hacen especialmente en las variantes patogénicas que afectan al exón 3 del gen (133, 144). En nuestro caso sin embargo, considerando nuevamente de forma conjunta la CIA y la FOP, hubo una discreta mayor frecuencia en el exón 8 (73,3%) que en el 3 (71,7%), sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en la distribución de ninguna de las 2 cardiopatías entre los diferentes exones del gen *PTPN11*.

Entre otros defectos cardíacos y vasculares en orden decreciente de frecuencia se identificaron: DSV (9,8%), anomalías de válvula mitral (9,8%), anomalías de válvula aórtica (7,3%), DAP (6,10%), dilatación / estenosis aórtica (4,9%), derrame pericárdico (2,4%) y anomalía tricuspídea en el 1,2%, en general solapantes con los porcentajes descritos en la literatura (59, 134, 138, 142-149). En la distribución de las

cardiopatías mencionadas en los distintos genes causales en NS, hubo un porcentaje significativamente superior de anomalía mitral y aórtica en *RAF1* y *RIT1* frente a *PTPN11*, como se ha reportado con anterioridad (144), así como de dilatación / estenosis aórtica en *RAF1* frente a *PTPN11*. Aunque esta última asociación alcanzó diferencias estadísticamente significativas, al tratarse de un solo paciente en cada uno de los genes, el resultado puede no ser extrapolable a la población NS, habiéndose descrito esta alteración cardiológica en la literatura en mayor frecuencia en pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* (133).

Entre las anomalías cardíacas poco frecuentes, se identificaron en nuestra cohorte arco aórtico izquierdo, arteria subclavia aberrante y vena cava superior izquierda persistente, reportados de forma infrecuente en la literatura (133, 366).

En relación a los defectos tipo CAV, se identificó un defecto tipo canal parcial intervenido a los 4 años, junto con MCH y dilatación aórtica estables, en un paciente de la cohorte postnatal con variante patogénica en *RAF1* (exón 7, c.770C>T, p.S257L), y en un caso de diagnóstico fetal con hipoplasia de cavidades izquierdas con posible coartación de aorta y CAV completo por variante patogénica en *PTPN11* (exón 13, c.1505C>T, p.S502L). De hecho, este tipo de defecto cardiaco ha sido previamente reportado con mayor frecuencia con variantes patogénicas en *PTPN11*, siendo la variante patogénica c.124A>G la única recurrente, sin ningún caso con dicha variante en nuestra serie (367). La asociación de defecto tipo CAV en combinación con MCH, al igual que en nuestro caso postnatal, se ha identificado en pacientes con la variante patogénica p.T468M en *PTPN11* y la variante patogénica p.P261S en *RAF1* (144), así como en pacientes con otras variantes patogénicas en *RAF1*, *RIT1*, *KRAS* y *BRAF* (357, 367). Nuestra serie no incluyó casos con la variante patogénica p.P261S en *RAF1* y ninguno de los 3 pacientes con la variante patogénica p.T468M en *PTPN11* cursó con este tipo de defecto cardiaco estructural.

Cabe destacar que no hubo registro de realización de ecocardiografía en 6 pacientes (6,82% de la serie), adultos y casos familiares todos ellos, con edad media de 41 años. Es importante insistir en la importancia de la valoración cardiológica de los afectados al diagnóstico, incluso cuando este se alcanza en la edad adulta, como queda recogido en las guías de seguimiento de la enfermedad (93), constituyendo un punto de mejora en la atención a nuestros pacientes. Además, debemos insistir en el seguimiento cardiológico de por vida, incluso en ausencia de cardiopatía en la valoración inicial, al haberse descrito anomalías vasculares que parecen ser más frecuentes a edad más avanzada, planteando la posibilidad de que sean debidas a un daño del tejido conectivo como resultado de la disregulación de la vía RAS/MAPK (144, 357). Entre las manifestaciones vasculares a vigilar en adolescentes y adultos se encuentran la dilatación de raíz aórtica (146, 148, 368), aneurisma de senos de Valsalva (147) y la ectasia coronaria (369-372).

Se describieron anomalías ECG en la mitad de afectados, similar a lo reportado por otros autores (151), si bien otras series estiman un porcentaje superior, de hasta el 80% (140). En el caso de los pacientes con cardiopatía estructural las anomalías ECG se dieron en el 61,5%, mientras que en aquellos sin cardiopatía estructural lo hicieron en el 23%, con asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cardiopatía estructural y el hallazgo de alteraciones ECG. En la literatura se ha descrito un porcentaje superior de anomalías ECG en pacientes sin cardiopatía estructural, de hasta el 47,6% (373). El menor

Discusión

porcentaje en nuestra serie puede estar influenciado por el hecho de que el 35% de pacientes sin cardiopatía estructural no tuvo registro de realización de ECG. La descripción de anomalías ECG en un porcentaje importante de pacientes sin cardiopatía estructural, así como el hecho de que en nuestra serie no hubo constancia de realización o resultado de ECG en el 16% de afectados con cardiopatía estructural, hace necesario sensibilizar a los profesionales implicados en la valoración cardiológica de los pacientes NS sobre la importancia de la realización de esta prueba.

Adicionalmente, el 87,5% de pacientes con MCH presentaron alteración ECG, con asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, tal y como se ha descrito en la literatura con anterioridad (151, 373).

En cuanto a las anomalías ECG específicas, los defectos de conducción cardiaca fueron los más frecuentes, identificándose en torno a un tercio de los afectados, con porcentaje prácticamente similar de otras alteraciones ECG, mayoritariamente correspondientes al patrón de alteración ECG característico para NS.

En relación a la correlación genotipo-fenotipo, el porcentaje de anomalías ECG fue similar en *PTPN11* y *SOS1*, en torno a la mitad de los afectados, y se dio en la totalidad de casos con variantes patogénicas en *RAF1* y *RIT1*, con la limitación del escaso tamaño muestral para los 2 últimos genes, sin diferencias estadísticamente significativas.

5.2.2.16. Neurodesarrollo y anomalías de sistema nervioso central

El 71% presentó algún déficit en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo, reportándose en la literatura que hasta el 84% de afectados presenta algún tipo de alteración del neurodesarrollo (155), si bien las manifestaciones a nivel neurológico, cognitivo y conductual son extremadamente variables (103).

El 70,7% de nuestra serie presentó hipotonía, superior al 50% previamente reportado (59). El 44% cursó con retraso motor, con porcentajes superiores en otras publicaciones. Así, Lee y colaboradores identificaron trastorno en la coordinación en el 51% de los niños NS en edad escolar (162) y el grupo de Alfieri que el 75% de pacientes NS en edad escolar obtenía resultados inferiores en relación a su grupo etario en destreza manual, equilibrio y manejo del balón (374). En la misma línea, otro estudio de Pierpont y colaboradores mostró que la destreza motora estaba gravemente afectada (>2 DE por debajo de la media) en el 34% y por debajo de la media (> 1 DE) en el 72% de pacientes pre-escolares y escolares con NS (158), encontrándose el retraso motor global en nuestra serie comprendido en este rango. De manera conjunta, estos estudios demuestran que la coordinación y los problemas de motricidad son uno de los déficits neuropsicológicos más frecuentes en NS y los autores exponen que las habilidades motoras están interrelacionadas con la función cognitiva (157). También en nuestra serie, la DI fue significativamente superior en el grupo de pacientes con retraso motor que en aquellos con desarrollo motor normal, siendo un punto importante a tener en consideración en el seguimiento y en el enfoque de las terapias de estimulación de los pacientes con retraso motor.

En relación a los hitos del desarrollo, el 44% de nuestra serie consiguió la sedestación a edad igual o superior a 9 meses y el 28% la deambulaci3n aut3noma a edad igual o superior a los 18 meses, lo que significa que la mayoría de afectados adquirieron estos hitos dentro del periodo normal. En la literatura se ha reportado retraso en la edad de adquisici3n de los hitos motores, con sedestaci3n estable a los 10 meses y deambulaci3n aut3noma a los 21 meses (59). En consonancia con lo anteriormente expuesto, tambi3n en nuestro caso, en los pacientes con sedestaci3n tardía con edad especificada para la adquisici3n de la misma, el 75% la consigui3 entre los 9 y los 12 meses. Del mismo modo, para aquellos con deambulaci3n aut3noma tardía y edad especificada para su adquisici3n, el 77% la adquirió entre los 18 y los 24 meses.

Al menos en parte, el retraso motor se ha atribuido a la afectaci3n físi3a en los pacientes NS, incluyendo la hipotonía, hiperextensibilidad articular, fallo de medro, cardiopatía y/o anomalías esqueléticas como potenciales factores contribuyentes (156). En nuestra serie, el porcentaje de hipotonía, bajo peso y dificultades de alimentaci3n, fue superior en los pacientes con retraso motor que en aquellos con desarrollo motor normal, con asociaci3n estadísticamente significativa de forma exclusiva para la hipotonía. El porcentaje de cardiopatía estructural por el contrario fue superior en el grupo con desarrollo motor normal que en aquellos con retraso motor, sin diferencias estadísticamente significativas.

El retraso en el lenguaje es más frecuente en NS que en poblaci3n general (164), estando el lenguaje verbal más afectado que el no verbal (160, 162), si bien otros estudios no han demostrado diferencias en dichas áreas (161), o bien el patr3n opuesto (162). En cualquier caso, parece tratarse en su mayoría de un retraso del lenguaje leve, con discreto desfase respecto a la poblaci3n general, con emisi3n de primeras palabras a los 15 meses (375) y construcci3n de frases simples de 2 palabras a los 31-32 meses (59, 167). En nuestro caso, aunque no se registr3 específicamente qué áreas del lenguaje estuvieron más afectadas, la edad para la emisi3n de las primeras palabras o inicio de construcci3n de frases simples, el retraso del lenguaje estuvo presente en el 37% de casos, siendo en el 92% de ellos considerado como simple para su edad y tan solo en el 3% mínimo o ausente. En consonancia con lo reportado por otros autores (164), el 70% de afectados recibió logopedia.

En el estudio de Pierpont y colaboradores de 2010, los ni os con audici3n conservada obtuvieron mejores puntuaciones en test de lenguaje y articulaci3n que aquellos que tuvieron test auditivos anormales, sugiriendo que la p3rdida auditiva puede constituir un factor de riesgo importante en la afectaci3n del lenguaje de los pacientes NS (164). En nuestra serie, por el contrario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el retraso del lenguaje entre los pacientes normoyentes y aquellos con hipoacusia, sin poder por tanto atribuir en nuestro estudio el retraso del lenguaje, al menos por sí solo, a la deficiencia auditiva.

Se describe escolarizaci3n en Educaci3n Primaria o Secundaria sin necesidad de apoyo en el 89% de casos (59), aunque en nuestra serie solo la mitad de los afectados pudo prescindir de apoyo escolar. La otra mitad tuvo dificultades de aprendizaje, superior al 25% descrito en la literatura (162), si bien, casi en el 60% de ellos se trat3 de apoyo menor, con un tercio precisando apoyo significativo y ninguno Educaci3n Especial, reportándose por otros autores porcentajes de escolarizaci3n en este último r3gimen de entre el 10% y el 40% (59, 160, 162). En los pacientes con edad para conseguir titulaci3n en estudios, el 77%

Discusión

finalizó estudios secundarios, de Formación Profesional o universitarios, en consonancia con lo descrito en otras publicaciones, refiriendo que la mayoría de adultos con NS finalizan estudios secundarios y tienen empleo (102).

La capacidad intelectual de los pacientes NS se encuentra en la mayoría dentro del rango de la normalidad (158, 159), con casi un 70% de pacientes con psiquismo normal en nuestra serie. La DI estuvo presente en un tercio de afectados, dentro del rango previamente reportado, variando en las distintas publicaciones entre el 6% y el 35% de casos. En nuestra serie, en los pacientes con DI esta se situó en el rango de borderline-leve en el 84%, también en consonancia con lo previamente publicado (160-162). En la comparación del porcentaje de DI entre sexos, no hubo diferencias estadísticamente significativas, en consonancia con lo previamente descrito (158). El CI medio fue de 87,57 puntos, acorde a lo reportado, con inteligencia media situada en torno a 85 puntos, aunque con un rango ampliamente variable, encontrándose en nuestra cohorte entre 52 y 113 puntos (160, 162).

En relación a la capacidad intelectual en el grupo de adultos, esta se situó dentro de la normalidad en un porcentaje ligeramente superior al de los menores de edad (76,2% vs 65%), sin diferencias estadísticamente significativas, sugiriendo igualmente algunas publicaciones que los adultos NS tendrían menor afectación intelectual, o bien contemplando la posibilidad de que pudieran disponer de mejores estrategias compensatorias frente a los déficits de aprendizaje y memoria (157). Así, Wingbermühle y colaboradores no identificaron diferencias en capacidad intelectual entre adultos NS y controles apareados por sexo, edad y nivel educativo, obteniendo únicamente una diferencia estadísticamente significativa en velocidad de procesamiento de la información (159), no contemplando nuestra serie este ítem.

Van der Burgt y colaboradores describieron que los pacientes NS con manifestaciones físicas más marcadas, incluyendo rasgos craneofaciales característicos, defectos cardíacos, talla baja y deformidad torácica, presentaban mayor afectación cognitiva, en comparación con aquellos con menor número de criterios clínicos para la enfermedad (160). En nuestro caso, en base a los mismos criterios utilizados por van der Burgt, el RPM estuvo presente casi por igual en el grupo de afectados con fenotipo grave (72,7%) que en aquellos con fenotipo más leve (77%), sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, sí se identificó DI en un mayor porcentaje en el grupo de pacientes con manifestaciones más marcadas de la enfermedad (62,5%) que en aquellos con menor número de criterios (25%), con tendencia, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,07$), pudiendo deberse al reducido tamaño muestral.

Aunque las anomalías cardíacas congénitas suponen un conocido factor de riesgo neurocognitivo, este es más frecuente en las cardiopatías cianógenas y aquellas que requieren cirugía cardíaca abierta en periodo neonatal (376), las cuales ocurren en un bajo porcentaje de pacientes NS (157, 377). También en relación a las anomalías cardíacas, Pierpont y colaboradores no identificaron una asociación entre la gravedad de la enfermedad cardíaca y las habilidades cognitivas verbales y no verbales (158). Contrariamente a esto, en nuestra serie, hubo antecedente de cirugía cardíaca en el 61,5% del grupo con DI vs el 22,2% de los pacientes con psiquismo normal, con diferencias estadísticamente significativas, pudiendo ser la intervención quirúrgica en sí, o bien la cardiopatía que reviste mayor gravedad y precisa de la misma, potenciales factores

asociados a DI. En cualquier caso, son precisos estudios en pacientes con cardiopatías severas con necesidad de cirugía, así como que examinen factores nutricionales o de crecimiento en relación con la cognición en NS (157).

Otros autores han descrito una posible asociación entre las dificultades de alimentación y la necesidad de Educación Especial, pudiendo suponer un marcador de peor pronóstico a largo plazo (102, 378). Por lo anteriormente expuesto, examinamos en nuestra serie el porcentaje de dificultades de alimentación, bajo peso, talla baja y bajo IMC en el grupo de pacientes con DI vs aquellos con psiquismo normal, obteniendo porcentajes superiores en el primero para todos ellos, salvo para el IMC, con diferencias estadísticamente significativas para el bajo peso y la talla baja. Del mismo modo que para el antecedente de cirugía cardíaca, desconocemos si el retraso de crecimiento es factor de riesgo para la DI, o bien, si se trata de una manifestación más de una mayor afectación sindrómica que se acompaña paralelamente de hiposiquismo.

Parece que algunos aspectos del neurodesarrollo, como la conducta adaptativa, podrían tener relación con la EG al nacimiento, con mayor riesgo de afectación en pacientes con nacimiento prematuro (164). En nuestra serie existió un mayor porcentaje de hipotonía, retraso del lenguaje, dificultades de aprendizaje, déficits en habilidades específicas, atención o conducta, trastorno conductual y DI en pacientes con nacimiento pretérmino vs aquellos nacidos a término, si bien no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables. Por su parte, el retraso motor, las crisis convulsivas y el trastorno psiquiátrico fueron más frecuentes en el grupo de nacidos a término, aproximándose a la significación estadística solo para la primera variable ($p=0,05$), aunque pudiendo estar influenciado por el menor número de casos en el grupo con nacimiento prematuro.

Se ha publicado con anterioridad que los pacientes NS con padres con mejor nivel educativo presentan menor riesgo de dificultades de adaptación y cognitivas (158, 164). Aunque en nuestra serie no se recogió el nivel educativo de los progenitores, quisimos valorar la distribución de los distintos problemas del neurodesarrollo en los pacientes con enfermedad heredada vs aquellos con enfermedad *de novo*. El porcentaje de hipotonía, retraso motor, retraso del lenguaje, dificultades de aprendizaje y DI fue superior en el grupo de pacientes con enfermedad *de novo*. Por otro lado, los déficits en habilidades específicas, atención o conducta, el trastorno conductual, las crisis convulsivas y los trastornos psiquiátricos fueron más frecuentes en el grupo de afectados con enfermedad heredada. En cualquier caso, solo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas para las dificultades de aprendizaje, en mayor porcentaje en el grupo con enfermedad *de novo*.

Aunque el PC medio se sitúa en el percentil 50, se describen pacientes NS tanto con micro como con macrocefalia, con un 12% aproximadamente de pacientes con microcefalia según el gráfico presentado en la serie de Sharland y colaboradores (59). Si bien otros datos antropométricos como el peso y la talla aparecen en la mayoría de series de NS, sorprende que no incluyan sistemáticamente la medición del PC. En nuestro caso, la microcefalia estuvo presente en un porcentaje superior al reportado por Sharland y colaboradores, del 40,3%. En el estudio de la asociación de la microcefalia con los diferentes trastornos del neurodesarrollo, el retraso motor, del lenguaje, las dificultades de aprendizaje, los déficits en habilidades específicas, atención

Discusión

o conducta y las crisis convulsivas fueron más frecuentes en el grupo con microcefalia que en aquellos con PC normal, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, aunque aproximándose para el retraso motor ($p=0,07$). La hipotonía y los trastornos psiquiátricos se distribuyeron de forma aproximadamente similar en ambos grupos. Cabe destacar que los porcentajes de DI y trastorno conductual sí fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes con microcefalia, lo que debe ser tenido en consideración en el seguimiento de los afectados con PC inferior a la normalidad. En relación a la distribución del porcentaje de microcefalia entre los distintos genes causales para NS, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre *PTPN11* y *SOS1* (49% vs 11%, $p=0,03$), sin poder comparar este dato con la literatura al no estar el PC recogido en las principales series de pacientes con variantes patogénicas en sendos genes.

El 15% de afectados presentó crisis convulsivas, aproximadamente similar a lo descrito en otras series donde reportan epilepsia en el 10-13% (59, 102).

Las anomalías estructurales de SNC y médula espinal parecen ser poco frecuentes en NS (103), si bien en nuestra serie se identificaron en el 41,7% de los casos con estudio de neuroimagen, siendo las más frecuentes el quiste coroideo (10,4%), la ventriculomegalia y anomalías de sustancia blanca (8,3% respectivamente), el aumento de espacio subaracnoideo (6,3%) y la hidrocefalia, hipoplasia de cuerpo calloso e hipoplasia de vermis cerebeloso (4,2% respectivamente). La malformación de Arnold-Chiari tipo 1, reportada en la literatura entre el 4% y el 20% (318), solo se describió en el 2% de nuestra cohorte.

Se han reportado asimismo anomalías cerebrovasculares, incluyendo malformación cerebral arteriovenosa, aneurismas y enfermedad de Moya-Moya, con una afectada en nuestra serie con variante patogénica en *PTPN11* con anomalías de sustancia blanca como resultado de una isquemia crónica por enfermedad de pequeño vaso, así como un afectado con variante patogénica en *SOS1* con una malformación cerebral cavernomatosa debida a una variante patogénica de carácter familiar en el gen *KRIT1* (379).

En la asociación de las anomalías de SNC con distintos trastornos del neurodesarrollo, el retraso motor, del lenguaje, las dificultades de aprendizaje, el trastorno conductual, la DI, los trastornos psiquiátricos, la macro y la microcefalia se dieron con mayor frecuencia en los pacientes con anomalías de SNC que en aquellos con normalidad en la neuroimagen, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, aproximándose para la DI ($p=0,07$). Las crisis convulsivas sí fueron significativamente más frecuentes en el grupo con anomalías de SNC que en el de neuroimagen normal, sin descripción previa de esta asociación según nuestro conocimiento.

Pese a que la realización de neuroimagen no se encuentra entre los estudios basales al diagnóstico, dado el riesgo de epilepsia, craneosinostosis, hidrocefalia y malformación de Arnold-Chiari entre otros, se recomienda estar alerta ante la aparición de signos neurológicos de alarma y solicitar RM cerebral (93). Llama la atención que solo en aproximadamente la mitad de afectados de nuestra serie se realizó neuroimagen, sin solicitud o registro de haberla llevado a cabo en el 20% con crisis convulsivas, el 42% con DI o el 39% con microcefalia. Si bien es cierto que las anomalías de SNC alcanzaron en nuestra serie casi el 42%, también lo es que los hallazgos más frecuentes en neuroimagen no implicaron un cambio en la actitud

terapéutica hacia el paciente. En el estudio en general de la DI existe indicación de neuroimagen en caso de macro o microcefalia, anomalías en la exploración neurológica, regresión o RPM grave (380). Sería recomendable, como punto de mejora por nuestra parte en la atención de los afectados, tener en consideración estos hechos y, junto con Neuropediatría y Neurología, revisar la necesidad de realización de neuroimagen.

En cuanto a la conducta, el 35% de la serie presentó alteración conductual, incluyendo inquietud motriz, conducta insegura y disruptiva, habiéndose reportado previamente por otros autores inquietud, carácter tozudo, ecolalia, irritabilidad, problemática social, déficit atencional, introversión social, baja autoestima y dificultad en la identificación y expresión de emociones (alexitimia) entre otros. Hallazgos similares se reportaron en una cohorte de 11 afectados con seguimiento prospectivo, con identificación de ansiedad, ataques de pánico, introversión social, baja autoestima y dificultad en la identificación y expresión de emociones (alexitimia) (102, 381, 382). En la edad adulta se han descrito asimismo problemas atencionales, pobres habilidades de organización, inmadurez psicosocial y alexitimia (166).

El déficit atencional estuvo presente en el 44% de nuestra serie, reportándose en consonancia en la literatura TDAH entre el 22% y el 48% (160-162, 165, 168, 383).

Los trastornos psiquiátricos se dieron en casi el 20% de los casos, consistiendo en ansiedad y/o depresión. El porcentaje descrito en la literatura es ligeramente superior, reportando Alfieri y colaboradores un 32% de estos síntomas en niños NS (165), Perrino y colaboradores un 37% (168) y otros estudios entre un 23% y un 49% en adultos NS (170, 318). Sin embargo, otros estudios con cuestionarios estandarizados no han demostrado diferencias significativas en síntomas de ansiedad y depresión en adultos NS en comparación con no afectados (159), así como algunos estudios en niños con cuestionarios a padres en relación a síntomas de ansiedad y depresión tampoco han evidenciado diferencias en relación a los no afectados (160, 161, 382).

Aunque en nuestra serie no se recogió ningún caso con TEA, diferentes estudios han apuntado a un posible mayor riesgo de este trastorno en pacientes NS, debiendo tener no obstante en consideración que, si bien ciertas características de este espectro se han podido presentar con relativa frecuencia en los afectados, la mayoría no reúne criterios diagnósticos estrictos, debiendo considerar la posibilidad de que la DI, los problemas de socialización y los déficits sensoriales hayan podido influir en la valoración (157, 165, 244).

Se ha descrito también otra patología psiquiátrica en adultos NS, incluyendo trastornos de conducta alimenticia, obsesivo-compulsivo, bipolar, esquizofrenia y consumo de tóxicos entre otros (166, 169, 170), sin casos registrados con estos trastornos en nuestra serie.

Dado que parece existir un riesgo incrementado de desarrollar patología o síntomas de trastorno psiquiátrico durante la infancia, la valoración neuropsicológica, incluyendo datos de inatención, impulsividad, hiperactividad, ansiedad y depresión sería fundamental en edad escolar para identificar las necesidades de los afectados y su posible tratamiento (168), tratándose de una medida a implementar de forma estandarizada en la atención a nuestros pacientes.

Discusión

En cuanto a la correlación genotipo-fenotipo para los trastornos del neurodesarrollo, en relación al gen mutado con más frecuencia en NS, *PTPN11*, en 2002, Tartaglia y colaboradores describieron un grupo de 17 pacientes NS con la variante patogénica p.N308D (exón 8) que no precisaron apoyo escolar, sugiriendo que los afectados con esta variante podrían tener menor riesgo de alteración neurocognitiva (71). De acuerdo con la publicación previa, Pierpont y colaboradores reportaron 6 pacientes NS con las variantes patogénicas p.N308D y p.N308S (exón 8) con CI dentro de la normalidad (158). En nuestra serie, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la DI en los distintos exones de *PTPN11*, siendo de hecho el porcentaje de DI inferior para las variantes patogénicas en los exones 4 y 13 que en el 8.

En cuanto al segundo gen mutado en frecuencia en NS, *SOS1*, diferentes estudios sugieren su asociación con normalidad intelectual y escolarización sin necesidad de apoyo (11, 163) siendo su capacidad intelectual superior en comparación con afectados NS por variante patogénica en *PTPN11* (158). En nuestra serie, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, el porcentaje de déficit en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo, retraso en el lenguaje, dificultades de aprendizaje, déficits en áreas específicas, atención y/o conducta y DI, fue inferior al identificado en los pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11*, en consonancia con lo publicado con anterioridad.

Los pacientes con variantes patogénicas en *RAF1* parecen presentar capacidad intelectual normal o límite (163, 165, 375), si bien, en nuestro caso, los 3 afectados de la serie presentaron dificultades de aprendizaje con necesidad de apoyo menor, y 2 de los 3 DI leve y borderline respectivamente, acorde a lo descrito en relación a la gravedad de la afectación intelectual para los afectados con variantes patogénicas en este gen.

Respecto a los pacientes con variantes patogénicas en *RIT1*, de los 3 casos incluidos en nuestra serie, 2 presentaron dificultades de aprendizaje con necesidad de apoyo menor, y ninguno cursó con DI. Estos resultados estarían en consonancia con el bajo porcentaje descrito en la literatura para las dificultades de aprendizaje o DI para las variantes patogénicas en este gen, en general en rango leve, afectando al 27% de los casos (287).

Parece que los pacientes con variantes patogénicas en *KRAS* y *SHOC2* pueden presentar mayor afectación neurológica y del DPM comparados con otros afectados NS, siendo la DI frecuente (73, 163, 304, 384). En el afectado con variante patogénica en *KRAS* de nuestra serie, aunque la DI se consideró leve, precisó apoyo escolar significativo y no pudo concluir estudios primarios. En cuanto a la paciente con variante patogénica en *SHOC2*, más allá de la hipotonía, otros ítems del neurodesarrollo no fueron evaluables debido a su corta edad. Aunque los datos pueden ser limitados para establecer correlación entre las anomalías cerebrales y variantes patogénicas en uno u otro gen causal, en los afectados por NSLH por variante patogénica en *SHOC2* se ha descrito un patrón de anomalías neuroanatómicas con megalencefalia, aumento de espacio subaracnoideo y fosa posterior de pequeño tamaño (304), presentando la única afectada en nuestra serie PC dentro de la normalidad y aumento del espacio subaracnoideo.

En relación a la afectada por variante patogénica en *CBL*, presentó hipotonía, retraso motor, retraso marcado del lenguaje, dificultades escolares con apoyo significativo y DI moderada. Esta descripción se

encuentra en consonancia con la elevada frecuencia de alteraciones neurológicas en los pacientes con variantes patogénicas en este gen, con RPM en el 65%, DI en el 35% e hipotonía en el 50% (362). En la neuroimagen de nuestro caso se identificó quiste coroideo y gliosis de sustancia blanca periventricular, habiéndose reportado por otros autores retraso en la mielinización, anomalías de cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa, malformación de Arnold-Chiari, atrofia cerebral, hidrocefalia, siringomelia, megacisterna magna y enfermedad de Moya-Moya entre otros (26, 362).

El único paciente en nuestra cohorte con variante patogénica en *NRAS*, presentó hipotonía y retraso motor, sin dificultades de aprendizaje, retraso del lenguaje ni DI. En la literatura se ha reportado igualmente retraso motor en el 38% de afectados por variantes patogénicas en este gen, así como dificultades de aprendizaje o DI en torno al 42%, si bien leves en su mayoría (305, 361, 385).

La paciente con variante patogénica en *LZTR1* cursó sin retraso motor ni del lenguaje, sin DI y con dificultades de aprendizaje con necesidad de apoyo menor, finalizando estudios primarios. De forma similar, en la literatura, se ha descrito a la fecha un bajo porcentaje de RPM o dificultades de aprendizaje en pacientes con variantes patogénicas en este gen (20).

5.2.2.17. Anomalías nefrourológicas y genitales.

Las anomalías renales afectan en torno al 10% de pacientes NS, siendo generalmente leves y sin necesidad de tratamiento, si bien hacen preciso realizar ecografía abdominal al diagnóstico (59, 386). La pielectasia es la más frecuente, habiéndose descrito: doble sistema, anomalías en la rotación renal, estenosis ureteral, hipoplasia renal, agenesia renal unilateral, ectopia renal unilateral y quistes renales bilaterales (103, 152).

En nuestra cohorte el porcentaje de anomalías renales se situó en el 22,6%, superior a lo anteriormente descrito. El hallazgo más frecuente fueron las CAKUT (17,8%), incluyendo el RVU y la hipoplasia renal. La hidronefrosis se identificó en el 8% y la pielectasia en el 6,5%. Dadas las mejoras en la calidad de las ecografías en los últimos años, cabe la posibilidad de que el mayor porcentaje de anomalías renales en nuestra cohorte se deba a la detección de alteraciones que pudiesen haber sido infradiagnosticadas en estudios previos.

Entre otras anomalías renales menos frecuentes, se ha descrito asociación de nefritis crónica túbulo-intersticial en un paciente con riñón único (387). Gupta y colaboradores describieron una paciente de 14 años con ectopia renal cruzada y fusionada con glomeruloesclerosis focal y segmentaria con proteinuria en rango nefrótico, con buena respuesta a tratamiento corticoideo (388). Semizel y colaboradores presentaron el caso de un paciente con doble sistema renal bilateral asociado a fístulas arteriovenosas pulmonares (389). En nuestro caso, 2 pacientes cursaron con glomerulonefritis y cólico nefrítico litiásico respectivamente.

Cabe destacar que no hubo constancia de realización de ecografía abdominal en 26 de los 88 pacientes NS (29,6%), lo que constituye un punto a mejorar al identificarse anomalías en un porcentaje no desdeñable y ser una de las pruebas a solicitar al diagnóstico (93).

Discusión

En la correlación genotipo-fenotipo, en 2010, Digilio y colaboradores publicaron una serie que incluyó 57 pacientes con diagnóstico de RASopatía con confirmación molecular, 37 de ellos con NS. De estos últimos, presentaron anomalías renales 3 de 20 afectados con variante patogénica en *PTPN11* (15%) y 2 de 4 afectados con variante patogénica en *RAF1* (50%). En nuestra serie sin embargo el porcentaje de anomalías renales para los afectados con variantes patogénicas en *PTPN11* fue del 23,3%, mientras que ninguno de los 3 afectados con variantes patogénicas en *RAF1* cursó con alteraciones.

En 2016, Kouz y colaboradores presentaron una serie de 33 pacientes NS con variante patogénica en *RIT1*, de los cuales 7 presentaron anomalías renales (21,2%), 3 de ellos hidronefrosis que requirió cirugía y 4 anomalías renales menores sin necesidad de tratamiento. En nuestra serie, solo uno de los pacientes con variante patogénica en *RIT1* presentó anomalías renales (33,3%), consistentes en hipoplasia renal izquierda con riñón pélvico.

Entre las anomalías genitales, la criptorquidia está presente hasta en el 80% de varones afectados, describiéndose adicionalmente hipoplasia genital externa (103, 105, 153). Este porcentaje varía entre las diferentes series. Así, en la de Digilio y colaboradores de 2001, con 190 afectados con diagnóstico clínico de NS, la criptorquidia estuvo presente en el 65,7% (390). En nuestra serie, el porcentaje global de anomalías genitales se situó en el 49,3%, con criptorquidia en el 68,58% de varones, similar a lo reportado por Digilio y colaboradores.

En relación a la correlación genotipo-fenotipo, en la serie de Yoshida y colaboradores de 2004, donde se incluyeron 45 pacientes NS, 5 de 8 varones con variante patogénica en *PTPN11* presentaron criptorquidia (62,5%) y 1 de 8 hipospadias (12,5%) (391). En la serie de 2016 de Cizmarova y colaboradores, se incluyeron 35 pacientes con RASopatía con confirmación molecular, con 13 de 17 varones *PTPN11* positivos con criptorquidia (76,5%) (392). En nuestro caso, la criptorquidia se registró en el 74% de varones con variantes patogénicas en *PTPN11*, más próximo a la publicación del último grupo, y superior al porcentaje de presentación de esta anomalía en los varones *SOS1* (60%), *RIT1* (66,7%) y *RAF1* (50%). Hubo registro de un solo varón *PTPN11* con hipospadias.

En la publicación anteriormente mencionada de Kouz y colaboradores, el 55% de varones NS con variante patogénica en *RIT1* presentaron criptorquidia (287), afectando a 2 de los 3 casos en nuestra serie (66,7%).

En un estudio llevado a cabo en 11 varones NS con edad media $29,5 \pm 11$ años (R: 18 a 47 años), se reportó menor tamaño del pene en relación a la media pero sin micropene (< 2 DE) ni disfunción sexual (154). En nuestra serie no se incluyó el registro del tamaño del pene, si bien se recogió la presencia de fimosis en un tercio de los varones. Uno de los varones con variante patogénica en *RAF1* presentó escroto en alforja, clásicamente descrito en síndrome Aarskog-Scott (OMIM 305400), apoyando la ya conocida inclusión de esta entidad sindrómica en el diagnóstico diferencial de NS (64).

En relación a las mujeres, se identificaron anomalías vulvares en el 8,8%, todas ellas en pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11*, consistentes en sinequia vulvar e hipoplasia de labios mayores, si bien no

se describen porcentajes al respecto en la literatura, pudiendo deberse a que la exploración genital se realiza con menor frecuencia en la exploración física en mujeres.

5.2.2.18. Manifestaciones oftalmológicas

Sin incluir las anomalías orbitarias externas (ptosis, hipertelorismo, desviación palpebral inferior y epicantus), las alteraciones oftalmológicas alcanzaron en nuestra serie el 73,6%. Este porcentaje es superior en la literatura, si bien la mayoría de autores incluyen las anomalías orbitarias externas en este apartado, abordadas por nuestra parte en las características craneofaciales. Así, las alteraciones oftalmológicas estuvieron presentes en el 94% de afectados en la serie de Sharland (59). También en el estudio de Lee y colaboradores de 58 pacientes NS (edad media de 10 años con rango 1 a 40 años) identificaron alguna anomalía oftalmológica hasta en el 95% de afectados. Presentó estrabismo el 48% y defectos de refracción el 61%, con porcentajes en nuestra cohorte inferiores, del 26% y 52,2% respectivamente. La ambliopía estuvo presente en el 33% y el nistagmo en el 9%, también en porcentajes inferiores en nuestra serie, del 9% y el 3%. Los cambios en el segmento anterior se identificaron en el 63% de los casos, incluyendo cataratas en el 8%, presentes estas últimas en tan solo un 3% de nuestra serie. Las anomalías de fondo de ojo se reportaron en el 20% de casos, incluyendo drusas del nervio óptico, hipoplasia de nervio óptico, colobomas y fibras nerviosas mielinizadas (172), con lesiones de nervio óptico y anomalías retinianas en el 9,3% de nuestra serie.

En los afectados con estrabismo en nuestra serie, este fue quirúrgico en el 31,6% de los casos. Por su parte, como ya se ha mencionado, la ptosis palpebral requirió cirugía en el 7%. En la citada serie de Lee y colaboradores el porcentaje de cirugía por ptosis o estrabismo fue inferior, del 16% (172).

En nuestra serie los defectos de refracción se dieron en el 52,2% de casos. En la revisión de 2004 de Reynolds y colaboradores estudiaron 10 pacientes con diagnóstico clínico de NS con edad media de 4 años (R: 1 mes a 13 años), con hallazgo de, al menos, una alteración ocular en todos ellos, con defectos de refracción en el 70% (171).

En 2008, Van Trier y colaboradores revisaron de forma retrospectiva una cohorte de 105 pacientes NS con edad media de 12 años (R: 1 a 60 años), 78 de los cuales tenían confirmación molecular (50 *PTPN11*, 10 *SOS1*, 7 *RAF1*, 5 *SHOC2*, 1 *MAP2K2*, 4 *KRAS* y 1 *A2ML1*) y 27 con ausencia de la misma. 28 pacientes presentaron ambliopía (26,7% vs 9% en nuestra serie). 25 pacientes presentaron miopía (23,8% vs 20% en nuestra serie), 39 hipermetropía (37% vs 24,6% en nuestra serie) y 35 astigmatismo (33,3% vs 33,9% en nuestra serie). 5 afectados presentaron miopía con 5 o más dioptrías (4,8%), hipermetropía en 2 (2%) y astigmatismo en 3 (2,9%) con dicha graduación. En nuestro caso la miopía fue elevada en un solo caso (1,5%) (173).

La obstrucción del conducto nasolagrimal se recogió en un 4,5% de la serie, reportándose en la literatura en el 20% (171).

Entre los hallazgos oftalmológicos infrecuentes cabe destacar una vitritis unilateral con desgarro retiniano tratado con laserterapia en un paciente con variante patogénica en *SOS1*, y 2 casos con exoftalmos

Discusión

con queratitis punctata y úlceras por exposición en pacientes con variantes patogénicas en *RAF1* y *RIT1* respectivamente, previamente recogidos en la literatura (339).

En la correlación genotipo-fenotipo, en nuestra serie el porcentaje global de anomalías oculares fue superior en los pacientes con variantes patogénicas en los genes distintos a *PTPN11*, incluyendo los defectos de refracción y el estrabismo, con variantes patogénicas en dicho gen sin embargo en los afectados con lesión de nervio óptico y anomalías retinianas. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de estrabismo entre *PTPN11* y *RAF1* (19,6% vs 100%).

El grupo de Marín y colaboradores llevó a cabo valoración oftalmológica de 35 afectados NS con variante patogénica en *PTPN11*, sin identificación de correlación entre el fenotipo y la distribución de variantes patogénicas en los diferentes exones de *PTPN11* (339). Sin embargo en nuestra serie, el porcentaje de defectos de refracción y estrabismo fue significativamente superior para los pacientes con variantes patogénicas en el exón 4 del gen, pudiendo estar influenciado por el reducido tamaño muestral.

El hecho de tratarse en nuestro caso de un estudio retrospectivo, sin recogida estandarizada de datos oftalmológicos, y realizado por parte de distintos profesionales en diferentes centros, puede haber contribuido a la menor descripción en general de alteraciones en nuestros pacientes en comparación con las series mencionadas. Además, desconocemos el número de casos en los que la valoración oftalmológica pudo ser previa al diagnóstico de NS, por lo que una exploración más general pudo obviar alguna/s de las anomalías oculares.

Finalmente decir que no hubo constancia de valoración oftalmológica reglada en 21 casos (24%), siendo esta exploración obligatoria al diagnóstico y un punto a mejorar en el seguimiento de los afectados (93).

5.2.2.19. Audición y área ORL

Se describió hipoacusia en el 16,07% de nuestra serie, siendo el subtipo más frecuente de transmisión (55,6%). En la literatura se describe sin embargo pérdida auditiva hasta en el 35%-40% de afectados NS, en la mayoría de casos de transmisión, al igual que en nuestra serie, debido a otitis media (59, 393). La hipoacusia neurosensorial es menos frecuente, estimada en un 3% en publicaciones más antiguas (59), habiéndose descrito pacientes con formas severas o profundas (393, 394), afectando de forma global al 10% de pacientes en frecuencias bajas y hasta el 25% en las altas según otros autores (59, 174). En nuestro caso se registró un solo paciente con hipoacusia neurosensorial (11,11%).

En un estudio retrospectivo de 97 pacientes NS, 71 de ellos con confirmación molecular (48 *PTPN11*, 10 *SOS1*, 5 *SHOC2*, 5 *RAF1*, 1 *MAP2K2*, 1 *KRAS* y 1 *A2ML1*), 34 afectados presentaron pérdida auditiva (35%). 9 cursaron con hipoacusia neurosensorial (9,3%), 4 de los cuales precisaron implante coclear (4%). Pese al tamaño insuficiente de la cohorte para establecer correlaciones genotipo-fenotipo de modo fehaciente, la hipoacusia neurosensorial, especialmente la bilateral grave, solo se reportó en pacientes con variante patogénica en *PTPN11* (393). En 2017 Ziegler y colaboradores presentaron 5 pacientes NS, 4

varones y 1 mujer, todos ellos con variante patogénica en *PTPN11*, con hipoacusia neurosensorial profunda. El diagnóstico se había alcanzado en periodo neonatal en 2 casos, 12 meses, 14 meses y 3 años en los 3 casos restantes respectivamente. La hipoacusia neurosensorial había sido progresiva en 3 de los casos. 4 de los afectados precisaron implante coclear. Ninguno presentó anomalías morfológicas en oído interno (395). Uno de los 2 pacientes publicados por Scheiber con variante patogénica en *PTPN11* presentaba hipoacusia bilateral neurosensorial moderada a los 2 años que progresó a profunda a los 4, poniendo de manifiesto la necesidad de la valoración auditiva seriada en estos pacientes (394). También el único caso en nuestra serie con hipoacusia neurosensorial fue debido a variante patogénica en *PTPN11*. Además, cabe destacar que en nuestra serie, la mayoría de los pacientes con hipoacusia (8 de 9; 89%) presentaban variante patogénica en *PTPN11*.

En un estudio realizado en 17 pacientes NS en comparación con un grupo de 20 sanos, los umbrales auditivos fueron superiores y la amplitud de los potenciales evocados auditivos más baja en niños NS en relación con los controles sanos. La presión en oído medio y la respuesta evocada auditiva del tronco encefálico se situaron en límites normales, sin diferencias entre ambos grupos (396).

Debemos destacar que en nuestra serie no hubo referencia a la audición en el 36,4% de pacientes, lo que constituye un aspecto a mejorar. Como se ha mostrado, la hipoacusia puede ser progresiva y los hallazgos auditivos sutiles en relación con controles sanos en algunos casos, existiendo la recomendación de valoración en la segunda mitad del primer año de vida y, posteriormente, de forma anual hasta los 11 años, con el objetivo principal de prevenir retraso secundario del lenguaje (93).

La mal implantación dentaria se registró en el 36,7% de casos, alcanzando en publicaciones previas el 50%-67% (102, 321, 397). El 13,64% presentó paladar ojival, inferior al porcentaje previamente descrito (55-100%) (111, 321, 398). Se describieron asimismo caries dentales en el 75%, hallazgo reportado en publicaciones anteriores (399, 400). Otras manifestaciones orales no recogidas en nuestra serie son las dificultades de articulación (72%) (58), micrognatia (33-43%) (103), periodontitis (401), hiperplasia gingival, retención de dientes definitivos y dientes supernumerarios entre otras (400, 402, 403), debiendo considerar su evaluación en la valoración clínica de futuros pacientes.

En nuestra serie hubo un único registro de macroglosia (1% de la serie) en un caso por mutación en *PTPN11*, en porcentaje superior en la literatura (48,7%), con mayor frecuencia en afectados por variantes patogénicas en *SOS1*, *SHOC2* y *RAF1* frente a *PTPN11* (132), tratándose aparentemente de un dato no recogido de forma habitual en la evaluación de los afectados en nuestra práctica clínica.

En relación a las anomalías laríngeas y traqueales, se diagnosticaron en nuestra serie en el 24,2% de casos, tratándose fundamentalmente de laringomalacia (12,12%) y laringotraqueomalacia, con un solo caso de traqueomalacia aislada y otro de malformación laríngea, en asociación en la mayoría de ellos con RGE. La laringomalacia, aunque reportada con anterioridad, parece ser un hallazgo infrecuente, descrito en el 10%, similar a nuestra serie (98). En la serie de Digilio y colaboradores de 2011 estuvo presente en los 4 casos NS por variantes patogénicas en *RAF1* (132), mientras que en nuestra serie se recogió exclusivamente en pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11*, *SOS1* y *RIT1*. Se ha descrito laringomalacia en pacientes

Discusión

con variante patogénica en *KRAS* (73) y traqueoestenosis en *NSLH* (304), sin haber registro al respecto en los únicos afectados de nuestra serie por variantes patogénicas en estos genes.

5.2.2.20. Manifestaciones oncohematológicas

Se han descrito diferentes defectos en la coagulación y sistema plaquetario en pacientes NS, con expresividad variable (175). La presencia de sangrado se ha reportado afectando al 56% de pacientes, siendo leve en el 34%, moderado en el 21% y grave en el 3% (59). La facilidad para el sangrado en forma de hematomas frecuentes se ha considerado la manifestación cutánea más frecuente, estando presente en el 53,8% de los casos (106). En nuestra serie los trastornos de coagulación se dieron en el 67,3% de afectados, con facilidad para el sangrado en porcentaje próximo al descrito en la literatura (59,6%).

Hubo coagulopatía confirmada en el 7,7%, consistente en alteración de la agregación plaquetaria (5,8%) y prolongación del TP y TPP en analítica (1,9%). En la literatura se describen alteraciones en los test de laboratorio en la mayoría de pacientes (90%), si bien solo se confirma el diagnóstico de un trastorno hematológico específico en el 45%. Entre las anomalías en los test de laboratorio se encuentran la elevación del TTPA (17%) y aumento del TP (7%), al igual que en nuestra serie pero en porcentaje superior, así como los trastornos plaquetarios (10%), siendo los más frecuentes entre estos últimos la trombopenia y la alteración de la agregación plaquetaria, presentes en nuestra serie en el 9,9% y el 5,8% respectivamente. De los pacientes en los que se alcanza un diagnóstico específico para el sangrado (45%), el 78% presentan deficiencias de factores de coagulación aislados o enfermedad de Von Willebrand, mientras que el 21% cursa con deficiencias múltiples. Entre los pacientes con deficiencias aisladas, la más frecuente es la del factor XI, seguida del factor XII y el VIII. De los pacientes con combinación de deficiencia de diferentes factores de coagulación, las más frecuentes son el factor XI con el factor XII y el factor VIII con el factor XI (404). Aunque en menor frecuencia, también se ha descrito la deficiencia del factor IX y el factor II (405, 406). En nuestra cohorte no se alcanzó el diagnóstico de deficiencia de factor/es de coagulación en ninguno de los afectados, debido a que no se realizó estudio ampliado de coagulación de forma sistemática al diagnóstico de la enfermedad, si bien es cierto que no parece existir una correlación entre las manifestaciones clínicas del sangrado y las alteraciones detectadas en laboratorio. En el estudio de 2014 del grupo de Artoni y colaboradores, el 40% de afectados tuvo manifestaciones clínicas de sangrado, pero el 90% presentaba alteración de la función plaquetaria y/o de la coagulación (407). En cualquier caso, se recomienda estudio de coagulación en la infancia, entre los 5 y los 11 años, y siempre antes de un procedimiento quirúrgico, con conocimiento del diagnóstico sindrómico por parte de Anestesiología (93), tratándose de un punto a mejorar en la atención clínica de nuestros pacientes.

En nuestra serie los trastornos de la coagulación se presentaron en mayor porcentaje en pacientes con variantes patogénicas en *SOS1*, *RIT1* y *RAF1* que en aquellos con variantes patogénicas en *PTPN11*, con diferencias estadísticamente significativas exclusivamente entre *SOS1* y *PTPN11*. En la literatura, los

resultados en cuanto a la posible existencia de una correlación genotipo-fenotipo en relación al sangrado son inconsistentes en la actualidad (404).

El 43,7% presentó algún trastorno hematológico, siendo el más frecuente la anemia (29,6%), mayoritariamente ferropénica (66,7%), sin determinación de su frecuencia en las publicaciones previas según nuestro conocimiento.

En nuestra serie, la esplenomegalia estuvo presente en el 4,6% de casos y la hepatomegalia en el 6,2%. En la literatura se describen porcentajes superiores de visceromegalias. Así, un estudio con ecografía abdominal en 44 afectados NS con edades comprendidas entre 9 meses y 38 años, obtuvo un resultado anómalo en 28 de ellos (64%). 5 pacientes (11%) tenían anomalías renales, inferior a lo anteriormente referido en nuestra serie (22,6%), y 23 esplenomegalia (52%), 6 de los cuales asociaban también hepatomegalia (13,6%), sin lesiones focales, disfunción hepática ni insuficiencia cardíaca. Los autores consideraron como esplenomegalia clínica 10 de los 23 casos (22,7%) (59, 386). En el artículo no se hace referencia al uso de tablas percentiladas por edad en la valoración de las visceromegalias. Además, se trataba de pacientes con diagnóstico exclusivamente clínico de NS, pudiendo existir un sesgo en la selección, con pacientes con diagnósticos alternativos, o bien, casos de NS con afectación marcada, no representativos de la variabilidad fenotípica aportada en nuestra cohorte por los casos más leves o casos familiares que pudiesen haber sido considerados como no afectados en la era pre-molecular. La paciente de nuestra serie con variante patogénica en *LZTR1* presentó hiperplasia nodular focal hepática, descartando en Anatomía Patológica que se tratase de schwannomas. Se mantuvo actitud expectante dado el carácter benigno de la lesión y la normalidad en la función hepática. No hemos identificado otros casos de esta afección o tumores hepáticos en pacientes NS en la literatura, si bien podría estar en relación con el genotipo de la paciente debido a la implicación del gen *LZTR1* en tumorigénesis (408).

En algunos pacientes, la hepatoesplenomegalia o esplenomegalia puede estar causada por un trastorno mieloproliferativo, principalmente LMMJ. Esta entidad se caracteriza por la asociación de leucocitosis con monocitosis, trombopenia y hepatoesplenomegalia, en general con un pronóstico favorable en afectados NS. Aunque en algunos casos se ha descrito un curso agresivo, la mayoría se presenta en los primeros meses de vida y permanece estable o mejora en torno al año de edad sin necesidad de tratamiento (176, 177). En 2014, Strullu y colaboradores estudiaron una cohorte de 641 pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11*, identificando características de trastorno mieloproliferativo en 36 (5,6%), incluyendo 20 pacientes que reunían criterios de LMMJ (3%). De estos últimos, el 60% (12/20) había presentado manifestaciones graves neonatales y el 50% (10/20) había fallecido en el primer mes de vida. 11 de los 12 pacientes con manifestaciones neonatales fueron varones. Dos mujeres que superaron LMMJ desarrollaron otro proceso maligno en la infancia. 10 de 48 pacientes NS con la variante patogénica en el codón Asp61 desarrollaron trastorno mieloproliferativo/LMMJ en la infancia (20,8%) (409). En nuestra serie, 2 varones con variantes patogénicas en *PTPN11* (p.G503R) y *NRAS* (p.G12D) respectivamente, y 1 mujer con variante patogénica en *PTPN11* (p.D61G) desarrollaron LMMJ, con porcentaje próximo a lo anteriormente reportado, situado en el 4,2% (3 de 71 casos). Se alcanzó este diagnóstico en los 2 pacientes con hepatoesplenomegalia y en 1 caso

Discusión

con esplenomegalia, sin diagnóstico de trastorno hematológico en 2 pacientes con hepatomegalia aislada. Acorde a lo descrito con anterioridad de forma mayoritaria para esta alteración hematológica en NS, los 3 casos de nuestra serie presentaron debut a edad precoz y curso indolente. La variante patogénica en el gen *PTPN11* en la paciente afectada se situó en el codón 61 (p.D61G), asociada con mayor riesgo de LMMJ (409), sin evidencia de trastorno hematológico en otros 3 afectados de la cohorte con variantes patogénicas afectando al mismo codón (2 p.D61G y 1 p.D61N).

Ahondando en la correlación genotipo-fenotipo, variantes patogénicas específicas en *PTPN11*, más frecuentemente implicando el codón 61 o p.T73I (65, 409-411) o el cambio p.T58I en *KRAS* (9) se han relacionado con mayor riesgo de trastornos mieloproliferativos asociados a NS, similares a LMMJ. En nuestra serie, una afectada presentó la variante patogénica p.T73I en el gen *PTPN11*, sin asociación con alteración hematológica (más allá de anemia ferropénica), visceromegalias, tumores de SNC ni otros tumores sólidos. El paciente con variante patogénica en *KRAS* en nuestra serie presentó una variante distinta a la anteriormente mencionada (p.V14I).

Parece existir un discreto mayor riesgo de cáncer para NSLH, en base a las descripciones de mielofibrosis y neuroblastoma (304, 412), sin diagnóstico de enfermedad oncológica en la única afectada de nuestra cohorte con variante patogénica en *SHOC2*, si bien solo tenía 3 meses en el momento de su única valoración por nuestra parte.

En los pacientes con NSLL por variantes patogénicas en *CBL* se ha descrito un riesgo aumentado de LMMJ (25) y se han reportado otros cánceres como leucemia mieloide aguda y gliomas (25, 413). En la única paciente incluida en nuestra serie se detectó al nacimiento poliglobulia transitoria resuelta sin otras alteraciones hematológicas, visceromegalias ni tumores sólidos a los 2 años de edad.

En 2017, Villani y colaboradores propusieron llevar a cabo examen físico con valoración de esplenomegalia y hemograma con fórmula leucocitaria cada 3-6 meses, con inicio al nacimiento o al diagnóstico y hasta los 5 años en pacientes con las referidas variantes patogénicas en *PTPN11*, *KRAS* y aquellos con variantes patogénicas en *CBL*, debiendo tenerlo en consideración en las información pronóstica y recomendaciones de seguimiento a los pacientes de nuestra cohorte. Para el resto de pacientes NS, NSLH, NSML, CFC y LGSS, dado el riesgo de cáncer estimado en menos de un 5%, o bien desconocido pero aparentemente bajo, no existe recomendación actual de seguimiento estandarizado (226).

En 2011, Kratz y colaboradores describieron mayor asociación de NS con neuroblastoma, leucemia aguda, glioma de bajo grado y rhabdomyosarcoma embrionario, con tasa de cáncer del 3,8% excluyendo los procesos mieloproliferativos benignos asociados a NS, con incidencia acumulada de cáncer a los 20 años del 4% (178). Los tumores de células gigantes afectando a la mandíbula también han sido descritos en asociación con NS y otras RASopatías (414). También en 2011, el grupo de Jongmans y colaboradores detectó cáncer en 12 de 297 pacientes NS con variantes patogénicas en *PTPN11* (4%), 3 de ellos en menores de 15 años, 3 en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 29 años) y 6 en adultos (≥ 30 años), con edad media al diagnóstico de 25 años (R: 0 a 57 años). 4 de los 12 procesos fueron hematológicos (33%). El riesgo acumulado de desarrollo de cáncer fue del 23% a los 55 años, 3,5 veces superior al de la población general.

No se identificó correlación entre el riesgo de cáncer y variantes patogénicas específicas en *PTPN11*, si bien el paciente con LMMJ presentaba la variante patogénica p.G503A, descrita hasta ese momento como variante patogénica somática en LMMJ, presentando el segundo afectado en nuestra serie por LMMJ una variante patogénica afectando al mismo codón (p.G503R) (415). Posteriormente, en 2015, Kratz y colaboradores presentaron una cohorte de 735 pacientes con confirmación molecular de RASopatía (NS, CS y CFC), con diagnóstico de cáncer en 12, lo que corresponde con un riesgo 10,5 veces superior al de la población general. Las neoplasias detectadas fueron: 4 LMMJ, 3 tumores cerebrales, 2 leucemias agudas linfoblásticas (LAL), 2 rhabdomiosarcomas y 1 neuroblastoma. El riesgo de cáncer en pacientes NS fue 8,1 veces superior, mientras que el de CS se situó en 42,4 veces superior al de la población general. En nuestra serie se detectaron tumores sólidos en el 16%, en su mayoría benignos, sin ninguno de los asociados clásicamente a la enfermedad. 3 pacientes presentaron lesiones mamarias benignas. Se ha descrito un riesgo moderadamente aumentado de cáncer de mama en pacientes con NF1, así como casos del mismo en pacientes NS (102, 415), lo que obliga vigilar de forma cuidadosa las lesiones mamarias identificadas en nuestra cohorte.

Tres pacientes de nuestra serie presentaron tumores de SNC (6,3%), todos ellos con variante patogénica en *PTPN11*, incluyendo un astrocitoma occipital izquierdo diagnosticado a los 30 años y un tumor neuroepitelial disembrionárico de lóbulo temporal derecho con diagnóstico a los 15 años en 2 hermanos (mujer y varón respectivamente con la variante patogénica p.P491S), y un tumor en ventrículo lateral con posibilidad de papiloma de plexo vs ependimoma vs neurocitoma vs astrocitoma en un varón de 7 años (p.Y63C). En relación a los tumores de SNC en NS, se consideran poco frecuentes y se describen fundamentalmente tumores gliales de bajo grado y tumores disembrionáricos, como en el caso de nuestros pacientes (332, 416). En el caso de los hermanos con tumor cerebral, la enfermedad fue de origen materno, presentando esta epilepsia generalizada idiopática del adulto con lesiones escasas en sustancia blanca por isquemia crónica por enfermedad de pequeño vaso en RM cerebral, sin diagnóstico de tumor cerebral en el momento de su valoración. Según nuestro conocimiento, se trata del primer caso de tumor cerebral en 2 hermanos con NS. A la fecha no se ha identificado correlación entre las variantes patogénicas en *PTPN11* y el desarrollo de tumores disembrionáricos (416).

5.2.2.21. Infecciones y autoinmunidad

Las infecciones recurrentes, en su mayoría banales y sin inmunodeficiencia comprobada, se dieron en el 56,5% de los casos. En la literatura se describen principalmente infecciones respiratorias recurrentes y otitis (59, 103, 304, 400), aunque existen casos de absceso cerebral, endocarditis bacteriana y osteomielitis (59). Las infecciones de repetición se dieron en todos los afectados por variantes patogénicas en *RIT1* y los únicos casos por variantes patogénicas en *NRAS* y *LZTR1*, frente al 58% de los pacientes con variantes patogénicas en *PTPN11* y el 60% de aquellos con variantes patogénicas en *SOS1*.

En relación a los fenómenos autoinmunes, se produjeron en 2 de 54 casos con registro (3,7%) y consistieron en fenómeno de Raynaud en un caso y síndrome Sweet con dermatosis neutrofílica y

Discusión

glomerulonefritis en el otro, ambos por variante patogénica en *PTPN11* (5,4%). Aunque descritos, los trastornos autoinmunes parecen ser poco habituales en NS, si bien, su frecuencia es todavía desconocida (417). En la literatura, más allá de los casos de tiroiditis con hipotiroidismo (418-420), se ha reportado lupus eritematoso sistémico (419, 421-425), enfermedad celiaca (419, 426), vasculitis, vitíligo, uveítis anterior (59), diabetes mellitus tipo 1 (427) y hepatitis autoinmune (428). En 2012, Quaió y colaboradores evaluaron la presencia de manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune y determinaron múltiples autoanticuerpos en 42 pacientes con confirmación molecular de RASopatía (37 NS y 5 enfermedades relacionadas). 6 de los pacientes (14,2%) reunían criterios de enfermedad autoinmune, incluyendo lupus eritematoso sistémico, poliendocrinopatía (tiroiditis autoinmune y enfermedad celiaca), síndrome antifosfolípido primario, hepatitis autoinmune, vitíligo y tiroiditis autoinmune. Se identificaron anticuerpos autoinmunes en el 52% de los pacientes, 3 de los cuales (7%) eran autoanticuerpos específicos gastrointestinales y hepáticos, sin clínica asociada. Concluyeron la asociación frecuente de enfermedad autoinmune y la presencia de autoanticuerpos en pacientes NS, de modo que, aunque su frecuencia no se conozca a la fecha con exactitud, debe ser tenida en consideración en la aproximación clínica a los afectados (429)

En relación a las anomalías tiroideas, 4 de 57 casos presentaron hipotiroidismo (7%), uno de ellos tras tiroiditis. Se identifican con relativa frecuencia anticuerpos antitiroideos en pacientes NS, si bien, el hipotiroidismo parece presentar una frecuencia similar a la de la población general (103, 418). En la serie de 151 pacientes NS publicada por Sharland en 1992, 6 de ellos presentaban hipotiroidismo (4%), porcentaje algo inferior al detectado en nuestra serie. Además, se llevó a cabo determinación de anticuerpos antitiroideos antimicrosomales en 23 pacientes consecutivos asintomáticos, resultando positivos en 7 de ellos (30%) (59).

5.2.3. Síndrome Neurofibromatosis-Noonan

5.2.3.1. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

El NFNS se diagnosticó en 18 casos, siendo la segunda entidad clínica en frecuencia en la serie general, aportando el 13,2% de pacientes, superior al 5,7% del total de pacientes con confirmación molecular de RASopatía (392) o 7,4% de los *PTPN11* negativos (19) descrito en otras series. El porcentaje diagnóstico considerable para NFNS en nuestra serie hace recomendable la inclusión del gen *NF1* en el estudio molecular de los pacientes con fenotipo compatible con RASopatía, si bien no se ha incluido en otras series de forma sistemática.

El principal motivo de remisión fueron las anomalías ectodérmicas (72,2%), manifestaciones cardinales de la enfermedad (182, 183), en porcentaje significativamente superior a la serie NS (4,6%), seguidas de la talla baja y la presencia de un familiar afectado (33,3% respectivamente). A diferencia de la serie NS, donde los rasgos dismórficos supusieron el principal motivo de derivación (79,6%), estos solo representaron el 27,8% en los pacientes NFNS, con diferencias estadísticamente significativas. En cualquier caso, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene entre los pacientes NS y NFNS, por lo que un fenotipo más atípico no parece ser la justificación a esta menor frecuencia de la dismorfia como motivo de derivación. Cabe la posibilidad de que los facultativos remitentes, ante el diagnóstico clínico de sospecha de NF1 por las anomalías ectodérmicas, no tuviesen en consideración los rasgos particulares al no tener interiorizada la existencia del fenotipo combinado NFNS.

La principal especialidad remitora continuó siendo Pediatría General, seguida en este caso de Genética Médica, debido a que la mitad de la serie la constituyeron casos familiares. Pese a que la cardiopatía solo supuso el 5,6% de los motivos de derivación, significativamente inferior a la serie NS (42%), Cardiología Infantil fue la tercera unidad remitora. Esta sección remitió a 3 pacientes, 2 de los cuales no presentaban cardiopatía aunque sí talla baja y anomalías pigmentarias respectivamente, pudiendo apuntar a un mayor conocimiento de las RASopatías por parte de esta especialidad.

En relación a la cohorte general, la NF1 fue la segunda entidad sospechada clínicamente, si bien solo se identificó variante patogénica en el gen *NF1* en el 44%, con diagnósticos finales alternativos en el resto de LGSS, NSML y NS. Además, todos los confirmados molecularmente se encontraban en realidad afectados de NFNS. Solo en uno de los casos la sospecha diagnóstica fue de NFNS, establecida por Genética Médica en la madre de un paciente remitido con diagnóstico clínico de NF1. Esto apunta al desconocimiento de este fenotipo combinado entre NF1 y NS, pese a haberse reportado características propias de NS en la literatura en torno al 12,8% de los afectados de NF1 (430).

La edad media de remisión fue discretamente inferior a la de la serie NS ($10,17 \pm 13,10$ años vs $12,17 \pm 16,11$ años), pudiendo ser la derivación más precoz debida a la presencia de alteraciones pigmentarias con sospecha de NF1.

5.2.3.2. Base genética

La enfermedad fue heredada en la mitad de casos, como ha sido reportado con anterioridad (180, 181). Al igual que en la serie NS, los casos heredados lo fueron en su mayoría de origen materno, según la proporción 3:1 descrita (72).

Para los 8 casos esporádicos y 5 casos índices familiares se identificaron un total de 13 variantes patogénicas distintas en el gen *NF1*. 5 de ellas no habían sido reportadas con anterioridad en la literatura ni recogidas en las bases de datos consultadas, incluidas las poblacionales. Como se aprecia en la tabla de variantes patogénicas identificadas en nuestra serie, el espectro mutacional es más complejo que el observado en otras RASopatías, con variantes patogénicas de tipo missense, frameshift, nonsense, de splicing, además de variantes patogénicas intrónicas, microdeleciones o inserciones y anomalías cromosómicas (229).

En la correlación genotipo-fenotipo, las deleciones amplias son responsables de la enfermedad en el 2% al 7% de los casos de NF1, asociándose con mayor frecuencia de sobrecrecimiento en la infancia, edad más precoz de aparición de neurofibromas, rasgos dismórficos, DI y mayor riesgo tumoral, especialmente de tumores malignos de la vaina del nervio periférico (191, 431-435). También la cardiopatía congénita o la MCH se observan con mayor frecuencia en afectados con deleción completa del gen (436). En nuestra serie, el único afectado con una deleción completa del gen, *de novo*, presentó de forma adicional una alteración numérica de cromosomas sexuales (47,XXY), habiéndose descrito previamente la asociación de NS y síndrome Klinefelter (437). Aunque no cursó con sobrecrecimiento, cardiopatía estructural ni MCH, acorde con lo reportado previamente, sí presentó rasgos dismórficos, hipotonía, retraso motor y del lenguaje, dificultades de aprendizaje, psiquismo límite, así como neurofibroma orbitario derecho y paraespinales, glioma de nervio óptico, displasia fibrosa de esfenoides, encefalocele, ventriculomegalia posterior con colpocefalia y áreas de vacuolización mielínica, situándose en la parte grave del espectro para la enfermedad.

La deleción de 3 pares de bases [c.2970_2972delAAT (p.M992del)] en el exón 17 del gen se ha relacionado con MCL sin neurofibromas (438, 439). Asimismo, la variante patogénica de tipo missense p.R1038G se ha descrito en relación con MCL y características de NS, sin neurofibromas ni otras complicaciones propias de la NF1 (440). En nuestra serie no hubo ningún paciente con estas variantes, si bien es interesante destacar que la presencia en exclusiva de lesiones pigmentarias obliga a la inclusión de este gen en el estudio molecular de pacientes con diagnóstico clínico de NS, NSML y LGSS.

Contrariamente, variantes patogénicas de tipo missense afectando a los codones 844-848 se asocian con un fenotipo más grave de la enfermedad, con riesgo incrementado de neoplasias en comparación con la población NF1 general (441), si bien nuestra serie no incluyó pacientes con variantes patogénicas afectando a dichos codones.

Las variantes patogénicas de tipo missense afectando al codón Arg1809 se relacionan con MCL con o sin efélides en pliegues y nódulos de Lisch, pero sin neurofibromas. El 25% de los afectados con dicha variante patogénica presenta características de NS, con talla baja y EVP significativamente más prevalentes

que en las cohortes clásicas (442-445). En nuestra serie se recogió un paciente con la variante patogénica c.5426G>C, p.R1809P. Presentaba efélides sin registro respecto a MCL o nódulos de Lisch, aunque con neurofibromas, con características de NS, pero con talla dentro de la normalidad y sin EVP, sin corresponderse por tanto con lo relatado anteriormente para las variantes patogénicas afectando a este codón.

Las variantes patogénicas p. M991del, p.K1423E y p. E1438del se han reportado en pacientes NFNS, postulando correlación genotipo-fenotipo (187, 188), estando asociada la variante patogénica p.M991del con EVP en pacientes NFNS (446). En nuestra cohorte sin embargo no hubo portadores de dichas variantes.

De forma infrecuente se ha descrito en pacientes NFNS una combinación de variantes patogénicas en *PTPN11* y *NF1* (447-449), así como *NF1* y *KRAS* (450). En nuestra cohorte por el contrario no hubo pacientes con combinación de variantes, si bien solo se utilizó exoma en 1 de los 18 afectados (5,6%), no pudiendo por tanto descartar casos infradiagnosticados con defectos moleculares combinados.

5.2.3.3. Datos referentes a los progenitores

La edad media de los progenitores de hijos/as con enfermedad *de novo*, fue superior a la aquellos con enfermedad heredada, rayando la significación estadística para los padres aunque sin alcanzarla, pudiendo orientar nuevamente a un mayor riesgo de enfermedad *de novo* en relación con la edad paterna avanzada, como se ha reportado previamente para NS (66).

5.2.3.4. Hallazgos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación

A nivel prenatal, hubo un screening de primer trimestre de riesgo elevado de aneuploidías en un feto sin anomalías ecográficas, sin realizar estudio invasivo. Solo en un paciente se identificó retraso de crecimiento intrauterino (7%), con diferencia estadísticamente significativa respecto al porcentaje de hallazgos ecográficos prenatales anormales en NS (41%). También en la literatura existen escasas descripciones de anomalías ecográficas prenatales, incluyendo aumento de TN (189) y estenosis pulmonar (451).

El porcentaje de prematuridad fue del 14,3%, inferior al 20,3% en el grupo NS, pero superior al 7,3% en población española anteriormente referido.

En cuanto a la vía de parto, el nacimiento fue eutócico en el 33,3%, inferior al 50% en la serie NS y al 73,5% de la población española. El nacimiento tuvo lugar mediante cesárea en el 44,4%, superior al 33,3% en la serie NS y al porcentaje poblacional anteriormente expuesto del 26,5% registrado por el INE. Estos datos apuntan, al igual que en la serie NS, a un mayor riesgo de prematuridad y parto distócico también en los afectados por NFNS.

La media de las variables antropométricas al nacimiento se situó dentro de la normalidad, acorde a lo descrito en la literatura (195), con mayor porcentaje de bajo peso (14,3%) y talla baja (25%) que en la serie NS (4,2% y 8,5% respectivamente), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. No hubo casos sin

Discusión

embargo de peso elevado ni microcefalia, si bien estas cifras pueden estar influenciadas por el menor número de casos en la serie NFNS.

Las dificultades de alimentación fueron significativamente inferiores a las identificadas en la serie NS (35,7% vs 73,4%), con escaso apetito en el 28,6%, superior al 11% reportado en la literatura (195).

5.2.3.5. Antropometría, crecimiento y desarrollo

La media de las variables antropométricas en la valoración en consulta se situó dentro de la normalidad, con porcentajes inferiores de talla baja (38,9%) y bajo peso (17,6%) que en la serie de NS (52,9% y 20,2% respectivamente), siendo llamativa la ausencia de casos de casos con micro ni macrocefalia en comparación con los porcentajes observados para dichas alteraciones en la serie NS (40,3% y 2,6% respectivamente). También la talla media de las pacientes adultas fue ligeramente superior a la de las afectadas por NS (156,17 cm vs 152,90 cm), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. El porcentaje de talla baja en NFNS reportado en la literatura se encuentra en consonancia con lo identificado en nuestra serie, entre el 37,5% y el 45,5% (188, 195).

En cuanto a los 2 pacientes que recibieron tratamiento con GH, la ganancia de talla en relación al inicio del tratamiento se situó en 2,27 DE y 0,46 DE respectivamente, siendo inferior en la mujer con GH bioinactiva y enfermedad de origen materno que en el varón con determinación normal de GH y enfermedad *de novo*. La edad media al inicio del tratamiento fue de 6,54 años, similar a la reportada en la serie de Ozono y colaboradores para NS (127). La dosis media utilizada en el tratamiento fue de 0,025 mg/kg/día al inicio y 0,038 mg/kg/día al final, sin alcanzar la dosis máxima que obtuvo mejores resultados en la serie anteriormente mencionada de Ozono (127). La duración media del tratamiento fue de 8,91 años, similar a la serie NS (8,22 años) y superior a la descrita en otras publicaciones (124, 130). En el paciente varón tratado la ganancia de talla de 2,27 DE fue superior a la del paciente en la serie NS con mejor respuesta (1,46 DE) y también a la descrita en publicaciones anteriores (127, 326, 327). Como ya ha sido publicado, la edad de inicio precoz (5,25 años), en estadio prepuberal, junto con la duración prolongada de la medicación y la determinación normal de GH, pudo haber contribuido a los mejores resultados en este caso (325). Ninguno de los 2 pacientes tratados presentó o desarrolló anomalías hematológicas ni manifestaciones tumorales. En el varón no hubo cardiopatía estructural ni MCH, sin registro de valoración cardiológica en la niña. Ante el mayor riesgo tumoral en estos pacientes, el tratamiento con GH debe ir precedido de la realización de RM cerebral basal, habiéndose descrito el desarrollo o progresión de tumores de SNC en pacientes NS a lo largo del tratamiento (331, 332), llamando por tanto la atención que no existiera registro de realización de neuroimagen en ninguno de los 2 casos. Aunque la deficiencia de GH ha sido reportada frecuentemente en NF1 y NS, son pocos los casos publicados con NFNS (452, 453). El tratamiento con GH se ha reportado eficaz en NFNS con una ganancia de 1,8 DE en la talla final (453), comprendida entre las 2,27 DE y 0,46 DE en nuestra serie.

En relación a la gravedad del fenotipo craneofacial, se dispuso de fotografías clínicas en el caso del varón, clasificado por Face2Gene como altamente compatible con NS, sin asociación por tanto entre la mayor afectación fenotípica y la menor respuesta a GH, acorde a lo publicado previamente para NS (333).

5.2.3.6. Desarrollo puberal, fertilidad y abortos

El porcentaje de retraso puberal fue del 40%, ligeramente superior al 30% en la serie NS. La menarquia tuvo lugar a los 15 y 16 años en las 2 mujeres, madre e hija, con retraso puberal significativo, similar a lo reportado en la literatura (59). Para la NF1, se ha descrito retraso significativo en la menarquia en el 16% de casos, con edad media en 13,0 +/- 1,9 años (454), también próximo a lo identificado en nuestras pacientes. También en la NF1 el desarrollo puberal es habitualmente normal, si bien se ha descrito tanto retraso (454) como pubertad precoz, esta última especialmente en afectados con tumores ópticos (455, 456).

No hubo problemas de fertilidad, si bien este dato solo estuvo recogido en 4 casos, frente a los 2 pacientes con infertilidad registrados en la serie NS (11%).

En relación al antecedente de abortos, tuvo lugar en 1 de 4 casos con registro (25%), similar al 22,2% de la serie NS y al recogido en la literatura (102).

5.2.3.7. Rasgos dismórficos craneofaciales

En relación a la clasificación del fenotipo craneofacial por Face2Gene, la puntuación media obtenida fue discretamente superior en NS ($0,69 \pm 0,25$ puntos) que en NFNS ($0,61 \pm 0,31$ puntos). Asimismo, el porcentaje de casos atípicos fue ligeramente superior al identificado en la serie NS (22,2% vs 13,8%) y el de típicos discretamente inferior (44,4% vs 57%). Aunque estos resultados podrían orientar a un fenotipo craneofacial más atenuado o menos característico en NFNS, no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, NS fue el primer diagnóstico ofrecido por el ranking de Face2Gene en el 94,4% en pacientes NS, significativamente superior al 66,7% en pacientes NFNS, apuntando a un fenotipo menos distintivo en estos últimos.

Por otro lado, el 66,7% de pacientes NFNS en los que se dispuso de fotografías clínicas reunieron criterios clínicos diagnósticos de van der Burgt, siendo significativamente inferior al 94,8% en la serie NS. En la subdivisión en Face2Gene según la compatibilidad del fenotipo craneofacial, todos los que presentaron facies típica reunieron dichos criterios, frente al 33,3% de los que fueron clasificados con facies sugestiva o el 50% con facies atípica. Estos datos podrían apuntar, al igual que en la serie NS, a una correlación entre la gravedad del fenotipo craneofacial y la afectación sistémica por la enfermedad.

De los 2 casos clasificados como atípicos, una de las pacientes tenía 21 meses, lo que pudo haber influido en su clasificación por Face2Gene y en que el programa ofreciese el diagnóstico de NS en sexto lugar. La segunda paciente considerada por el programa como atípica y con diagnóstico de NS ofertado en séptima posición, fue la hermana del único afectado en que se solicitó exoma, dado el planteamiento de un amplio diagnóstico diferencial, orientando a una presentación menos clásica intrafamiliar.

Discusión

Los principales rasgos particulares fueron la desviación palpebral inferior (92,9%), los labios gruesos (92,3%), los pabellones auriculares de implantación baja (92,3%) y la baja implantación posterior del cabello (85,7%), similar a lo identificado en la serie NS. Por el contrario, el hipertelorismo fue significativamente inferior que en dicha serie (42,9% vs 81,6%) y la macrostomía lo hizo en el 22,2% frente al 55,2% en NS, aunque sin alcanzar significación estadística, pudiendo orientar a características potencialmente distintivas entre ambas entidades. En cualquier caso, se ha descrito porcentaje ampliamente variable de hipertelorismo en la literatura para NFNS, desde el 11% (430), pasando por el 37,5% (195), más próximo a nuestra serie, hasta el 91% (188). También en la literatura, se describen porcentajes inferiores para la desviación palpebral inferior en NFNS, entre el 50% (195) y el 81,8% (188). Asimismo, la baja implantación posterior del cabello se describe en torno a la mitad de los afectados (188, 195), inferior a lo identificado en nuestra cohorte. De forma similar a nuestra serie, los pabellones auriculares de implantación baja se han reportado en la totalidad de afectados (188). El 54,55% presentó ptosis palpebral, ligeramente inferior al 65,2% en la serie NS, si bien, el porcentaje de pacientes con necesidad de cirugía fue superior en NFNS (18,2% vs 7%), pudiendo estar influenciado por el menor número de casos. La incidencia de ptosis palpebral se situó en el intervalo descrito para NFNS, desde el 37,5% (195) hasta el 68,2% (188).

5.2.3.8. Anomalías esqueléticas y linfáticas

Las principales anomalías esqueléticas fueron el cuello corto (80%), la clinodactilia (71,4%) y la deformidad torácica (40%). Estos porcentajes fueron diferentes a los observados en la serie NS, con cuello corto en el 95%, clinodactilia en el 53% y deformidad torácica en el 76,4%, alcanzando diferencias estadísticamente significativas para el cuello corto y la deformidad torácica, pudiendo orientar nuevamente a un fenotipo más sutil en NFNS. En la literatura el porcentaje de cuello corto se ha reportado entre el 50% y el 63,6%, inferior a nuestra serie, y la deformidad torácica en la mitad de afectados, discretamente superior a lo observado en nuestro caso (188, 195). La escoliosis estuvo presente en el 13,3%, inferior al 31,8% registrado en la serie NS y al 41% en la literatura (188). Entre las lesiones óseas características de NF1 (457), solo 1 paciente cursó con displasia fibrosa de esfenoides y no hubo casos de pseudoartrosis de tibia.

De forma llamativa, ninguno de los pacientes NFNS presentó anomalías linfáticas frente al 22,7% de la serie NS, pudiendo tratarse igualmente de un dato distintivo entre ambas entidades clínicas. De hecho, en la revisión de la literatura, no hemos identificado casos de displasia linfática primaria asociada a NF1 o NFNS, sino secundaria a elefantiasis neuromatosa (458).

5.2.3.9. Manifestaciones ectodérmicas

Entre las anomalías ectodérmicas destacaron las lesiones hiperpigmentadas (100%), los surcos palmo-plantares profundos (83,3%) y el escaso pelo en cejas (58,3%), presentes en el 46,4%, 78,6% y 76,5% en la serie NS respectivamente. Las MCL se dieron en el 100% de afectados y las efélides en el 61%, significativamente superiores al 24,2% y el 22,2% respectivamente en la serie NS, como corresponde al

hecho de tratarse de las manifestaciones fundamentales en NFNS. En consonancia, en la literatura se describen MCL en la totalidad de afectados y efélides en pliegues entre el 50% y el 72,7% (188, 195). 3 de 16 pacientes con registro presentaron neurofibromas (18,8%), ausentes en la serie NS y descritos en la literatura en el 41%, si bien la media de edad en nuestra serie fue inferior ($10,17 \pm 13,10$ años vs $16,37 \pm 14,98$ años) (188). Los neurofibromas raramente están presentes al nacimiento, se identifican en el 48% de afectados a los 10 años, en el 84% a los 20 años y en la práctica totalidad a partir de los 40 años (459), pudiendo haber contribuido por tanto la menor edad media de nuestra cohorte en la menor incidencia de dichas tumoraciones. En la bibliografía se han descrito tumoraciones distintas a neurofibromas en el 37,5% de casos, incluyendo lipomas, fibromas y hamartomas (195), próximo al 43,8% en nuestra cohorte.

Solo 2 de 18 afectados no reunieron criterios clínicos de NF1 en nuestra serie (11%), discretamente inferior al porcentaje descrito en la literatura, del 18%, atribuido a la corta edad de los pacientes, comprendida entre los 2 y los 6 años (188). En nuestro caso, una de las pacientes tenía 15 meses y en el varón de 6 años cabe la posibilidad de una efélide axilar incipiente que conllevara la reunión de criterios diagnósticos clínicos de haber sido evaluado a una edad más avanzada.

5.2.3.10. Manifestaciones cardiológicas

Se describió cardiopatía en el 20% de casos, significativamente inferior al 75,6% de la serie NS. El defecto cardiaco consistió en EVP en 1 caso, FOP en otro y MCH asociada evolutivamente a dilatación de aorta ascendente en el tercero (6,7% para cada anomalía), todos ellos estables y sin necesidad de tratamiento, y documentados con anterioridad en NFNS y NF1. Así, se ha reportado un porcentaje de cardiopatía en NFNS del 31,8%, con EVP desde el 12,5% (caso único) (195), similar al único caso en nuestra serie, hasta el 18,2% (188). En pacientes NF1 se han reportado anomalías cardiacas entre el 15,3% y 27%, más próximo a nuestra cohorte, incluyendo DSA, aneurisma del septo atrial, DSV, EVP, estenosis pulmonar periférica, coartación de aorta, prolapso e insuficiencia de válvula mitral, insuficiencia aórtica y tricuspídea y MCH, apuntando a la necesidad de valoración al diagnóstico y seguimiento cardiológico regular en estos pacientes (460, 461). En nuestro caso, no hubo constancia de valoración cardiológica en 3 de los 18 casos (16,7%), adultos y familiares de casos índices todos ellos, constituyendo un punto a mejorar en el seguimiento interdisciplinar de los afectados. Cabe resaltar que sí se realizó seguimiento cardiológico en el 72,2% de afectados, incluyendo 10 casos sin cardiopatía estructural, lo que es recomendable dada la posibilidad de manifestaciones cardiovasculares evolutivas. En pacientes con grandes deleciones del gen *NF1* se han identificado anomalías cardiacas en el 37,5% incluyendo también IM, DSV, estenosis e insuficiencia aórtica y MCH, así como tumores intracardiacos (436). Por el contrario, en el único paciente de nuestra serie con deleción completa del gen no hubo evidencia de cardiopatía. En la correlación genotipo-fenotipo, en comparación con los pacientes NF1, los afectados por NFNS presentan mayor frecuencia de variantes patogénicas de tipo missense y deleciones in-frame, y estas variantes patogénicas no truncantes (missense/in-frame) se asocian a su vez con frecuencia significativamente superior a EVP (26% NFNS vs 1,1% NF1)

Discusión

(188, 462). En nuestro caso, acorde a esta afirmación, la única paciente con EVP fue portadora de una variante patogénica de tipo missense en el gen *NF1* (c.5605G>C, p.G1869R).

También el porcentaje de anomalías ECG fue significativamente inferior al identificado en NS (14,3% vs 53%), sin precisar tratamiento. La incidencia de alteraciones en el ECG en pacientes NF1 varía de unas series a otras, desde el 1% (463) hasta el 76% con registro Holter (464), habiéndose descrito incluso disfunción nodal y bloqueos AV progresivos en la adolescencia o edad adulta, con necesidad de implantación de marcapasos (465-467). En nuestra serie no hubo registro de realización de ECG en los 3 casos sin valoración cardiológica anteriormente mencionados, así como en un cuarto paciente adulto, familiar de un caso índice, sin cardiopatía estructural, debiendo por tanto intensificar nuestros esfuerzos para la adecuación del seguimiento interdisciplinar recomendado, sobre todo, en pacientes adultos.

5.2.3.11. Neurodesarrollo

El 87,5% de pacientes presentó algún déficit en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo, ligeramente superior al 71% observado en la serie NS.

El retraso motor se dio en la mitad de los afectados, discretamente superior al 33,3% descrito en la literatura (195). Por el contrario, el retraso del lenguaje alcanzó el 80%, las dificultades escolares el 73,3% y la DI el 78,6%, llamativamente por encima de lo publicado con anterioridad, con porcentajes del 11%, 55% a 66,7% y 18,2% respectivamente (188, 195), pudiendo deberse a la derivación a Genética Médica de pacientes con mayor afectación neurológica, mientras que aquellos con mejor rendimiento pueden haber sido manejados por Pediatría General y Neuropediatría. La incidencia de estas alteraciones en la serie NFNS fue también superior a la identificada en la cohorte NS, con porcentaje de retraso del lenguaje del 37,3%, dificultades de aprendizaje en el 50% y DI en el 31,2%, alcanzando significación estadística para el retraso del lenguaje y la DI. De forma similar a NS, la DI fue mayoritariamente límite o leve. En cuanto a la asociación de la capacidad intelectual y el desarrollo motor, la DI se dio con mayor frecuencia en el grupo con retraso motor que en el grupo con desarrollo motor normal si bien, a diferencia de en la serie NS, no se alcanzó asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. El 83,3% cursó con déficit atencional y el 50% con alteración conductual, superior al 44% y 35% respectivamente en la serie NS, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Las deficiencias en la conducta adaptativa, funciones ejecutivas y atención en pacientes NF1 han sido ampliamente reportadas en la literatura (468, 469).

Solo un paciente presentó epilepsia (5,6%), acorde al porcentaje del 4% al 7% descrito en la literatura para NF1 (470). Se trataba de un varón con epilepsia parcial sintomática de difícil control, de debut a los 2 años y medio, con DI moderada y quiste retrocerebeloso con esclerosis mesial en neuroimagen. En consonancia con esta presentación, en la literatura se describe mayor frecuencia de crisis focales, necesidad de tratamiento antiepiléptico combinado y asociación con esclerosis mesial temporal en pacientes NF1 (471, 472).

En cuanto a la asociación de la EG al nacimiento con las distintas áreas del neurodesarrollo, la hipotonía, el retraso motor, el retraso del lenguaje, las dificultades de aprendizaje, déficits en habilidades específicas, atención o conducta, el trastorno conductual y la DI fueron más frecuentes en los pacientes prematuros, si bien no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes nacidos a término, debiendo tener en consideración el pequeño tamaño muestral.

Tampoco se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre enfermedad heredada vs *de novo* y las áreas del neurodesarrollo anteriormente expuestas.

En relación a los hallazgos en la neuroimagen, hasta el 85,7% presentó anomalías de SNC, siendo las más frecuentes las lesiones hiperintensas propias de la NF1, presentes en el 64,3% de los afectados, próximo al 69,2% descrito para las mismas en NFNS en la literatura (188) e inferior al 80% en otras series de NF1 (470). Cabe destacar el diagnóstico de sospecha de EM en una paciente de 36 años con afectación parcheada de sustancia blanca supra e infratentorial en tratamiento corticoideo. Aunque poco frecuente, se han reportado casos de conjunción de EM y NF1, postulándose un mayor riesgo de EM en los afectados por NF1 (473-475). En cualquier caso, es necesaria la comunicación entre Genética Médica y Neurología y que los pacientes siempre transmitan su diagnóstico de NF1 a fin de evitar diagnósticos erróneos derivados de la neuroimagen propia de la enfermedad. En cuanto a la asociación de las anomalías del SNC con los diferentes trastornos del neurodesarrollo, no se alcanzó significación estadística para ninguno de ellos, rayándola para la DI, más frecuente en el grupo de pacientes con anomalías de SNC (50% vs 18,2%, $p=0,067$).

En relación a los 4 pacientes sin constancia de realización de neuroimagen, se debe subrayar que esta no se recoge como prueba basal al diagnóstico de la enfermedad, siendo obligatoria en caso de una serie de manifestaciones clínicas estandarizadas (476), ausentes en los 4 casos de nuestra serie. También su realización en el seguimiento de los afectados es controvertida. Llevarla a cabo puede ayudar a establecer el diagnóstico en algunos pacientes e identificar anomalías estructurales cerebrales y craneales, tumores o lesiones vasculares, antes de su debut clínico. En contra se postula la correlación clínica incierta de hallazgos como las lesiones hiperintensas propias de la enfermedad con la subsecuente repetición seriada de la neuroimagen, su coste, la necesidad de sedación en los pacientes de menor edad y la ansiedad generada en los pacientes y sus familias (477).

5.2.3.12. Anomalías nefrourológicas y genitales

Las anomalías renales estuvieron presentes en el 12,5% y las genitales en el 23,5%, porcentajes inferiores a los identificados en la serie NS, del 22,6% y el 49,3% respectivamente. El 25% de varones presentó criptorquidia, significativamente inferior al 68,6% de varones en la serie NS. En cualquier caso, se han descrito porcentajes inferiores para estas manifestaciones en NFNS en la literatura, con anomalías urinarias en el 9% y criptorquidia en el 8,3% (188). Los pacientes con NF1 tienen un riesgo casi 3 veces superior de anomalías congénitas en comparación con controles sanos, incluyendo, entre otras, las anomalías de sistema urinario (478). La estenosis renal es la vasculopatía sintomática más frecuente en afectados por NF1, recomendándose su estudio en casos de HTA (479). Aunque la ecografía renal no se incluye entre las

Discusión

exploraciones al diagnóstico, dada la presencia de anomalías renales en un porcentaje no desdeñable en nuestra serie y en la literatura, debería considerarse su indicación, al menos en pacientes con fenotipo combinado NFNS.

5.2.3.13. Anomalías oftalmológicas

En relación a las alteraciones oculares, estuvieron presentes en torno a la mitad de los afectados, frente al 73,61% en la serie NS. Llama la atención la descripción de nódulos de Lisch en un solo caso (7,7%), cuando se han reportado en la literatura en NFNS entre el 60% y el 75% (188, 195). En este bajo porcentaje pudo haber influido la edad media de la cohorte, de 10,17 años. Los nódulos de Lisch se identifican en la inmensa mayoría de adultos con NF1, pero solo en aproximadamente la mitad de los niños a los 5 años y en el 75% a los 15 años (480). También en 1 solo caso se identificó un glioma de nervio óptico (6,7%), frente al 14% descrito en la literatura en NF1 (481) y el 28,6% en NFNS (188). Pese a la corta edad media de nuestra serie, los gliomas sintomáticos suelen debutar clínicamente antes de los 6 años, si bien es cierto que en otras ocasiones su progresión es lenta y las manifestaciones clínicas tienen lugar en la infancia tardía o incluso en la edad adulta (481), pudiendo haber influido en su baja incidencia en nuestra serie. Desconocemos si el menor porcentaje de ambos hallazgos pudo estar relacionado con una exploración oftalmológica general, sin lámpara de hendidura, por diferentes facultativos y en distintos centros, en ocasiones previa al diagnóstico de NFNS, o bien sin conocer el facultativo responsable de la evaluación oftalmológica el diagnóstico de NFNS en el paciente.

5.2.3.14. Audición

Se registró hipoacusia en el 23,5%, ligeramente superior al 16% en la serie NS, siendo en ambas cohortes de transmisión en la mitad de los casos. La pérdida auditiva, aunque descrita en la literatura, se considera infrecuente en pacientes con NF1 (476). Puede que el elevado porcentaje de retraso del lenguaje y dificultades escolares en nuestra serie haya llevado al diagnóstico de hipoacusia en un porcentaje de pacientes superior al reportado con anterioridad.

5.2.3.15. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes

Las neoplasias descritas en edad pediátrica en NF1 incluyen glioma de nervio óptico, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y LMMJ, con descripción en la edad adulta de tumores malignos de vaina de nervio periférico, tumores del estroma gastrointestinal, somatostinoma, feocromocitoma y cáncer de mama (482). En nuestra serie, excluyendo los tumores cutáneos y el paciente con glioma óptico y neurofibromas orbitario y paraespinales, hubo 2 casos con fibroadenoma mamario y quiste simple único en mama respectivamente, sin descripción de las otras neoplasias mencionadas. Dado que se ha descrito un riesgo entre 3,5 y 10 veces superior para cáncer de mama en pacientes NF1 (483), aunque las lesiones descritas en nuestra serie fueron benignas, merecen especial atención y seguimiento.

Entre las manifestaciones hematológicas, cabe destacar la facilidad para el sangrado, presente en el 40%, inferior al 59,6% identificado en la serie NS. En la NF1 se ha descrito sangrado postquirúrgico y enfermedad de von Willebrand. El recuento plaquetario es habitualmente normal, así como las pruebas básicas de coagulación y la mayoría de factores de coagulación. Se ha reportado alteración de los test de laboratorio, con elevación del TTPA en el 37%, disminución del factor XII en el 10%, niveles bajos de factor de von Willebrand en 13,3% y tiempo elevado de agregación plaquetaria en el 43,3%. En cualquier caso, no parece existir una correlación entre estos resultados y el sangrado clínico, por lo que el screening de coagulopatía en pacientes con NF1, a diferencia de lo citado previamente para NS, no parece estar indicado (484). En cualquier caso, dado que la facilidad para el sangrado alcanzó el 40% en nuestra serie, parece prudente que los pacientes informen de esta circunstancia en caso de cirugía.

El 69,2% experimentó infecciones recurrentes sin inmunodeficiencia confirmada, superior al 56,5% en la serie NS. Se ha descrito concurrencia de NF1 con agammaglobulinemia ligada a X (485), si bien no se ha reportado asociación de la NF1 en sí con mayor riesgo infeccioso o inmunodeficiencia a la fecha.

Dos afectados presentaron fenómenos de tipo autoinmune (18,2%), la citada EM y 1 caso de púrpura de Schönlein-Henoch, con porcentaje inferior en la serie NS (3,7%). En la literatura, además de lo anteriormente expuesto en relación a la EM, se han reportado casos de NF1 en asociación con lupus eritematoso sistémico (486), síndrome antifosfolípido (487) y espondilitis anquilosante (488). En cualquier caso, al igual que en NS, la asociación de NFNS con mayor incidencia de fenómenos autoinmunes está aún por dilucidar.

5.2.4. Síndrome Noonan con léntigos múltiples

5.2.4.1. Descripción de la serie y base genética

Se identificaron 10 casos con NSML, constituyendo la tercera categoría clínica en la serie general con igual número de pacientes que LGSS. La prevalencia de esta enfermedad es desconocida, si bien parece tratarse de la segunda entidad en frecuencia dentro del grupo de los síndromes neurocardiofaciocutáneos (47). En nuestro caso, la segunda entidad clínica en frecuencia fue la NFNS por variantes patogénicas en *NF1*, si bien, como ya se ha mencionado, muchas de las series, incluida la NSEuronet, no incluyen esta entidad. La distribución por sexo fue paritaria y, considerando exclusivamente los casos aislados e índice familiares, en la mayoría la enfermedad fue *de novo*, en consonancia con lo descrito en la literatura (204), sin diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de herencia en la serie NS. Al igual también que en la serie NS, los casos heredados lo fueron mayoritariamente por vía materna.

En cuanto a la base genética, *PTPN11* fue el único gen causal, responsable en la literatura de hasta el 90% de casos de NSML (209). En un bajo porcentaje se han identificado variantes patogénicas en *RAF1* (Pandit et al. 2007), *BRAF* (13, 29, 30) y *MAP2K1* (31), alcanzando confirmación molecular de forma global hasta en el 95% de los casos, si bien en nuestra cohorte no se identificaron variantes patogénicas en pacientes NSML en ninguno de estos otros genes. Una de las variantes patogénicas descritas en *RAF1*, la p.S257L, se ha asociado a NS y NSML (13), con un afectado con dicha variante en nuestra serie NS.

Mientras que las variantes de ganancia de función responsables de NS se agrupan principalmente entre los exones 3 y 8 del gen *PTPN11*, las causales de NSML, de pérdida de función o efecto dominante-negativo, lo hacen en los exones 7, 12 y 13, con un grupo restringido de variantes patogénicas explicando el 65% de los casos (p.Y279C y p.T468M) (28, 208, 220). Acorde a lo reportado, en nuestra serie, se identificó la variante patogénica p.T468M en el exón 12 en 5 pacientes, la p.Y279C en el exón 7 en 4 y la p.R498W en el exón 13 en uno, alcanzando las 2 primeras variantes un porcentaje superior al descrito, del 90%, debido en parte a que 6 de los 10 pacientes pertenecían a 2 familias.

En 9 de los 10 casos la confirmación molecular se alcanzó mediante el análisis del gen *PTPN11* vía Sanger, mientras que en la paciente restante se hizo con panel NGS. En este caso, se había realizado secuenciación Sanger de los genes *PTPN11*, *NF1*, *SPRED1* y *PTEN*, sin identificación de variantes patogénicas. Finalmente, el panel NGS en investigación identificó la variante patogénica prevalente p.T468M en el gen *PTPN11*, obviada en el primer estudio, pero confirmada posteriormente al revisar la secuenciación Sanger.

5.2.4.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

Los principales motivos de remisión a Genética Médica fueron los rasgos dismórficos, las anomalías ectodérmicas y la talla baja, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los motivos de derivación en la serie NS en las alteraciones ectodérmicas. Las principales unidades remisoras fueron Genética Médica, Pediatría General y Dermatología, explicando la primera por el número elevado de casos

familiares. Hubo sospecha de RASopatía en el momento de su derivación a consulta especializada en el 70%, si bien, solo en el 28,6% de ellos el diagnóstico fue acertado, siendo además casos familiares referidos por Genética Médica. En el resto el diagnóstico de sospecha fue de NF1 y NS, pudiendo orientar a un menor conocimiento del fenotipo NSML entre los especialistas. En cualquier caso, cabe decir en su favor que se trata de un fenotipo evolutivo, por lo que el diagnóstico en la infancia no siempre es posible, especialmente previo a la aparición de léntigos, debido al solapamiento con NS y NFNS. La presencia de dismorfia facial sugestiva, MCL y MCH pueden contribuir a su sospecha clínica en los pacientes de menor edad (201), con apoyo actual en el diagnóstico confirmatorio molecular (209).

5.2.4.3. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, periodo neonatal y dificultades de alimentación

A nivel prenatal se identificaron anomalías en el 40%, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a lo descrito en nuestra serie NS. En uno de los casos las anomalías fueron características para RASopatía, incluyendo macrosomía y polihidramnios. En la literatura se ha reportado MCH (199), higroma quístico e hidrops fetal (200), sin descripción de dichos hallazgos en nuestra serie.

En cuanto a la vía de parto, al igual que en la serie NS, el 50% fue eutócico y el 33,3% mediante cesárea, con porcentajes poblacionales según el INE en España en 2017 del 73,5%, y 26,5% respectivamente, pudiendo apuntar a un mayor riesgo de parto distócico también en NSML.

La EG media al nacimiento se situó en 38,16 semanas, similar para ambos sexos y a la cohorte de NS. El porcentaje de prematuridad fue del 16,7%, discretamente inferior al 20,3% en la serie NS pero nuevamente superior al porcentaje poblacional del INE del 7,3%, sugiriendo mayor riesgo de prematuridad también en NSML.

Las variables antropométricas al nacimiento, incluyendo peso, talla y PC, presentaron una media dentro de la normalidad, aunque con mayor afectación de la talla. Una sola paciente presentó peso elevado (16,5%) y otro talla baja al nacimiento (25%), sin casos de micro ni macrocefalia, con porcentajes inferiores en la serie NS, del 11% y 8,5% respectivamente, si bien las cifras podrían no ser comparables dado el escaso número de registros en NSML. En la literatura se refiere que el peso al nacimiento suele ser normal, pudiendo haber macrosomía (31, 201), como en el caso de nuestra serie.

Las dificultades de alimentación estuvieron presentes en el 89% de los casos, superior al 55% reportado en la literatura (132) y al 73% de la serie NS, si bien se debieron a escaso apetito, sin RGE, alimentación por SNG ni gastrostomía, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas entidades clínicas.

5.2.4.4. Antropometría, crecimiento y desarrollo

El 50% presentó talla baja y el 12,5% bajo peso en el momento de su valoración en Genética Médica, con porcentaje similar de talla baja en la serie NS (52,9%) y algo superior para el bajo peso (20,2%). En la

Discusión

literatura se ha reportado retraso de crecimiento postnatal en el 25% de afectados por NSML, con una talla final por debajo del percentil 25 en el 85% (198), con 3 de 5 adultos con talla inferior al percentil 25 en nuestra serie (60%).

La talla media de los adultos afectados fue discretamente superior a la de la serie NS, con $P_{50\%}$ 154,25 cm vs 152 cm para las mujeres y de 178 cm en el único varón adulto afectado vs $P_{50\%}$ 166 cm en la serie NS. 1 de 5 pacientes presentó talla baja (20%), frente a la mitad de las mujeres y un tercio de los varones adultos de la serie NS, orientando a una posible menor afectación de la talla final en NSML.

En la correlación genotipo-fenotipo, la variante patogénica p.T468M se asocia menos frecuentemente con talla baja que la variante patogénica p.Y279C (26% vs 47%) (72, 202). En consonancia, en nuestra serie, 3 de los 5 afectados con talla baja presentaban la variante p.Y279C (60%) y 2 la variante p.T468M (40%).

De forma llamativa, solo uno de los casos presentó microcefalia (12,5%) frente al 40,25% en la serie NS, pudiendo constituir un rasgo distintivo entre ambas entidades clínicas.

Uno de 4 pacientes con registro presentó retraso leve en el desarrollo puberal, también reportado para NSML en la literatura (198, 202).

5.2.4.5. Rasgos dismórficos craneofaciales

De forma similar a las series NS y NFNS, los principales rasgos dismórficos en NSML fueron la desviación palpebral inferior (100%), los labios gruesos (100%) y los pabellones auriculares de implantación baja (90%). Los labios gruesos se han reportado con menor frecuencia en la literatura (50%) (202). Sin embargo, pese a ser uno de los rasgos cardinales, el hipertelorismo estuvo presente en la mitad de los casos, significativamente inferior al 81,6% en la serie NS y al 100% en la literatura (202). Dado que el hipertelorismo, aunque sin alcanzar significación estadística, fue más frecuente en el grupo de niños (60%) que en el de adultos (40%), podríamos pensar que este rasgo se hace menos evidente con la edad, pudiendo haber contribuido a su menor prevalencia global en nuestra serie el hecho de que los adultos supongan la mitad de la misma. De acuerdo con este razonamiento, en NS por ejemplo, se ha descrito un fenotipo más evidente en la primera infancia y con tendencia a hacerse más sutil con la edad, pudiendo ser difícil el diagnóstico en la edad adulta (64, 89). Sin embargo, la puntuación obtenida en Face2Gene en relación a NSML, fue más alta en los pacientes adultos que en el grupo de niños, no apoyando esta hipótesis. Además, en la literatura se describe el fenotipo del adulto clásico, con hipertelorismo, ptosis palpebral, pabellones auriculares de implantación baja, surcos nasogenianos profundos y piel con arrugas precoces, si bien es cierto que también se habla de un fenotipo extremadamente heterogéneo, incluyendo adultos con rasgos faciales leves (202). En cualquier caso, no es posible extraer conclusiones respecto al fenotipo evolutivo en nuestra serie dado el pequeño tamaño muestral. Otro de los rasgos dismórficos cardinales, la ptosis palpebral, estuvo presente en el 70% de casos, próximo al 65,2% en la serie NS, siendo en todos los casos leve y sin necesidad de tratamiento.

En la clasificación del fenotipo craneofacial en Face2Gene en relación a NS, el 60% se consideraron con rasgos típicos, porcentaje similar al obtenido en la serie NS (56,9%), orientando a fenotipos solapantes entre ambas entidades clínicas. De hecho, los experimentos enfrentando las fotografías clínicas de NSML y NS no arrojaron diferencias estadísticamente significativas, apoyando la dificultad en la distinción de ambas entidades basándose exclusivamente en el fenotipo craneofacial. En relación al fenotipo NSML, el programa los clasificó mayoritariamente como atípicos, sugiriendo una pobre identificación de esta entidad por su parte.

El 40% reunió criterios clínicos diagnósticos de Voron (Voron, Hatfield, and Kalkhoff 1976), inferior al 90% en la serie de Sarkozy y colaboradores de 2004 (209). Tal vez el menor porcentaje en nuestra serie podría explicarse porque el 50% tuvo una edad igual o inferior a 5 años, pudiendo ser difícil el diagnóstico en la primera infancia (201). Además, al haber una mayoría de casos familiares, cabe la posibilidad de una menor afectación clínica en estos, con diagnóstico exclusivamente a raíz de la detección de la enfermedad en la descendencia, con un fenotipo más llamativo.

5.2.4.6. Anomalías esqueléticas

La deformidad torácica fue la principal anomalía esquelética (77,8%), similar a la identificada en la serie NS (76,4%) y a la descrita en la literatura, presente hasta en el 75% de recién nacidos (201). Un tercio de los pacientes presentaron escoliosis, superior al 10% reportado por otros autores (205), si bien debemos tener en consideración el escaso número de registros. Se identificaron además malformaciones vertebrales en la tercera parte de afectados, con fusión vertebral lumbar y disrafismo espinal, habiéndose descrito en la literatura ausencia de costillas, fusión espinal cervical, espina bífida oculta y cúbito valgo (196, 206, 207), sin casos con limitación a la extensión de codos en nuestra serie. Se ha reportado asimismo hiperlaxitud articular (202), también presente en 3 casos en nuestra serie.

5.2.4.7. Manifestaciones ectodérmicas y linfáticas

La principal característica ectodérmica fueron las lesiones pigmentarias, presentes en la totalidad de afectados, al igual que en la serie NFNS, y en porcentaje significativamente superior al identificado en la serie NS (46,4%). El 80% presentó léntigos y el 100% MCL, en su mayoría en número igual o superior a 3. En la literatura la lentiginosis se ha reportado hasta en el 90% de los casos, con inicio en la infancia e incremento progresivo, de localización fundamentalmente en cara, cuello y parte alta del tórax, con respeto de las mucosas (203). De hecho, en nuestra serie, los léntigos estuvieron presentes en la totalidad de afectados adultos frente al 60% de menores, apoyando su carácter evolutivo. Las MCL afectan hasta el 80% de pacientes. Suelen preceder a los léntigos y estar presentes desde el primer mes de vida (201), lo que puede explicar su mayor frecuencia respecto a los léntigos en nuestra cohorte, debido a que la mitad de pacientes tuvo una edad igual o inferior a 5 años.

Discusión

Se ha descrito adicionalmente hiperelasticidad cutánea, onicodistrofia, sindactilia cutánea parcial interdigital y áreas de alopecia en cuero cabelludo (489). Acorde a lo descrito, en nuestra serie, hubo pelo fino o quebradizo en la mitad de afectados, escaso en la tercera parte, y uñas distróficas en el 20%. Cabe destacar también el escaso pelo en cejas (70%) y los surcos palmo-plantares profundos (71,4%), en porcentajes próximos a lo identificado en la serie NS (76,5% y 78,6% respectivamente).

A nivel oral se ha descrito agenesia dental, paladar ojival, lesión lítica mandibular, disrupción de la erupción dentaria, mordida asimétrica y macroglosia (403, 490-494). En nuestra serie, el 60% presentó mal implantación dentaria y hubo registro de caries dentales en 2 afectados, debiendo tener en consideración esta alta frecuencia de anomalías dentales en la planificación del seguimiento interdisciplinar de los afectados. Además, acorde a lo descrito, se registró macroglosia en 2 casos.

Cabe destacar la presencia de anomalías vasculares en una paciente portadora de la variante patogénica p.T468M, incluyendo un aneurisma carótido-oftálmico izquierdo con sangrado y crisis convulsiva secundaria, precisando embolización, así como una malformación vascular venosa en el hombro derecho con necesidad de esclerosis percutánea. No presentaba asimetría corporal ni macrocefalia y ninguno de los 3 miembros afectados de su familiar cursó con manifestaciones vasculares. En la literatura se ha descrito la presencia de una malformación cerebral arteriovenosa en un paciente con NSML (495). Además se ha reportado un paciente con Megalencefalia-Malformación capilar (MCAP, OMIM 602501), con identificación en exoma de una variante patogénica *de novo* en *PTPN11* (p.Q510R), descrita como causal para NS y NSML, junto con una variante patogénica en mosaico somático en el gen *PIK3CA*. Los datos de estudios experimentales muestran la interacción entre ambas vías y los autores plantean una hipótesis de second-hit (496). Por tanto, sería interesante testar los genes implicados en la vía PI3K-AKT en nuestra paciente.

Solo 1 paciente presentó linfedema de miembros inferiores (20%), próximo al 22,7% en la serie NS y al 27% de anomalías linfáticas reportado en la literatura (132).

5.2.4.8. Manifestaciones cardiológicas

Los defectos cardiacos estuvieron presentes en el 75% de afectados, similar a la serie NS. En la literatura se describen defectos cardiacos hasta en el 96%, similares a los detectados en NS, pero en diferente proporción (208).

La edad media al diagnóstico de la cardiopatía fue de 1,39 años, significativamente inferior a la serie NS, con edad media al diagnóstico de 2,10 años.

Las anomalías cardiacas más frecuentes fueron la EVP y la MCH, ambas presentes en el 37,5% de los pacientes con valoración cardiológica y en el 50% de aquellos con cardiopatía, con EVP en porcentaje superior (52,4%) y MCH en porcentaje inferior (24,4%) en la serie NS. En la literatura se describe EVP en NSML entre el 10% y el 20% de los casos, inferior al identificado en nuestra serie, pudiendo estar en cualquier caso influenciado por el escaso número de pacientes (208, 209).

Llama la atención el bajo porcentaje de MCH en nuestra serie, reportada en la literatura como la cardiopatía más frecuente en NSML junto con las anomalías ECG, presente hasta en el 80% de los casos con cardiopatía. Se ha descrito un componente de obstrucción al tracto de salida del VI hasta en el 40% de pacientes NSML con MCH (202, 208, 497). Pese a ello, la MCH se considera relativamente leve en esta entidad, si bien se han documentado casos de progresión rápida en la infancia en relación con la variante patogénica p.Q510E (364, 498), así como de muerte súbita de origen cardiaco (138, 207, 208, 499, 500). En nuestra serie, solo en uno de los 3 casos la MCH se consideró progresiva, si bien continuó siendo leve y permitió actitud expectante, acorde a lo descrito en general para esta entidad. La edad media al diagnóstico de la MCH, 9,17 meses, fue inferior a la edad media al diagnóstico de la cardiopatía en general (16,7 meses), apuntando al desarrollo precoz de la misma. De este modo, en la literatura, se ha descrito que el inicio de la MCH frecuentemente precede al desarrollo de los lentigos, si bien su progresión es paralela a la de la lentiginosis (207, 500). En nuestro caso, los 2 pacientes con MCH estable ya presentaban lentiginosis, mientras que el único caso en que se consideró progresiva todavía no la había desarrollado, probablemente debido a su menor edad.

Aunque de forma general la mortalidad cardiaca es baja, la asociación de MCH, particularmente si existe obstrucción biventricular, con variantes patogénicas en *PTPN11* en pacientes NSML, en edad infantil o de adulto joven, parece suponer un factor de riesgo para muerte quirúrgica o muerte súbita (138, 500). En nuestra serie, el tiempo medio de seguimiento por Cardiología en los pacientes con cardiopatía estructural fue de 10,58 años, entendiendo esta especialidad la necesidad de seguimiento por el riesgo, entre otros, de desarrollo de MCH y sus potenciales complicaciones. Nuevamente, los 2 casos de la serie sin valoración cardiológica fueron adultos, miembros de una misma familia, debiendo insistir por parte de Genética Médica en la valoración y seguimiento cardiológico de los afectados con independencia de la edad al diagnóstico de la enfermedad y el hecho de encontrarse asintomáticos.

En la correlación genotipo-fenotipo, Digilio y colaboradores reportaron 9 pacientes NSML, 3 de ellos con la variante patogénica p.Y279C y 4 con la variante patogénica p.T468M. De los 3 con la variante patogénica p.Y279C, solo uno presentó MCH con componente obstructivo (28). En la misma línea, Legius y colaboradores reportaron 3 casos con la variante patogénica p.Y279C, todos ellos con MCH no obstructiva (220). En nuestro caso, de los 3 pacientes con MCH, 2 presentaron la variante patogénica p.Y279C y uno la p.T468M. En consonancia con lo descrito en la literatura, el único paciente con forma considerada progresiva fue el portador de esta última. Pese a esta mayor asociación de la variante patogénica p.T468M con MCH, es menor el riesgo de EVP (72), ausente en el paciente de nuestra serie con MCH y variante patogénica p.T468M, aunque presente en otros 3 casos de la serie, 2 de ellos con las variantes patogénicas p.Y279C y p.R498W, pero un tercero con la variante patogénica p.T468M.

Limongelli y colaboradores reportaron 3 casos de NSML con variantes patogénicas en el exón 13 del gen *PTPN11* (2 en el codón 510 y otro en el codón 498) con una forma severa de obstrucción biventricular con inicio precoz de signos de insuficiencia cardiaca, con necesidad de miectomía en uno de ellos y muerte súbita en otro (500). En nuestro caso hubo un único paciente con la variante patogénica p.R498W en el exón

Discusión

13, sin MCH, con EVP leve, derrame pericárdico, CIA tipo cava superior con drenaje venoso pulmonar anómalo parcial asociado y dilatación de rama pulmonar izquierda que precisó intervención, siendo la información en relación a la progresión del caso reportado por Limongelli valiosa a efectos del seguimiento por Cardiología.

Entre otras anomalías cardíacas reportadas en la literatura se encuentran las anomalías de válvula mitral (42%) y las coronarias (15%) (208). Se han reportado asimismo anomalías aórticas, aneurismas apicales de VI, miocardiopatía no compactada de VI, crecimiento aislado de VI, DSA y DSV y fibroelastosis endocárdica (202, 203, 208). En nuestra serie, incluidos en el listado anterior, los defectos cardíacos distintos a la EVP y MCH registrados fueron la dilatación aórtica y el DSA. 2 de los casos cursaron con derrame pericárdico, con mayor riesgo del mismo descrito en las RASopatías, probablemente debido a anomalías linfáticas asociadas a estos síndromes (138).

Las anomalías ECG han sido reportadas hasta en el 75% de los casos, con hipertrofia ventricular izquierda o biventricular (46%), con posibilidad de asociación de ondas q (19%), QTc prolongado (42%) y anomalías de la repolarización (42%). Los trastornos de conducción están presentes en el 23% y las anomalías de onda p en el 19% (208). En nuestra serie, el porcentaje de anomalías ECG fue inferior, del 56%, destacando las anomalías de la repolarización y con trastornos de conducción cardíaca en porcentaje algo superior, afectando a un tercio de los casos.

5.2.4.9. Neurodesarrollo

El 66,67% de afectados presentó déficits en relación al desarrollo motor, del lenguaje o cognitivo, similar a lo identificado en la serie NS. Asimismo, la hipotonía y el retraso motor estuvieron presentes en porcentaje coincidente con lo descrito en dicha serie. En consonancia, se ha reportado en la literatura hipotonía de forma frecuente, pudiendo conllevar RPM (201). El retraso del lenguaje sin embargo fue algo más frecuente en NSML que en NS (50% vs 37,3%), pudiendo estar influenciado en cualquier caso por el menor tamaño muestral. Aunque estuvo presente en la totalidad de los pacientes con hipoacusia vs el 33,3% con audición conservada, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, sin poder atribuir relación de causalidad. Por el contrario, la DI se dio en un solo caso (14,3%), siendo leve y sin poder descartar la influencia de la exposición prenatal a tóxicos y la distocia familiar, frente al 31,2% en la serie NS. También las dificultades de aprendizaje, el déficit atencional y la alteración conductual fueron menos frecuentes en NSML que en NS (28,6% vs 50%, 25% vs 35% y 16,7% vs 44% respectivamente). En la literatura, la frecuencia y gravedad de la afectación cognitiva se ha reportado como similar a lo descrito para NS, con un 30% de pacientes con dificultades leves de aprendizaje, siendo la DI infrecuente y, en general, leve, acorde a lo identificado en nuestra cohorte NSML (202). La capacidad intelectual media se ha situado en 104 puntos (165), con CI de 100 puntos en el único caso de nuestra serie con registro del mismo. Otras manifestaciones neurológicas descritas por otros autores incluyen hiposmia, nistagmo, autismo, epilepsia, anomalías electroencefalográficas, malformación de Chiari tipo 1 y esquisencefalia (501-503). En nuestro

caso, un paciente presentó malformación de Chiari tipo 1 y la paciente descrita con sangrado por aneurisma carótido-oftálmico fue la única con epilepsia. No se identificó asociación estadísticamente significativa entre la afectación de las distintas áreas del neurodesarrollo y la normalidad o alteración de la neuroimagen, la presencia o ausencia de microcefalia, el antecedente de prematuridad o el nacimiento a término, ni el hecho de que la enfermedad fuese heredada o *de novo*.

5.2.4.10. Anomalías renales y genitourinarias

En nuestra serie el 40% de varones presentó criptorquidia y fimosis, frente al 69% y 33% respectivamente en la serie NS. En consonancia, entre las anomalías genitourinarias reportadas en la literatura en NSML se incluyen la criptorquidia, uni o bilateral, en la mitad de los varones afectados, con descripción frecuente de hipoplasia genital e hipospadias. La mayoría de casos de transmisión familiar lo son a través de las madres, como en nuestra serie, postulando como factor la esterilidad en varones. Las anomalías renales son poco frecuentes (201), sin ningún caso en nuestra cohorte frente al 23% en la serie NS. Se ha descrito menarquia retrasada con agenesia o hipoplasia ovárica (197, 206). En nuestro caso, como ya se ha comentado, hubo una paciente con retraso puberal leve y menarquia a los 13 años, pero sin anomalías en la exploración ginecológica y fertilidad conservada.

5.2.4.11. Anomalías oftalmológicas y audición

A nivel oftalmológico la mitad de la serie presentó defectos de refracción, similar a lo identificado en la serie NS. El estrabismo estuvo presente en el 20% de los casos, acorde a lo descrito en la literatura (210).

En relación a la audición, el 30% presentó hipoacusia de transmisión. Sin embargo, en la literatura, se describe sordera neurosensorial afectando al 15%-25% de los casos (209), sin hipoacusia neurosensorial ni mixta en nuestra cohorte. En la mayoría de casos la hipoacusia está presente al nacimiento o se desarrolla durante la infancia, pero existen casos de desarrollo en la edad adulta (202), por lo que la ausencia de la misma en nuestra serie no exime de la necesidad de seguimiento por ORL. En la correlación genotipo-fenotipo, los pacientes con la variante patogénica p.Y279C presentan mayor frecuencia de sordera que aquellos con la variante patogénica p.T468M (202). En nuestro caso, de acuerdo con esta afirmación, 2 de los 3 pacientes con hipoacusia de transmisión eran portadores de la variante patogénica p.Y279C, mientras que el tercero lo era de la p.R498W, con porcentaje de hipoacusia entre los portadores de la variante patogénica p.Y279C del 50% frente al 0% para la variante patogénica p.T468M.

5.2.4.12. Manifestaciones oncohematológicas

En nuestra serie, una sola paciente presentó cáncer de mama a los 50 años y, entre los tumores cutáneos, cabe destacar la presencia de 2 carcinomas basocelulares, uno de ellos en el mismo caso que el cáncer de mama. En pacientes NSML se han descrito leucemias y otros tipos tumorales, incluyendo LAL (211), leucemia aguda mieloblástica (212), tumor de células granulares (213), rabdomiosarcomas

Discusión

nasofaríngeo (214), melanomas (215), tumor mandibular de células gigantes (216), meduloblastoma (217), lipomatosis (218), tumores corneales (219) y neuroblastoma (178). En relación a los datos sugestivos de leucemia, hubo 2 pacientes en nuestra serie con esplenomegalia, aunque sin hepatomegalia ni trastorno hematológico, y el único paciente con trastorno hematológico presentó monocitosis y eosinofilia, sin esplenomegalia ni otras alteraciones sanguíneas. El riesgo de cáncer, al igual que en NS, parece estar discretamente incrementado, presente en torno al 1,6% de pacientes (178), sin precisar en la actualidad un programa de screening específico (226). No obstante, dicho riesgo debe ser tenido en consideración por los afectados y los facultativos implicados en su seguimiento, a efectos de una mayor sensibilización al respecto en caso de aparición de síntomas sugestivos. En los últimos años se ha descrito neuropatía crónica con hipertrofia neural y tumores paraespinales en pacientes NSML (504, 505), sin casos en nuestra cohorte con estos hallazgos, aunque sin indagación específica al respecto.

En relación a la serie NS, la facilidad para el sangrado y las infecciones recurrentes se dieron en porcentajes inferiores (33,3% vs 59,6% y 33,3% vs 56,5% respectivamente). La ausencia de referencias en relación a sendas manifestaciones en NSML en la literatura según nuestro conocimiento, hace pensar que pueda tratarse de alteraciones infrecuentes en esta entidad clínica.

5.2.5. Síndrome Legius

5.2.5.1. Descripción de la serie y base genética

Nuestra serie incluyó 10 casos con LGSS con variantes patogénicas en *SPRED1*, 9 de ellos pertenecientes a 5 familias. Considerando exclusivamente a los casos esporádicos e índice familiares, LGSS fue la entidad con mayor porcentaje de casos heredados (83,3%), nuevamente en su mayoría de origen materno, con diferencias estadísticamente significativas respecto al porcentaje de casos heredados en la serie NS (20,6%). En la literatura también se describe que la mayoría de afectados por LGSS tendrían un progenitor afecto, con un porcentaje de enfermedad *de novo* del 26% (221), superior a nuestro 16,7%.

Se identificaron un total de 6 variantes patogénicas distintas en el gen *SPRED1*, 2 de ellas no reportadas con anterioridad, siendo variantes patogénicas privadas de 2 de las familias incluidas en la serie. Como se ha descrito en los apartados previos, las variantes patogénicas en los genes causales para NS y trastornos relacionados son, casi exclusivamente, de tipo missense y algunas pequeñas deleciones in-frame o indels (63). Contrariamente a esto, como se muestra en la tabla de variantes patogénicas en el gen *SPRED1* en nuestra serie, las variantes causales en los genes *NF1* y *SPRED1* también son de tipo nonsense, frameshift, de splicing, así como deleciones de mayor tamaño, indels, con descripción incluso de deleción de exones o del gen completo (506, 507), como la que afecta a los exones 2 a 7 en nuestra cohorte.

5.2.5.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

De acuerdo con las características clínicas de la enfermedad (35, 221), el principal motivo de remisión fueron las anomalías ectodérmicas, en porcentaje significativamente superior al de la serie NS, seguidas de la presencia de un familiar afecto, dado el elevado número de casos con enfermedad heredada. Las principales unidades remisoras fueron Genética Médica, respondiendo nuevamente a la existencia de casos familiares, seguida de Neuropediatría en este caso, probablemente debido a la derivación de los pacientes con sospecha de *NF1* a dicha unidad, constituyendo este diagnóstico el de sospecha clínica en el 90% de los casos.

5.2.5.3. Hallazgos ecográficos prenatales, nacimiento, antropometría y dificultades de alimentación

A nivel prenatal se identificó macrosomía en un solo caso. Pese a la menor incidencia de anomalías ecográficas prenatales en relación a NS (25% vs 41%), no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al escaso tamaño muestral y reducido número de registros en LGSS. El nacimiento fue eutócico en el 57% y mediante cesárea en el 42,9%, con porcentajes poblacionales según el INE en España en 2017 del 73,5%, y 26,5% respectivamente, apuntando nuevamente a un posible mayor riesgo de partos distócicos también en esta entidad clínica. No hubo casos de prematuridad y la media de variables antropométricas al nacimiento se situó dentro de la normalidad, sin casos de peso bajo, elevado ni talla baja. La ausencia de nacimientos prematuros también es llamativa frente al 20,3% en NS y el 14,3% en NFNS, aunque sin alcanzar significación estadística. Además, ningún afectado presentó dificultades de alimentación frente al significativamente superior 73,4% en NS y al 35,7% en NFNS. En el intento de

Discusión

comparación de estos datos con la literatura, no hemos identificado publicaciones que hagan referencia a los mismos, deduciendo que pueda ser debido a que las anomalías prenatales, alteraciones del crecimiento y dificultades de alimentación tengan escasa prevalencia en esta entidad clínica. En cuanto a las variables antropométricas en el momento de su valoración en consulta se situaron en todos los afectados dentro de la normalidad, salvo en una paciente adulta con obesidad. Sin embargo, se ha reportado macrocefalia absoluta ($>P97$) en porcentajes muy variables en la literatura, desde el 4,2% ó 5,5% (222, 228), hasta el 40% (35). La macrocefalia relativa ($PC > 1$ DE respecto a la talla) se ha descrito en el 8%-27% de casos (221, 222), estando también presente en 2 de 8 casos en nuestra serie (25%). Asimismo se ha descrito talla baja en el 23% (222), con talla sin embargo dentro de la normalidad en todos los afectados de nuestra serie.

5.2.5.4. Rasgos dismórficos craneofaciales, manifestaciones ectodérmicas, esqueléticas y linfáticas

En la literatura se han descrito rasgos craneofaciales sugestivos de NS en el 44,5% de afectados (222), sin embargo, en nuestra serie, hubo un escaso número de registros al respecto, con un solo paciente con labios llenos, pabellones auriculares de implantación baja, baja implantación posterior del cabello y cuello corto con pterigium. En cuanto a la diferente prevalencia respecto a lo reportado con anterioridad, tal vez el escaso porcentaje de rasgos dismórficos recogido pudo deberse al hecho de que fuesen obviados por lo exploradores ante la confirmación molecular de LGSS, pudiendo ser superior en caso de evaluaciones regladas prospectivas. Aunque solo se dispuso de fotografías clínicas en 1 caso, el programa Face2Gene no reconoció específicamente el fenotipo LGSS y clasificó al paciente como atípico en relación a NS, apoyando la posibilidad de rasgos craneofaciales más sutiles en esta entidad clínica.

Entre las manifestaciones ectodérmicas cabe destacar la presencia de lesiones pigmentarias con MCL en todos los afectados y efélides en la mitad de ellos. En consonancia se describe en la literatura la presencia de MCL en la práctica totalidad de los afectados, con posibilidad de asociación con efélides en pliegues. El número de MCL se incrementa durante la infancia, similar a lo observado en la NF1 (225), encontrándose en número igual o superior a 3 en todos los pacientes de nuestra cohorte. Se han descrito lipomas (35, 222) y lesiones vasculares (221), con un solo paciente con hemangioma de tamaño no especificado en nuestra serie. La enfermedad se caracteriza por las alteraciones pigmentarias mencionadas, similares a las observadas en la NF1, con ausencia de las manifestaciones no pigmentarias, como los neurofibromas, nódulos de Lisch, gliomas de nervio óptico y la displasia ósea característica (35, 221), estando dichas manifestaciones también ausentes en los pacientes de nuestra serie. En cuanto a la reunión de criterios clínicos diagnósticos para NF1 (182, 183), todos los pacientes de nuestra serie los reunieron, la mitad de ellos por la asociación de MCL y efélides en pliegues y la otra mitad por la presencia de MCL y antecedente familiar positivo. De forma similar, en la literatura se ha descrito que entre el 50% y el 80% de pacientes con variante patogénica en *SPRED1* reúnen criterios clínicos diagnósticos de NF1, en base a la presencia de MCL con o sin efélides en pliegues o antecedentes familiares positivos (35, 221, 222, 228).

En cuanto a las anomalías esqueléticas, hubo deformidad torácica en el 12,5%, aumento de distancia intermamilar en el 66,7% y escoliosis en el 11,1%, con descripción de mayor prevalencia de deformidad torácica en la literatura, alcanzando el 26%, y similar de escoliosis (13,3%) (222). También se ha descrito a nivel esquelético, de forma ocasional, la presencia de polidactilia (221, 222), hemihiperplasia y mama supernumeraria (35). En nuestra serie no hubo casos de polidactilia ni mamilas accesorias, con un paciente con disimetría en miembros inferiores secundaria a escoliosis, aunque sin descripción de asimetría en volumen.

De forma similar a la serie NFNS, ninguno de los afectados por LGSS presentó anomalías linfáticas, frente al 22,7% en la serie NS. Tampoco en la literatura se han reportado casos de LGSS asociados a anomalías linfáticas, pudiendo ser debido a la ausencia o escasa prevalencia de las mismas en esta entidad clínica.

5.2.5.5. Manifestaciones cardiológicas

Ninguno de los casos de nuestra serie presentó anomalías cardíacas estructurales ni ECG. En la literatura se han descrito casos aislados con estenosis congénita pulmonar, prolapso de válvula mitral (221), estenosis pulmonar supraavicular y taquicardia auricular paroxística (35). Aunque aparentemente infrecuentes, al encontrarse LGSS dentro del espectro de las RASopatías, parece prudente incluir la valoración cardiológica de los afectados en las exploraciones al diagnóstico, sin registro de haberla llevado a cabo en 4 de los casos de nuestra serie, debiendo tenerlo en consideración en su seguimiento y en la valoración de futuros afectados.

5.2.5.6. Neurodesarrollo

Se identificaron déficits en relación al DPM, lenguaje y/o cognición en la mitad de los afectados, significativamente inferior al 87,5% en la serie NFNS y al 70,9% en la serie NS, aunque sin diferencia estadísticamente significativa con esta última. Hubo un solo caso con retraso del lenguaje (11,1%), con igual porcentaje reportado en la literatura (221). Las dificultades de aprendizaje estuvieron presentes en el 37,5% de casos, describiéndose en la literatura hasta en el 56% de los casos (222). El déficit atencional lo hizo en el 60%, habiéndose reportado porcentajes inferiores de déficit atencional y/o hiperactividad por otros autores, desde el 9,5% (221) hasta el 16,7% (222), pudiendo estar influenciada la mayor prevalencia en nuestra serie por el escaso número de pacientes y registros. Hubo DI en un solo caso (11%), clasificada como leve, inferior al 78,6% descrito en la serie NFNS. Asimismo, en la bibliografía se ha reportado que la afectación cognitiva en LGSS parece ser menor que en los pacientes NF1, con rendimiento inferior en los afectados por LGSS en relación con sus hermanos sanos, pero sin diferencias en el CI total, con media situada en 101,57 puntos (508). Igualmente se han reportado casos aislados con epilepsia (222, 228, 509), ausente en nuestra cohorte.

Discusión

En cuanto a la neuroimagen, se identificaron anomalías de SNC en el 66,7% de afectados, incluyendo hamartoma de hipocampo izquierdo, malformación de Chiari tipo 1, aumento del espacio subaranoideo, megacisterna magna y gliosis residual a hemorragia perinatal. En la literatura se han reportado lesiones hiperintensas en RM cerebral (UBOs) en pacientes con LGSS, similares a las descritas en el 70% de afectados de NF1 (222), describiéndose en nuestro caso exclusivamente en el paciente con hamartoma hipocampal (16,7%). Al igual que en nuestra serie, también se han reportado previamente malformación de Chiari tipo 1 y quiste aracnoideo (222).

5.2.5.7. Anomalías renales, genitourinarias y anorrectales

Solo un paciente presentó anomalías renales, consistentes en RVU grado III unilateral resuelto. Aunque aparentemente infrecuentes, se han reportado previamente nefrolitiasis y estenosis de la unión vésico-ureteral en LGSS (35). En 4 de los afectados de nuestra serie no hubo registro de realización de ecografía renal, constituyendo un punto a implementar. Ningún paciente presentó anomalías genitales, como tampoco han sido reportadas con anterioridad. Cabe destacar un caso con estenosis anal intervenida, sin casos previos recogidos en la literatura, recordando la necesidad de llevar a cabo exploración dismorfológica completa, aun en casos con sospecha de entidades clínicas dentro de las RASopatías menos frecuentemente asociadas con anomalías congénitas.

5.2.5.8. Audición y manifestaciones oftalmológicas

Dos pacientes cursaron con hipoacusia, uno de ellos de transmisión y en el segundo caso de tipo no especificado. Aunque reportada de forma infrecuente, otras series han incluido pacientes con hipoacusia de transmisión y neurosensorial (221, 222).

A nivel oftalmológico se describió miopía en el 40%, asociando uno de los pacientes ambliopía y atrofia circumpapilar unilateral. Más allá de la ausencia de nódulos de Lisch, no hemos encontrado descripción de hallazgos oftalmológicos en la revisión de la literatura, salvo la existencia de cataratas en un paciente de 60 años (35) y de estrabismo en un paciente de 15 años (222).

5.2.5.9. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes

Ningún paciente cursó con trastorno hematológico, si bien, en el 40% se recogió la presencia de facilidad para el sangrado. Se ha reportado en la literatura un caso con trombopenia neonatal transitoria (222), sin otras referencias en relación a alteraciones hematológicas ni trastornos de la coagulación.

En cuanto al riesgo de cáncer, se ha sugerido un posible aumento del riesgo de leucemia en este grupo de pacientes (223, 224) y se han reportado las siguientes tumoraciones: xantelasmas, adenoma de colon, schwannoma vestibular, tumor tenosinovial de células gigantes, tumor dermoide de ovario, cáncer de pulmón y tumor de Wilms (225). En nuestra serie no hubo casos de cáncer. En relación a la presencia de tumores, 2

pacientes presentaron quistes mamarios. En cualquier caso, el riesgo tumoral parece bajo, por lo que, en la actualidad, no se ha establecido la necesidad de un programa de screening (226).

Se describieron infecciones recurrentes sin evidencia de inmunodeficiencia en el 42,86% de los casos. En cuanto a los fenómenos de tipo autoinmune, una paciente presentó bursitis recurrente de cadera y otra tiroiditis autoinmune. En la literatura se ha recogido la presencia de hipotiroidismo congénito, asma y eccema (222), sin datos respecto a una mayor incidencia de infecciones ni mención explícita a fenómenos de tipo autoinmune.

5.2.6. Síndrome Cardiofaciocutáneo

5.2.6.1. Descripción de la serie y base genética

Se recogieron un total de 8 pacientes, con igual número de afectados de ambos sexos y enfermedad *de novo* en todos los casos, acorde a lo descrito en la literatura (510). 5 de ellos procedían del IFHU de Essen y 3 de la Sección de Genética Médica de Murcia. De estos últimos, 2 nacieron en la Región de Murcia en los años 2003 y 2004 respectivamente. Según datos poblacionales del Centro Regional de Estadística de la Región de Murcia (econet.carm.es), el número de RNV fue de 16.562 en el año 2003 y de 16.801 en el año 2004, con prevalencia media anual por tanto para la enfermedad de 1 en 16.683 RNV, muy superior a lo estimado en la literatura, con cifras de 1 de 810.000 individuos, si bien, esta se considera una prevalencia mínima por enfermedad muy probablemente infradiagnosticada (236).

A nivel molecular, 4 de los pacientes tenían variante patogénica en *BRAF* (50%), 2 en *KRAS* (25%) y 2 en *MAP2K1* (25%). En la literatura, al igual que en nuestra serie, las variantes patogénicas en *BRAF* son responsables de la mayoría de casos, alcanzando el 75%. Se trata de variantes de tipo missense y ocurren más frecuentemente en los exones 6 y 12, como en 3 de los 4 afectados de nuestra serie, con el cuarto con variante patogénica en el exón 15. Las variantes patogénicas más frecuentes son la p.Q257R en el exón 6, p.E501K en el exón 12 y p.G469E en el exón 11 (32, 33). En la correlación genotipo-fenotipo, los pacientes con la variante patogénica prevalente p.Q257R en *BRAF* tienen características fenotípicas en común, incluyendo rasgos dismórficos faciales, defectos cardiacos, talla baja, fallo de medro, anomalías de SNC, musculoesqueléticas y oculares, con DI aparentemente más leve (32, 33, 375), si bien, de las variantes patogénicas frecuentes mencionadas, solo uno de los pacientes de nuestra serie fue portador de la c.1501G>A, p.E501K. Las variantes patogénicas en los genes *MAP2K1* y *MAP2K2* explican en torno al 25% de los casos, suponiendo dicho porcentaje las variantes en nuestra serie en el primero de estos genes. La variante patogénica de tipo missense p.Y130C es la más frecuente en *MAP2K1*, sin pacientes con la misma en nuestra cohorte. Las variantes patogénicas en *KRAS* se identifican en menos del 2% al 3% de pacientes CFC, alcanzando el 25% en nuestro caso, pudiendo estar influenciado por el escaso número de pacientes (249).

5.2.6.2. Datos referentes a la remisión a Genética Médica

La edad media de remisión a Genética Médica se situó en 3,7 años, inferior a las series NS, NFNS, NSML y LGSS, muy probablemente debido a la mayor gravedad de la afectación clínica en los casos de CFC. De hecho, los principales motivos de derivación fueron los rasgos dismórficos y la alteración del neurodesarrollo, con Pediatría General como la especialidad remitora mayoritaria seguida de Neuropediatría. Sin embargo, llama la atención que solo en el 40% se había establecido la sospecha de RASopatía con diagnóstico presuntivo de CFC, apuntando probablemente al mayor desconocimiento de esta entidad.

5.2.6.3. Hallazgos ecográficos prenatales, periodo neonatal, crecimiento y dificultades de alimentación

Hubo hallazgos ecográficos anormales en el 67% de los casos, con polihidramnios en la mitad de ellos, anomalías linfáticas en un tercio y macrosomía en la cuarta parte. Del mismo modo, en la literatura se describen anomalías ecográficas a nivel prenatal hasta en el 81%, con macrocefalia (72%), polihidramnios (77%), aumento de TN (13%), anomalías linfáticas (22%), acortamiento femoral (38%), anomalías renales (55%) y defectos cardiacos (11%) entre otros (98, 233, 234).

La tasa de prematuridad fue del 37,5%, superior a las series NS, NFNS y NSML, así como al porcentaje en población española del 7,3%, habiéndose reportado en la literatura un porcentaje de prematuridad de hasta el 49% (233). En la correlación genotipo-fenotipo, parece existir un mayor riesgo de prematuridad entre los pacientes con variantes patogénicas en *MAP2K* (52%) que en aquellos con variantes patogénicas en *BRAF* (43%), aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (242), si bien en nuestra serie la prematuridad fue del 50% para ambos genes.

En cuanto a la somatometría al nacimiento, el peso se situó por encima del percentil 50 en el 85,7%, con un caso de peso elevado y otro de talla baja (14,3% respectivamente). Evolutivamente, en la antropometría en el momento de su valoración en Genética Médica, la talla baja y el bajo peso alcanzaron a la mitad de afectados, con microcefalia en la cuarta parte, macrocefalia real (>2 DE) en el 12,5% y relativa (>1 DE superior a la talla) en el 62,5%. Al igual que en nuestra serie, se describe en la literatura peso al nacimiento superior al percentil 50 en la mayoría de afectados. Evolutivamente, la talla baja se reporta hasta en el 70% de casos, ligeramente superior a lo identificado en nuestra cohorte, con posibilidad de déficit de GH, resistencia a la GH y déficit de IGF-1, con retraso de la edad ósea y descripción mayoritaria de retraso puberal, con algunos casos de pubertad precoz. En nuestra serie, solo en un caso se llevó a cabo determinación de GH con resultado normal, sin tratamiento con GH en ningún caso, con registro de desarrollo puberal en una sola paciente situado dentro de la normalidad. Se describe asimismo macrocefalia real, al igual que en nuestra cohorte, en el 12%, y relativa en porcentaje inferior a nuestra serie, del 52% (233, 237, 238).

En cuanto a las dificultades de alimentación, estuvieron presentes en el 85,7%, con RGE en dos tercios y necesidad de gastrostomía en un tercio de los afectados. Pese a tratarse de un porcentaje superior al de la serie NS (73,4%), no hubo diferencias estadísticamente significativas. En la bibliografía se describe fallo de medro con dificultades de alimentación marcadas hasta en el 60% de afectados, con RGE (55%), dificultades de succión y deglución (64%) y aversión a las texturas, siendo necesaria la alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía hasta en el 50% de casos (233, 235, 236). En la correlación genotipo-fenotipo, variantes patogénicas en *BRAF* se asocian más frecuentemente con dificultades marcadas de alimentación (17, 242). Si bien en nuestra serie todos los pacientes con variantes patogénicas en *BRAF* presentaron dichas dificultades, también lo hicieron los 2 con variantes patogénicas en *KRAS* y uno de 2 con variante patogénica en *MAP2K1*, sin poder establecer por nuestra parte correlación entre dicho problema y el gen mutado. El

Discusión

estreñimiento está presente hasta en el 70% de los casos, en su mayoría debido a dismotilidad intestinal, si bien se han descrito casos de malrotación, megacolon, estenosis anal y atrofia intestinal (233, 235, 511), debiendo ser un dato a recoger en la valoración de futuros afectados en nuestra sección, no incluido en la actual revisión retrospectiva. Se han reportado hepatomegalia, esplenomegalia, hígado graso, hernias inguinales y umbilicales (233, 239). En consonancia, hubo hernias en la totalidad de los pacientes con registro en nuestra serie, así como hepatomegalia y esplenomegalia en la cuarta parte de los afectados.

5.2.6.4. Rasgos dismórficos

Los principales rasgos dismórficos craneofaciales fueron el hipertelorismo, proptosis, epicantus, ptosis palpebral, pabellones auriculares de implantación baja y baja implantación posterior del cabello, presentes en la totalidad de los afectados. La desviación palpebral y las narinas antevertidas estuvieron presentes en el 85,7%, los labios gruesos en el 75% y la macrostomía en el 66,7%. Estas características se corresponden con el fenotipo clásico para CFC descrito en la literatura, con macrocefalia o macrocefalia relativa, frente alta con estrechamiento bitemporal y rasgos faciales toscos con aplanamiento supraciliar, hipertelorismo, ptosis palpebral, desviación palpebral inferior, epicantus, nariz corta con base nasal ancha, narinas antevertidas y punta nasal bulbosa, boca amplia con filtrum profundo y forma de arco de Cupido en el labio superior. Los pabellones auriculares son de implantación baja y con angulación posterior (239). El programa de reconocimiento facial Face2Gene clasificó los casos como sugestivos para CFC y en su mayoría como típicos en relación a NS, apoyando el solapamiento fenotípico entre ambas entidades. Aunque en la literatura se ha descrito que, en general, los pacientes con variantes patogénicas en *MAP2K* presentan un fenotipo más leve que aquellos con variantes patogénicas en *BRAF* (17), los porcentajes para los principales rasgos dismórficos en nuestra serie fueron similares entre ambos grupos lo que, sumado al escaso número de pacientes y registros, no permitió corroborar dicha correlación.

5.2.6.5. Anomalías esqueléticas

El cuello corto, la deformidad torácica, el aumento de distancia intermamilar y la escoliosis estuvieron presentes en la totalidad de afectados con registro al respecto. Del mismo modo, a nivel ortopédico, se describe en la literatura escoliosis (33%), cifosis (23%), pectus excavatum o carinatum (63%), hiperlaxitud articular (63%), contracturas articulares (19%) y pies planos (62%) entre otras (104, 233), si bien su incidencia en nuestra serie fue superior, probablemente debido al escaso número de casos. Se ha descrito asimismo superposición de dedos de pies, clinodactilia, sindactilia, manos o pies anchos, primer dedo de manos o pies ancho y fontanela anterior amplia (233). Asimismo se recogió en nuestra serie la presencia de un caso con clinodactilia y otro con braquidactilia, deformidad en pies e hiperlaxitud articular. En la correlación genotipo-fenotipo, sin alcanzar significación estadística, se ha descrito un mayor porcentaje de deformidad torácica en los pacientes con variantes patogénicas en *MAP2K* (63%) frente a aquellos con

variantes patogénicas en *BRAF* (44%) (242), con afectación en nuestra serie por igual de la totalidad de pacientes con registro en ambos grupos.

5.2.6.6. Manifestaciones ectodérmicas

Las manifestaciones ectodérmicas más frecuentes fueron el pelo oscuro (100%), rizado (85,7%) y grueso (75%), escaso en cejas (87,5%), las lesiones hiperqueratósicas con queratosis pilar y facial (100%), la xerosis cutánea (100%) y los surcos palmo-plantares profundos (100%). La mitad de los afectados presentaron hiperqueratosis palmo-plantar. Las lesiones pigmentarias estuvieron presentes en el 66,7% y solo hubo un caso con hiperpigmentación difusa. El 66,7% presentó uñas distróficas. De hecho, las características dermatológicas son clave en el diagnóstico y diferenciación del síndrome CFC de otras RASopatías (240) y, aunque la gravedad y el tipo de afectación ectodérmica es variable entre los afectados, está presente en todos ellos (239). Al igual que en nuestra serie, se describe pelo escaso o ausente en cejas (73%) y pelo rizado u ondulado (69%). Asimismo asocian queratosis pilar (82%), uleritema ofriógenes (44%), hiperqueratosis palmo-plantar (27%) y múltiples nevus (29%) (241). Los pacientes presentan intolerancia al calor con sudoración excesiva y olor corporal por la asociación con hiperqueratosis, si bien este dato no estuvo recogido en nuestra cohorte. También al igual que en nuestra serie, otras manifestaciones dermatológicas reportadas incluyen xerosis cutánea, eccema, uñas distróficas, hiperpigmentación cutánea, surcos en los lóbulos auriculares, acantosis nigricans, mamilas hiperplásicas y surcos en los pulpejos de los dedos. Los papilomas nasales y perianales típicos de CS son infrecuentes en CFC, sin registro de hecho de ninguna tumoración cutánea en nuestra serie. Llama la atención la presencia de hemangiomas en la totalidad de pacientes con registro, habiéndose reportado en la literatura en el 25% de los casos (512-514). A nivel oral, el paladar puede ser ojival con úvula corta, ancha o bífida. Se describe maloclusión dentaria con mordida abierta o cruzada y caries dentales. Los pacientes pueden mantener la boca entreabierta con interposición lingual y presentar bruxismo. La hipodoncia, hiperplasia gingival o presencia de dientes supernumerarios es poco frecuente (233, 403, 515). En nuestro caso, se registró mal implantación dentaria y presencia de caries dentales en 2 pacientes distintos, si bien el resto de características orales descritas no se recogieron de forma sistemática, siendo un punto a mejorar en la evaluación prospectiva de futuros casos.

El escaso tamaño muestral permitió la descripción de las manifestaciones ectodérmicas en función del gen mutado en CFC, si bien, no fue posible establecer asociaciones estadísticamente significativas. En la literatura se describe que los pacientes con variantes patogénicas en los genes *MAP2K* presentan con mayor frecuencia queratosis pilar y aparición progresiva de nevus que aquellos con variantes patogénicas en *BRAF*, sin registros en nuestra serie que permitan testar esta afirmación (512). En cualquier caso, en estudios recientes no se ha reportado correlación significativa genotipo-fenotipo en relación a las características ectodérmicas (241).

5.2.6.7. Anomalías linfáticas

Se describió linfedema de miembro inferior y ascitis en un solo caso en nuestra serie por variante patogénica en *KRAS*. En consonancia, en la bibliografía se describe que el linfedema aparece de forma ocasional, suele afectar a miembros inferiores y puede ser progresivo (239). En cualquier caso, la displasia linfática ha sido reportada en el periodo neonatal afectando a entre el 20% y el 55% de casos (98). Se ha descrito asimismo afectación genital, celulitis, quilotórax, enteropatía pierde-proteínas y diarrea secundaria a la linfangiectasia intestinal (109). El escaso número de pacientes junto con la falta de registros respecto a la presencia de anomalías linfáticas ha podido contribuir a la menor prevalencia de las mismas en nuestra cohorte, constituyendo igualmente un punto de mejora en la evaluación y seguimiento de los afectados por nuestra parte.

5.2.6.8. Manifestaciones cardiológicas

El 87,5% de los afectados presentó anomalías cardíacas, siendo las más frecuentes la EVP (75%), la MCH (62,5%), los DSA y las anomalías de válvula mitral (37,5% respectivamente). En la literatura, las anomalías cardíacas se han reportado en un porcentaje ligeramente inferior, estando presentes en torno al 75% de afectados. En aproximadamente el 45% de los casos se detecta EVP, aislada, o asociada a otros defectos cardíacos como CIA o MCH en torno al 20% de los casos, con porcentaje superior de EVP en nuestra serie como se ha expuesto, asociada acorde a lo descrito a CIA y/o MCH, aunque en porcentaje superior a lo reportado en la bibliografía, del 83,3%. En relación a la correlación genotipo-fenotipo, la EVP está presente en el 50% de los afectados CFC por variantes patogénicas en el gen *BRAF*, frente a un 37% con variantes patogénicas en los genes *MAP2K*. En consonancia con esta afirmación, en nuestra serie, el porcentaje de EVP fue superior en los pacientes con variantes patogénicas en *BRAF* (75%) que en aquellos con variantes patogénicas en *MAP2K1* (50%). Continuando con la correlación genotipo-fenotipo, aunque sin alcanzar significación estadística, variantes patogénicas en *MAP2K* parecen asociarse con una menor frecuencia de defectos cardíacos, aunque con mayor riesgo de DSV. Por su parte, variantes patogénicas en *BRAF* se asociarían más frecuentemente con MCH y DSA (17, 242). En relación a esta aseveración en nuestra cohorte, el porcentaje de defectos cardíacos fue, de hecho, superior en los pacientes con variantes patogénicas en *MAP2K1* (100%) que en *BRAF* (75%) y la incidencia de MCH fue igual para ambos genes, del 50%, no pudiendo corroborarla. Por el contrario, los DSA sí se dieron con mayor frecuencia en los pacientes con variantes patogénicas en *BRAF* (50%) que en aquellos con variantes patogénicas en *MAP2K1* (0%). En la literatura los DSA se detectan en torno al 23% y la MCH en el 40% de los casos, también con prevalencia superior en nuestra serie (239). La MCH en CFC suele aparecer en la infancia con gravedad clínica variable, en algunos casos con progresión rápida con fallecimiento o necesidad de trasplante cardíaco (516). De acuerdo con esta observación, en nuestra serie, un paciente con variante patogénica en *KRAS* con EVP, MCH con tratamiento farmacológico, anomalía de válvula mitral y derrame pericárdico, falleció a los 9 años por obstrucción del tracto de salida del VI e IM graves. Se describen asimismo DSV entre el 11% y el

22% y otros menos comunes como displasia valvular mitral, coartación aórtica y estenosis subaórtica entre otros (233, 239, 242), sin casos de CIV en nuestra serie, aunque en consonancia con anomalías de válvula mitral y aórtica y dilatación aórtica. En relación al abordaje terapéutico, si bien los registros sobre el mismo fueron escasos, ningún paciente precisó intervención quirúrgica. En consonancia, en la literatura se ha reportado que los pacientes CFC presentan menor riesgo de precisar intervención quirúrgica, con asociación negativa entre variantes patogénicas en *BRAF* y riesgo de cirugía (138).

En relación a las anomalías ECG, solo se dieron en un afectado en nuestra serie, traduciendo hipertrofia ventricular izquierda y crecimiento biauricular. También en la bibliografía las arritmias parecen poco frecuentes en CFC, habiéndose descrito taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, bloqueo AV y Wolf-Parkinson-White (233, 242), siendo mandatorio por tanto incluir el ECG en el seguimiento de los afectados.

5.2.6.9. Neurodesarrollo

En relación a las manifestaciones neurológicas, todos los afectados cursaron con hipotonía, retraso motor, del lenguaje, dificultades de aprendizaje, alteración conductual y DI, al igual que se refiere en la literatura. La motricidad gruesa tiende a estar más afectada que la fina en los primeros años, probablemente influenciada por la hipotonía (375), con retraso en los hitos motores en todos los casos en nuestra serie. De los 3 pacientes con edad para la deambulación y registro al respecto, solo una la consiguió a los 2 años y 2 meses, mientras que los 2 restantes (66,7%) no la alcanzaron debido a su encefalopatía. En la bibliografía, la edad media para la deambulación autónoma se sitúa en torno a los 3 años, con un 18% de afectados sin deambulación (Yoon et al. 2007), siendo muy superior el porcentaje en nuestra serie, probablemente debido al escaso número de casos con edad para la deambulación y de registros respecto a este ítem. En relación al retraso del lenguaje, este se consideró como simple o inferior al esperado para su edad en 71,43%, mientras que estuvo ausente en el 28,6%. De acuerdo con nuestros hallazgos, la edad media para la emisión de la primera palabra se encuentra alrededor de los 2 años, con un 9% a 31% de pacientes sin lenguaje verbal (Pierpont, Pierpont, et al. 2010, Yoon et al. 2007). Al igual que en nuestra serie, la DI está presente en el 90% al 100% de pacientes (246, 517). En cuanto a las dificultades de aprendizaje, la mitad de los afectados precisó adaptación curricular significativa y la otra mitad Educación Especial, describiéndose en la literatura necesidad de Educación Especial en la práctica totalidad de los afectados (Pierpont, Pierpont, et al. 2010). En cuanto a la conducta, se evidenció en los afectados de nuestra serie tendencia a autolesionarse de forma repetitiva, carácter obstinado, retraído y dificultad en las relaciones sociales, habiéndose reportado asimismo por otros autores irritabilidad, déficit atencional, dificultades sociales, conducta obstinada, obsesiva, agresiva o repetitiva, rasgos de TEA y trastornos del sueño (233, 244, 245). En nuestra serie hubo crisis convulsivas en el 60% de afectados, describiéndose epilepsia entre el 40% y el 50% de casos (233, 246). Se ha reportado neuropatía (518, 519), debilidad muscular periféricas (520) y encefalopatía aguda (521, 522), sin haber realizado registro de estas manifestaciones en nuestra serie, debiendo tenerlas en consideración en el seguimiento y evaluación prospectiva de futuros casos.

Discusión

En relación a la correlación genotipo-fenotipo, aunque sin alcanzar significación estadística, variantes patogénicas en *MAP2K* parecen asociarse con retraso motor más leve y variantes patogénicas en *BRAF* se asociarían más frecuentemente con DI moderada a grave (17, 242), mientras que, en general, los pacientes con variantes patogénicas en *KRAS* presentarían DI leve a moderada (9, 32, 73). En nuestra serie el retraso motor estuvo presente en la totalidad de afectados, sin registro respecto a la edad de consecución de los hitos motores en los afectados con variantes patogénicas en *BRAF*, por lo que no fue posible establecer una comparación respecto a la gravedad de la afectación motora entre los pacientes con variantes patogénicas en ambos genes. En cuanto a la DI, también estuvo presente en todos los casos. En relación a su gravedad, no estuvo especificada en los casos por variante patogénica en *BRAF*, por lo que no podemos aseverar que fuese de mayor gravedad que en los pacientes con variantes patogénicas en los otros genes. De hecho, sí se clasificó como grave en uno de los casos con variante patogénica en *MAP2K1* y en otro de los casos con variante patogénica en *KRAS*, sin poder por tanto corroborar lo reportado en la literatura.

En relación a las anomalías en la neuroimagen, estuvieron presentes en el 87,5% de los casos, acorde al 85% reportado en la literatura (247), incluyendo quistes coroideos (50%), hipoplasia de cuerpo caloso (37,5%), atrofia cortical (37,5%), anomalías de la sulcación consistentes en paquigiria (25%), hidrocefalia y anomalías de sustancia blanca por retraso en la mielinización (12,5% respectivamente). Del mismo modo, otros autores han reportado ventriculomegalia (44%), hidrocefalia (25%), espacios de Virchow-Robin prominentes (19%) y mielinización anormal (12,5%). Otros hallazgos menos frecuentes son la malformación de Chiari tipo 1 (6%), quistes aracnoideos (3%), heterotopia subependimaria (6%), anomalías de cuerpo caloso y calcificaciones cerebelosas (235, 246, 247). Como se ha comentado previamente, los casos en nuestra cohorte son insuficientes para establecer una correlación entre los hallazgos de la neuroimagen o la gravedad de la afectación neurológica y el gen mutado, si bien, tampoco ha sido establecida por otros autores (246).

5.2.6.10. Anomalías renales y genitourinarias

Uno de 3 pacientes con registro (33,3%) presentó una anomalía renal consistente en un quiste renal simple en polo superior de riñón izquierdo. Las anomalías renales y/o genitourinarias están presentes entre el 20% y el 50% de pacientes, describiéndose quistes renales, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, doble sistema, aumento del tamaño renal, reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, ureterohidronefrosis y enuresis nocturna (233, 242, 243), por lo que no se justifica el escaso número de registros de ecografía renal en nuestra serie, estando indicada al diagnóstico de la enfermedad (237), constituyendo un punto a mejorar en la atención a los afectados. La criptorquidia estuvo presente en la totalidad de los varones con registro en nuestra serie, describiéndose en la literatura en porcentaje inferior, afectando al 38% (233, 242). En la correlación genotipo-fenotipo, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas, la criptorquidia se ha descrito con mayor frecuencia entre los afectados con variantes patogénicas en *MAP2K* (66%) que en aquellos con variantes patogénicas en *BRAF* (30%), al igual que las anomalías renales, presentes en porcentaje del 33% vs

17% respectivamente (242). En nuestra serie, sin embargo, el porcentaje de criptorquidia fue del 100% en los afectados con variantes patogénicas en sendos genes, mientras que no hubo registro para la existencia de anomalías renales en el grupo con variantes patogénicas en *BRAF* y no hubo ningún afectado con las mismas con variantes patogénicas en *MAP2K1*. Adicionalmente, entre las anomalías genitales, el varón con variante patogénica en *KRAS* presentó escroto hipoplásico y aumento del tamaño prostático, sin publicaciones a la fecha con hiperplasia o cáncer de próstata en pacientes con RASopatías.

5.2.6.11. Audición y anomalías oftalmológicas

En 2 de 3 pacientes con registro (66,7%) se describió hipoacusia de transmisión y mixta. Estos hallazgos están en consonancia con lo reportado en la literatura, describiéndose a nivel auditivo estrechez del conducto y exceso de cerumen, con un 55% de pacientes con otitis media crónica con necesidad de drenajes transtimpánicos con frecuencia. Adicionalmente se ha reportado laringomalacia, traqueomalacia y estrechez de paso nasal (233), sin registro respecto a estos ítems en nuestra cohorte.

Se dieron anomalías oculares en el 87,5% de la serie, con defectos de refracción en el 12,5%, estrabismo y nistagmo en el 50% respectivamente y lesiones de nervio óptico en el 25%. En la literatura los defectos de refracción visual han sido reportados en porcentaje superior (71%), al igual que el estrabismo (64%-80%) y la hipoplasia de nervios ópticos (42%), con porcentaje similar de nistagmo (50%). Entre otros hallazgos menos frecuentes se incluyen la uveítis anterior, cataratas, apraxia oculomotora, escleras azuladas y exoftalmos (233, 246), no registrados en nuestra cohorte. Dada la menor incidencia para algunas de las anomalías oftalmológicas en nuestra serie, sería importante garantizar que, más allá de la exploración oftalmológica al diagnóstico, y con independencia de un resultado normal, los afectados tuviesen seguimiento programado cada 6-12 meses según las recomendaciones para la enfermedad (237).

5.2.6.12. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes

En relación a la facilidad para el sangrado, esta estuvo presente en uno de 2 casos con registro. El sangrado no parece ser un problema reseñable en los afectados por CFC. Se ha descrito un recién nacido con trombopenia transitoria, un paciente con epistaxis recurrente (239) y otro con enfermedad de von Willebrand (233). En cualquier caso, se recomienda indagar en la existencia de sangrado, realizando hemograma con conteo de plaquetas, función plaquetaria y estudio de factor de von Willebrand, así como llevar a cabo estos estudios antes de una cirugía en caso de que no hayan sido realizados con anterioridad (237).

En nuestra serie no hubo ningún diagnóstico de cáncer en los pacientes CFC. En 2011, Kratz y colaboradores, en una revisión de la literatura, identificaron 8 casos de cáncer en 226 pacientes CFC (3,5%) (178). Sin embargo, este mismo grupo no identificó ningún caso en una serie de 53 afectados en 2015 (523). Las neoplasias descritas en CFC incluyen LAL, linfoma no Hodgkin, linfoma de células B grandes, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, meningioma parasagital y tumor de células gigantes (178, 242, 248).

Discusión

Pese a un posible discreto mayor riesgo de cáncer en este grupo de pacientes, dado que parece situarse por debajo del 5%, no existe recomendación actual de screening tumoral (226).

En cuanto a la presencia de infecciones recurrentes, se identificaron en uno de 2 pacientes con registro, sin inmunodeficiencia confirmada. Los afectados por CFC pueden presentar atragantamientos, neumonías aspirativas y respiración ruidosa de forma crónica, como consecuencia de las dificultades de alimentación (237). A nivel infeccioso, se describen infecciones respiratorias frecuentes, sinusitis e infecciones cutáneas por hongos (233), por lo que, a la vista del escaso número de registros al respecto en nuestra serie, este aspecto será susceptible de indagación en futuras evaluaciones clínicas de los afectados.

En relación a los fenómenos de tipo autoinmune, se han descrito algunos casos de hipotiroidismo (233), ausente en nuestra serie, aunque igualmente con escasos registros.

5.2.7. Síndrome Costello

5.2.7.1. Descripción de la serie y base genética

El CS constituyó la serie con menor número de pacientes, 2, en consonancia con la baja prevalencia descrita para esta enfermedad (236, 268).

El P_{50%} para la edad de los progenitores fue de 35 años para las madres y, más avanzada, de 38,5 años para los padres, habiéndose reportado que las variantes patogénicas causales acontecen de forma mayoritaria, aunque no exclusiva, en el alelo paterno (524), con relación con edad paterna avanzada (254, 525).

En ambos casos se identificó la variante patogénica p.G12S en el exón 2 del gen *HRAS*, *de novo*. La mayoría de variantes patogénicas descritas afectan a los codones 12 y 13, con la variante p.G12S en el exón 2, responsable de la enfermedad en nuestras pacientes, en el 80% de los casos con confirmación molecular, seguida en frecuencia por las variantes patogénicas p.G12A y p.G13C (275-277). Y es que, a diferencia de la heterogeneidad genética en otras RASopatías, *HRAS* es el único gen causal para CS (34, 526), aceptándose actualmente que la denominación CS debe reservarse exclusivamente para los pacientes con variantes patogénicas en *HRAS*, debido a su perfil de riesgo específico (526). En el caso de nuestras pacientes fueron remitidas desde Neuropediatría con diagnóstico clínico de sospecha de CS y desde Pediatría General como posible NS respectivamente. De hecho, en relación al diagnóstico diferencial para esta entidad clínica, las primeras series contemplaban un 10%-15% de pacientes con fenotipo CS sin variante patogénica en *HRAS*, confirmándose posteriormente el diagnóstico de CFC (240, 527) o NS por variante patogénica en *KRAS* (528).

5.2.7.2. Hallazgos ecográficos prenatales, periodo neonatal, dificultades de alimentación y crecimiento

A nivel prenatal se detectó polihidramnios aparentemente aislado en ambos casos, reportándose en la literatura una amplia variedad de hallazgos patológicos fetales, incluyendo aumento de TN, ascitis, hidrops, polihidramnios, macrosomía, macrocefalia, desviación cubital de manos, artrogriposis secundaria a afectación neuromuscular, acortamiento de huesos largos, ventriculomegalia, arritmias, cardiopatía incluyendo MCH, cámara gástrica pequeña o ausente, anomalías renales y prematuridad (98, 254-258). En relación a esta última, solo una de las pacientes presentó nacimiento pretérmino, en semana 35, mientras que la paciente nacida a término, en semana 37, precisó ingreso por distrés respiratorio. De hecho, las complicaciones pulmonares afectan al 78% de neonatos, siendo la más frecuente el distrés respiratorio (529). Además, en la correlación genotipo-fenotipo, la variante patogénica p.G12S, presente en nuestras pacientes, se asocia con mayor frecuencia con distrés transitorio y otras manifestaciones respiratorias (529). En cuanto a la somatometría al nacimiento, el peso se situó en 2,49 DE (>P99) y 1,26 DE (P90) respectivamente, con PC registrado en uno de los casos situado en 1,5 DE (P93). En ambas pacientes se describieron dificultades de alimentación, con necesidad de gastrostomía recogida en una de ellas. De forma congruente, se ha descrito en la literatura que los afectados suelen presentar peso elevado al nacimiento, como resultado del

Discusión

edema, y PC superiores al percentil 50, sin verdadera macrosomía, con dificultades graves de alimentación, pérdida de peso debido a la resolución del edema y evolución a retraso de crecimiento postnatal (259). La mayoría precisa alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía durante los primeros años, con inicio de la ingesta oral entre los 2 y los 4 años, coincidiendo con frecuencia con el inicio del lenguaje verbal, con consecución algo más tardía en la paciente de nuestra cohorte, a los 5 años. En cuanto a la somatometría en el momento de su valoración en consulta, las 2 pacientes de nuestra serie presentaron talla baja, situada en -4.06 DE en la de mayor edad (8 años) y -2,72 DE en la menor (8 meses). En esta entidad, la talla baja es constante, siendo común el retraso en la edad ósea (259, 530) con déficit total o parcial de GH (275, 531), situándose la talla adulta entre 135 y 150 cm (532). En la adolescencia se describe retraso puberal, con escasos reportes de pubertad precoz (238), con retraso puberal leve y menarquia a los 15 años en la paciente de mayor edad de nuestra serie.

5.2.7.3. Rasgos dismórficos craneofaciales y manifestaciones ectodérmicas, esqueléticas y linfáticas

Se dispuso de fotografías clínicas en la paciente de mayor edad, siendo clasificada por el programa Face2Gene como sugestiva o con compatibilidad media en relación al fenotipo CS. En cualquier caso, en ambas pacientes se identificaron rasgos clásicos de la enfermedad, con hipertelorismo, desviación palpebral inferior, narinas antevertidas, labios gruesos y cuello corto. En la bibliografía, el fenotipo característico para CS incluye frente alta, pelo fino y rizado, macrocefalia relativa, rasgos toscos con puente nasal aplanado, pliegues epicánticos, pestañas largas, punta nasal bulbosa, labios gruesos, macrostomía, macroglosia, pabellones auriculares de implantación baja con lóbulos gruesos, desviación cubital de muñecas y dedos de manos, piel redundante con surcos palmares y plantares profundos, hiperpigmentación cutánea, criptorquidia en los varones, voz ronca y carácter amigable, tratándose de un fenotipo evolutivo, con modificaciones dependientes de la edad (Gripp and Lin 2012). A nivel cutáneo, los papilomas característicos están presentes hasta en el 72% de los afectados, con aparición descrita desde la infancia hasta los 22 años. La localización es predominantemente nasal, si bien pueden presentarse en otra localización corporal. Se describe igualmente queratodermia palmoplantar (76%), acantosis nigricans (37%), queratosis pilaris (33%), piel redundante con surcos palmo-plantares profundos (31%) y escaso pelo en cejas (9%) (264). Otras manifestaciones incluyen cutis laxa, prurito e hiperhidrosis (514). De forma congruente con lo descrito en la literatura, a nivel ectodérmico, ambas pacientes presentaron pelo rizado y fino, escaso pelo en cejas y surcos palmo-plantares profundos, con lesiones hiperqueratóticas consistentes en queratosis facial y pilar y papilomas faciales registrados en la paciente de mayor edad. A nivel oral, esta misma paciente presentó paladar ojival y caries, reportándose en la bibliografía asimismo paladar ojival, maloclusión dentaria, mordida asimétrica, úvula bífida, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria e hipomineralización con adelgazamiento del esmalte (Cao et al. 2017, Goodwin, Oberoi, et al. 2014, Goodwin, Tidyman, et al. 2014).

En cuanto a las manifestaciones musculo-esqueléticas, se identificaron en la afectada de mayor edad deformidad torácica con tórax corto, ancho y con pectus carinatum, escoliosis, acortamiento de

isquiotibiales, deformidad en rodillas, pie en mecedora e hiperlaxitud articular. Estos hallazgos se encuentran en consonancia con lo reportado por otros autores, destacando la hipotonía e hiperlaxitud articular, desviación cubital de manos y dedos, displasia de caderas, engrosamiento progresivo del tendón de Aquiles, pie talo, cifoescoliosis, asimetría torácica, pectus carinatum o excavatum (259, 265). En cuanto a las manifestaciones esqueléticas y calidad de vida en la edad adulta, los afectados presentan osteopenia u osteoporosis, dolor óseo, fracturas vertebrales y pérdida de talla (533-535). La displasia de caderas ocasiona dolor y dificultad para la deambulaci3n. La peor calidad de vida se asocia con los factores: sexo masculino, relaciones limitadas m3s all3 del c3rculo inmediato de amistades y familia, la falta de independencia y la existencia de complicaciones m3dicas mayores (536). El dolor cr3nico es referido por el 82% de afectados (349). Aunque en la actualidad no mantiene seguimiento en nuestra secci3n, la paciente de mayor edad tiene 18 a1os, siendo conveniente en vista de estos datos llevar a cabo una reevaluaci3n cl3nica con especial atenci3n a estos aspectos no contemplados en la revisi3n retrospectiva.

En relaci3n a las anomal3as linf3ticas, hubo registro de linfedema presente en periodo neonatal y persistente en una de las afectadas, describi3ndose en la literatura displasia linf3tica neonatal hasta en la mitad de los casos (98).

5.2.7.4. Manifestaciones cardiol3gicas

En relaci3n a los defectos cardiacos, la afectada de menor edad present3 normalidad cardiol3gica a los 10 meses de vida, mientras que la mayor curs3 con MCH severa con obstrucci3n progresiva del tracto de salida de VI, junto con v3lvula a3rtica y tric3spide engrosada, e insuficiencia a3rtica. A nivel ECG curs3 con alteraciones que traduc3an la hipertrofia ventricular izquierda y anomal3as de la repolarizaci3n. En 2011, Lin y colaboradores estudiaron 146 pacientes CS con confirmaci3n molecular identificando alg3n tipo de anomal3a cardiovascular en el 87%, pudiendo nuestra paciente sin cardiopat3a encontrarse en el 13% restante, o bien identificarla evolutivamente debido a su corta edad. El 44% presentaba cardiopat3a cong3nita, siendo la m3s frecuente la EVP, con menor incidencia de DSA. La EVP result3 habitualmente leve o moderada sin precisar cirug3a. La MCH estuvo presente en el 61%, siendo progresiva en el 37%, como en el caso de nuestra paciente, estable en el 27%, y con evoluci3n a la resoluci3n en el 15%. La taquicardia auricular estuvo presente en el 48%, m3s frecuentemente como taquicardia auricular multifocal, sin registro de ECG en la menor de las pacientes de nuestra serie. Algunos neonatos presentaron formas letales de MCH, mientras que, en otros ni1os, la MCH progresiva y/o la taquicardia auricular multifocal condicionaron la muerte en los 2 primeros a1os de vida. En cualquier caso, la mayor3a de ni1os con CS presentan formas de MCH leve o moderada. Se report3 dilataci3n a3rtica leve-moderada sin asociaci3n con aorta bic3spide en aproximadamente el 5% de casos, con engrosamiento e insuficiencia en nuestro caso. No se estableci3 correlaci3n estad3sticamente significativa entre las diferentes variantes patog3nicas en *HRAS* y la MCH, dilataci3n a3rtica o la taquicardia multifocal (266).

5.2.7.5. Neurodesarrollo

Ambas afectadas en nuestra serie presentaron RPM con deambulaci3n aut3noma en la de mayor edad a los 4 a1os, retraso del lenguaje, dificultades de aprendizaje con apoyo significativo y DI leve-moderada. Estos hallazgos se encuentran en consonancia con lo descrito en la literatura, presentando la mayor1a de afectados hipoton1a, hiperlaxitud articular m1s llamativa en manos, irritabilidad, RPM y nistagmo con retraso en la maduraci3n visual que mejora con la edad (259). La hipoton1a suele ser grave, habiendo demostrado miopat1a subyacente en algunos casos (537). El RPM o la DI est1 presente en todos los afectados, al igual que en nuestras pacientes, asociando frecuentemente ansiedad (267) y sntomas de TEA (244), sin alteraci3n conductual ni psiqui1trica en la paciente de nuestra serie en la que este 1tem fue valorable por edad. Las anomal1as electroencefalogr1ficas se dan en un tercio de los afectados y entre el 20% y el 50% presenta epilepsia (269, 270), ausente en los 2 casos de nuestra cohorte. En estos casos hay que descartar organicidad subyacente, incluyendo hidrocefalia, hipoglucemia y baja concentraci3n de cortisol (261, 262).

En cuanto a las t1cnicas de neuroimagen, no hubo registro de realizaci3n de la misma en la paciente de menor edad en nuestra serie, mientras que se llev3 a cabo RM cerebral en la mayor, por cefalea, sin detecci3n de anomal1as de SNC. Otros autores han reportado atrofia cerebral y ventriculomegalia entre el 20% y el 40% de afectados (270). La macrocefalia relativa es una traducci3n del sobrecrecimiento cerebral (271). El crecimiento cerebeloso progresivo es causa de elevada morbilidad, pudiendo resultar en Chiari tipo 1 (32%), siringomielia (25%) e hidrocefalia (25%). La herniacion cerebelosa est1 presente hasta en el 96% de afectados. La intervencion neuroquir1rgica es necesaria para descompresi3n de fosa posterior (32%), derivacion o ventriculostomia (25%) y liberacion de m1dula anclada (7%) (271), debiendo por tanto prestar especial atencion a los signos neurol3gicos de alarma y tener en cuenta que la normalidad de la neuroimagen inicial en nuestra paciente no exime del seguimiento neurol3gico estricto, seg1n recomendacion de la 1ltima gu1a de seguimiento para la enfermedad (538).

5.2.7.6. Anomal1as renales y genitourinarias

La afectada de mayor edad present3 RVU grado II-III, hidronefrosis izquierda e hipercalciuria, sin anomal1as genitales ni anorrectales y sin registro de realizacion de ecografia renal en la paciente de menor edad. Se han reportado anomal1as renales postnatales hasta en el 50% de los afectados (98), describi3ndose a nivel nefrourol3gico y genital ri1ones hiperecog1nicos, aumentados de tama1o y ect3picos, pielectasia, hidronefrosis, RVU, anomal1as del sistema colector renal, litiasis renal y vesical, criptorquidia, hidrocele, hernia inguinal, labios hipopl1sicos o labios menores prominentes. Por ello, se recomienda realizacion de ecografia renal al diagn3stico (538), si bien no hubo registro de la misma en una de las pacientes de nuestra serie, suponiendo un punto a mejorar.

5.2.7.7. Anomalías oftalmológicas

La valoración oftalmológica en la afectada de mayor edad de nuestra serie puso de manifiesto la existencia de miopía elevada, estrabismo, nistagmo permanente sin lesiones retinianas ni afectación de nervio óptico y cataratas congénitas, con valoración oftalmológica normal en la paciente de menor edad. Estos hallazgos están en consonancia con lo reportado en la literatura, con descripción de problemas visuales en el 82% de afectados por CS, incluyendo defectos de refracción visual, estrabismo y nistagmo (539).

5.2.7.8. Audición, área ORL y vía respiratoria

En relación a la audición no hubo registro al respecto en ninguna de las afectadas de nuestra serie. En cuanto a las anomalías laríngeas y/o traqueales, una presentó laringomalacia con evolución favorable. Se debe prestar especial atención a la vía respiratoria, puesto que en la infancia la macroglosia, la posibilidad de asociación de laringomalacia, junto con la hipotonía, la producción aumentada de moco y las dificultades de deglución con disminución del aclaramiento del mismo de la vía aérea, pueden condicionar problemas respiratorios importantes que requieran intervención quirúrgica (538). Hasta el 70% presenta apnea obstructiva del sueño (Della Marca et al. 2006). Ante el riesgo por tanto de existencia de anomalías estructurales de vía respiratoria superior e inferior, infecciones recurrentes, apneas y progresión de la enfermedad cardiopulmonar se recomienda atender a estos aspectos en la evaluación de los afectados, con la participación de neumología y otorrinolaringología (529, 538).

5.2.7.9. Manifestaciones oncohematológicas, infecciosas y autoinmunes

No se registró enfermedad hematológica, patología tumoral, infecciones recurrentes ni trastorno autoinmune en nuestra serie. En cualquier caso, dado que solo se trató de 2 casos, con corta edad en una de las afectadas, es importante tener en consideración en su seguimiento los aspectos contemplados al respecto en la literatura. La incidencia acumulada de cáncer en pacientes CS es del 15% a los 20 años (178). Los tumores más frecuentes son el rabdomiosarcoma embrionario, seguido por el neuroblastoma en la infancia y el cáncer de vejiga entre los 10 y los 16 años (523, 540). La variante patogénica p.G12A parece correlacionarse con el mayor riesgo de cáncer (57% vs 7% en la variante patogénica p.G12S, presente en nuestras pacientes) (276), sin descripción de cáncer en los pacientes con las variantes patogénicas p.G13C y p.G13D (277, 541). La recomendación actual de seguimiento incluye examen físico y ecografía abdomino-pélvica cada 3-4 meses hasta los 10 años para detección de rabdomiosarcoma y neuroblastoma, así como análisis de orina para detección de hematuria en relación con el cáncer de vejiga a partir de los 10 años. Se puede discutir con la familia la posibilidad de añadir al screening de neuroblastoma la radiografía de tórax en el seguimiento de los primeros 10 años de vida (226).

La mortalidad para CS se sitúa entre el 10% y el 20%, estando los únicos casos fallecidos en nuestra cohorte general afectados de NS 2 de ellos y CFC el tercero, si bien desconocemos la evolución de la paciente CS de menor edad de origen alemán en los últimos años tras la recogida de sus datos en 2012. La muerte en

Discusión

CS se ha descrito debida a MCH (48%) acompañada por neoplasias, displasia fibromuscular coronaria y taquicardia multifocal. El cáncer es responsable en el 22%, las causas pulmonares en el 9% y el fracaso multiorgánico, mayoritariamente en pacientes con MCH, en el 22% (266).

5.2.7.10. Correlación genotipo-fenotipo

En la correlación genotipo-fenotipo, la variante patogénica más prevalente, p.G12S, presente en nuestras pacientes, se relaciona con características clásicas de CS (538), mientras que las variantes patogénicas p.G12A o p.G12C se han relacionado con formas más graves de la enfermedad (542), la primera de ellas, como se ha comentado anteriormente, asociada con el mayor riesgo de cáncer (276). Lo y colaboradores sugirieron la asociación de formas graves neonatales con los genotipos p.G12C y p.G12D (543). Por el contrario, existe la posibilidad de manifestaciones más atenuadas en pacientes con variantes patogénicas menos frecuentes, como p.T58I, p.A146V (260, 525, 544), p.G60V (545), p.E37dup (546), p.K117R (276) y p.E63_D69dup (547). En 2015 se identificó la variante patogénica c.179G>A (p.G60D) en 3 afectados y la madre de uno de ellos. Los 3 casos índices presentaban rasgos faciales sutiles para CS, pelo rizado y macrocefalia, 2 de ellos con taquicardia auricular y dificultades de aprendizaje y uno con EVP y engrosamiento leve de VI. Ninguno presentaba retraso de crecimiento grave, DI ni cáncer (548). En los afectados con la variante patogénica p.G13C se han descrito pestañas extremadamente largas y cabello anágeno, sin descripción de papilomas ni taquicardia auricular multifocal y con menor porcentaje de talla baja (277). De forma similar, los individuos reportados con la variante patogénica p.G13D presentan rasgos faciales menos toscos y pelo con textura anormal, sin descripción de lesiones tumorales malignas, al igual que en los afectados con la variante patogénica p.G13C (541). Se ha descrito una delección *de novo* de 10 nucleótidos p.Leu163Profs*52 como responsable de un cuadro de DI, autismo, retraso de crecimiento, rasgos toscos y anomalías ectodérmicas, dentro del espectro de las Rasopatías (549). Aunque estas otras variantes patogénicas no han sido recogidas en nuestra serie, el conocimiento de la correlación genotipo-fenotipo es fundamental para diseñar un programa de seguimiento individualizado y ofrecer información pronóstica fehaciente a los afectados y sus familias, así como para estar preparados para el reconocimiento clínico de formas de presentación menos comunes para CS.

5.3 APLICACIONES PRÁCTICAS

- Los resultados del presente estudio y, muy especialmente, las correlaciones genotipo-fenotipo identificadas, ampliarán sin duda la información pronóstica ofrecida a los afectados y a sus familias en nuestras consultas y ayudarán a individualizar los programas de seguimiento.
- Estableceremos la base de datos de esta tesis doctoral como herramienta de consulta para el registro de los datos clínicos y moleculares de futuros afectados por RASopatías. Esta recogida prospectiva de pacientes de forma estandarizada reducirá el número de ítems no registrados, disminuirá la variabilidad clínica entre los distintos facultativos, garantizará la homogeneidad en la solicitud de las exploraciones complementarias precisas y generará una cohorte con características pormenorizadas para próximos estudios.
- La mayoría de ítems de la actual base de datos se encuentran incluidos también en la base de datos europea (NSEuronet). Esto nos permitirá registrar en ella nuestros casos a fin de ampliar el conocimiento científico sobre este grupo de enfermedades, redundando en un beneficio global para el mayor número de investigadores, afectados y familias.
- Instauraremos en la Sección de Genética Médica del HCUVA la Unidad Interdisciplinar de RASopatías. De este modo los pacientes podrán acudir un solo día al hospital, teniendo programadas las revisiones por las diferentes especialidades, coordinadas desde nuestra Sección. Al inicio y al final de la jornada todos los expertos implicados en el proceso comentaremos los casos a fin de tener una visión global de los mismos. Esto supondrá un importante ahorro y una gran mejora en la calidad asistencial para los afectados y sus familias, así como un mayor conocimiento de estas enfermedades para los especialistas implicados.
- Dada la detección de una baja prevalencia para este grupo de enfermedades en nuestra región en comparación con la literatura, así como la existencia de un porcentaje de pacientes en los que no se solicitaron las exploraciones recomendadas en las guías clínicas, haremos extensivos los resultados de este estudio al resto de especialidades médicas. Para ello organizaremos sesiones mediante videoconferencia con los centros de Atención Primaria, así como charlas presenciales en nuestro hospital y también mediante videoconferencia con el resto de hospitales de la región.
- Recientemente se ha constituido en nuestra región la Asociación Síndrome Noonan Murcia, con la que igualmente compartiremos en una jornada los resultados derivados de este estudio.

5.4 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Nuestra Sección, junto con la Unidad de Psicología Clínica de nuestro hospital, colaborará en el proyecto para la valoración neuropsicológica de los pacientes con síndrome Noonan, liderado por el Dr. Paolo Alfieri del Hospital Pediátrico Bambino Gesù de Roma.
- Junto con la Sección de Neumología Infantil de nuestro hospital (Dr. Pedro Mondéjar y Dr. Manuel Sánchez-Solís de Querol) hemos planteado un proyecto para el estudio de la función pulmonar en los pacientes con síndrome Noonan.
- Procederemos a un estudio de coagulación ampliado en los pacientes con síndrome Noonan en colaboración con los doctores Eugenia de la Morena y Javier Corral, del Centro Regional de Hemodonación de Murcia.
- Planteamos la solicitud de un proyecto de investigación, a fin de recopilar los datos clínicos y moleculares de todos los afectados por RASopatías a nivel nacional.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. En el análisis morfológico y clínico de los pacientes destaca, en relación a lo descrito mayoritariamente en la literatura, lo siguiente:

-En NS, los rasgos dismórficos más prevalentes coinciden con los reportados, destacando mayor prevalencia de cuello corto y pterigium colli, hipotonía, dificultades de aprendizaje, microcefalia, anomalías de SNC y renales.

-En NFNS, los principales rasgos particulares son solapantes a los presentes en NS, siendo la macrostomía y el hipertelorismo menos frecuentes. Las manifestaciones clínicas coinciden en su mayoría con lo reportado, destacando mayor prevalencia de DI y menor de deformidad torácica, escoliosis, neurofibromas, cardiopatía, gliomas de nervio óptico y nódulos de Lisch.

-En NSML, los principales rasgos dismórficos son similares a los de NS, siendo el hipertelorismo significativamente menos frecuente. En relación a la literatura destaca mayor prevalencia de escoliosis y menor de talla baja en la edad adulta, cardiopatía, anomalías ECG e hipoacusia neurosensorial.

-En LGSS, el porcentaje de macrocefalia relativa, lesiones pigmentarias, escoliosis y retraso del lenguaje es similar al reportado, con menor frecuencia de talla baja, deformidad torácica y dificultades de aprendizaje, y con un mayor porcentaje reuniendo criterios diagnósticos de NF1.

-En CFC y CS el fenotipo craneofacial es clásico, con menor frecuencia en el primero de anomalías ecográficas prenatales, prematuridad, deformidad torácica, anomalías linfáticas y oftalmológicas, y mayor de dificultades de alimentación, lesiones cutáneas, cardiopatía, epilepsia y criptorquidia.

2. En la caracterización molecular el espectro mutacional en las distintas entidades clínicas es similar al reportado en la literatura, con mayor porcentaje de variantes patogénicas en *PTPN11* en NS, probablemente debido a la mayor accesibilidad a su estudio y a su correlación con un fenotipo más clásico para la enfermedad. En NS, NFNS y NSML, la mayoría de casos son *de novo*, con un porcentaje superior de casos heredados en LGSS, siendo en todas las entidades los casos heredados mayoritariamente de origen materno, de acuerdo a lo publicado. Describimos un total de 10 variantes patogénicas no reportadas con anterioridad, contribuyendo a la ampliación del conocimiento molecular.

3. En nuestra serie de 139 casos de RASopatías, el NS es la más común de ellas (65%), seguido por NFNS (13%), NSML (7%), LGSS (7%), CFC (6%) y CS (2%). La prevalencia estimada de las RASopatías en la Región de Murcia es inferior a la reportada en la literatura, siendo preciso en consecuencia el desarrollo por nuestra parte de estrategias para la mejora en su detección.

4. Los motivos de derivación más frecuentes son la presencia de rasgos dismórficos, cardiopatía, familiar afecto, talla baja y anomalías ectodérmicas. Las principales unidades remisoras son especialidades pediátricas, por lo que se precisa por tanto una mayor sensibilización de las especialidades de adultos hacia este grupo de enfermedades.

Conclusiones

5. Existe asociación estadísticamente significativa en NS entre las anomalías linfáticas prenatales y el pterigium colli, las anomalías ECG y la presencia de cardiopatía estructural y de MCH y la hipotonía y el retraso motor, de acuerdo a lo descrito en la literatura. La DI y el trastorno conductual son significativamente superiores en el grupo de pacientes con microcefalia, sin descripción previa de esta asociación, lo que debe ser tenido en cuenta en el seguimiento de estos afectados. Existe asimismo asociación entre la talla baja, el bajo peso, la cirugía cardíaca, el retraso motor y la DI. Las anomalías del SNC se asocian con la presencia de crisis convulsivas y se aproximan en relación a la DI. Como manifestaciones clínicas inusuales, se describe por primera vez en NS ano anterior, hemihiperplasia y atresia esofágica y destaca la presencia, en porcentaje considerable, de sindactilia, hernias, hoyuelo sacro y pliegue palmar único, en las que describimos una prevalencia superior a la de la población general.

6. En relación a NS, en NFNS las lesiones pigmentadas, el retraso del lenguaje y la DI son significativamente más frecuentes. En NSML destaca la menor prevalencia de talla baja en adultos, microcefalia, EVP, criptorquidia y alteración del neurodesarrollo, y mayor de lesiones pigmentadas y MCH, lo que debe ser tenido en consideración en el asesoramiento en ambas entidades.

7. Todos los clasificados por Face2Gene con rasgos craneofaciales típicos reúnen criterios diagnósticos de van der Burgt, significativamente superior al 75% de los considerados atípicos, apuntando a una mayor gravedad de la afectación clínica sistémica acompañando a la gravedad del fenotipo craneofacial. En la misma línea, los pacientes con manifestaciones más graves de la enfermedad, tienden a presentar con mayor frecuencia DI.

8. En el análisis de correlación genotipo-fenotipo destaca en NS una mayor prevalencia de microcefalia en *PTPN11*, no reportada con anterioridad. Existe menor afectación neurocognitiva y de la talla en *SOS1*, con mayor prevalencia de pterigium colli. La MCH es más frecuente en *RAF1*, acorde a lo publicado con anterioridad.

9. En NS, la ausencia de exploraciones complementarias, que son parte de las recomendaciones basales para la enfermedad, en un porcentaje considerable de afectados, constituye sin duda un aspecto a mejorar en el seguimiento.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat.* 2008;29(8):992-1006.
2. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(3):230-6.
3. Rauen KA. The RASopathies. *Annual review of genomics and human genetics.* 2013;14:355-69.
4. Tidyman WE, Rauen KA. Expansion of the RASopathies. *Curr Genet Med Rep.* 2016;4(3):57-64.
5. Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 2016;61(1):33-9.
6. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science.* 1990;249(4965):181-6.
7. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62(1):187-92.
8. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(4):465-8.
9. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2006;38(3):331-6.
10. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(1):70-4.
11. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(1):75-9.
12. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(8):1013-7.
13. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007;39(8):1007-12.
14. Nystrom AM, Ekvall S, Berglund E, Bjorkqvist M, Braathen G, Duchen K, et al. Noonan and cardio-facio-cutaneous syndromes: two clinically and genetically overlapping disorders. *J Med Genet.* 2008;45(8):500-6.
15. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2010;42(1):27-9.
16. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;93(1):173-80.
17. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet.* 2007;44(12):763-71.
18. Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, et al. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis. *Hum Mol Genet.* 2014;23(16):4315-27.
19. Chen PC, Yin J, Yu HW, Yuan T, Fernandez M, Yung CK, et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(31):11473-8.
20. Yamamoto GL, Aguená M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2015;52(6):413-21.
21. Gripp KW, Aldinger KA, Bennett JT, Baker L, Tusi J, Powell-Hamilton N, et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2016;170(9):2237-47.

Referencias bibliográficas

22. Higgins EM, Bos JM, Mason-Suares H, Tester DJ, Ackerman JP, MacRae CA, et al. Elucidation of MRAS-mediated Noonan syndrome with cardiac hypertrophy. *JCI Insight*. 2017;2(5):e91225.
23. Niihori T, Nagai K, Fujita A, Ohashi H, Okamoto N, Okada S, et al. Germline-Activating RAS2 Mutations Cause Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019;104(6):1233-40.
24. Capri Y, Flex E, Krumbach OHF, Carpentieri G, Cecchetti S, Lissewski C, et al. Activating Mutations of RAS2 Are a Rare Cause of Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019;104(6):1223-32.
25. Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, Furlan I, Erlacher M, Bunin NJ, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Genet*. 2010;42(9):794-800.
26. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet*. 2010;87(2):250-7.
27. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet*. 2009;41(9):1022-6.
28. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, et al. Grouping of multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet*. 2002;71(2):389-94.
29. Koudova M, Seemanova E, Zenker M. Novel BRAF mutation in a patient with LEOPARD syndrome and normal intelligence. *Eur J Med Genet*. 2009;52(5):337-40.
30. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat*. 2009;30(4):695-702.
31. Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, Niihori T, Fukushima Y, Matsubara Y, et al. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos. *Am J Med Genet A*. 2015;167a(2):407-11.
32. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet*. 2006;38(3):294-6.
33. Rodriguez-Viciano P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, et al. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science*. 2006;311(5765):1287-90.
34. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, et al. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet*. 2005;37(10):1038-40.
35. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet*. 2007;39(9):1120-6.
36. Oliveira JB, Bidere N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8953-8.
37. Hart TC, Zhang Y, Gorry MC, Hart PS, Cooper M, Marazita ML, et al. A mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):943-54.
38. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15(3):265-9.
39. Barbacid M. ras genes. *Annu Rev Biochem*. 1987;56:779-827.
40. Donovan S, Shannon KM, Bollag G. GTPase activating proteins: critical regulators of intracellular signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1602(1):23-45.
41. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. 3. England2003. p. 459-65.
42. Giehl K. Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis. *Biol Chem*. 2005;386(3):193-205.
43. Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors*. 2006;24(1):21-44.
44. Bos JL. ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. 1989;49(17):4682-9.

45. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):295-308.
46. Hernandez-Martin A, Torrelo A. [Rasopathies: developmental disorders that predispose to cancer and skin manifestations]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(6):402-16.
47. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med*. 12. United States 2006. p. 283-5.
48. Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):443-51.
49. Midwest Society for Pediatric Research Cincinnati, Ohio, Oct. 25 and 26, 1962. *The Journal of Pediatrics*. 1963;63(3):466-500.
50. Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*. 1930;49(3):271-6.
51. Turner HH. A SYNDROME OF INFANTILISM, CONGENITAL WEBBED NECK, AND CUBITUS VALGUS¹. *Endocrinology*. 1938;23(5):566-74.
52. Flavell G. Webbing of the neck, with Turner's syndrome in the male. *British Journal of Surgery*. 1943;31(122):150-3.
53. Fraccaro M, Ikkos D, Lindsten J, Luft R, Tillinger KG. Testicular germinal dysgenesis (male Turner's syndrome). Report of a case with chromosomal studies and review of the literature. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1961;36:98-114.
54. Kobylinski O. Über eine flughautähnliche Ausbreitung am Halse. *Arch Anthropol*. 1883;14:342-8.
55. Funke O. Pterygium colli. *Deutsche zeitschrift für chirurgie*. 1902;63(1-2):162-7.
56. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 1968;116(4):373-80.
57. Opitz JM, Summitt RL, Sarto GE. Noonan's syndrome in girls: A genocopy of the Ullrich-Turner syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1965;67(5):968.
58. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child*. 1974;127(1):48-55.
59. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 1992;67(2):178-83.
60. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet*. 1985;21(3):493-506.
61. Noonan JA. Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33(9):548-55.
62. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145c(3):274-9.
63. Zenker M. Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res*. 2009;72 Suppl 2:57-63.
64. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet*. 1987;24(1):9-13.
65. Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2005;134a(2):165-70.
66. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):492-7.
67. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1994;53(2):187-91.
68. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elswawi MM, Hol F, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet*. 1994;8(4):357-60.
69. Brady AF, Jamieson CR, van der Burgt I, Crosby A, van Reen M, Kremer H, et al. Further delineation of the critical region for noonan syndrome on the long arm of chromosome 12. *Eur J Hum Genet*. 1997;5(5):336-7.
70. Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:45-68.

Referencias bibliográficas

71. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002;70(6):1555-63.
72. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr.* 2004;144(3):368-74.
73. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet.* 2007;44(2):131-5.
74. Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, et al. Germline missense mutations affecting KRAS Isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):129-35.
75. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, Bergamaschi R, Scarano E, Forabosco A. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A.* 2003;118a(3):279-86.
76. Perez B, Mechinaud F, Galambrun C, Ben Romdhane N, Isidor B, Philip N, et al. Germline mutations of the CBL gene define a new genetic syndrome with predisposition to juvenile myelomonocytic leukaemia. *J Med Genet.* 2010;47(10):686-91.
77. Gos M, Fahiminiya S, Poznanski J, Klapecki J, Obersztyn E, Piotrowicz M, et al. Contribution of RIT1 mutations to the pathogenesis of Noonan syndrome: four new cases and further evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet A.* 2014;164a(9):2310-6.
78. Bertola DR, Yamamoto GL, Almeida TF, Buscarilli M, Jorge AA, Malaquias AC, et al. Further evidence of the importance of RIT1 in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164a(11):2952-7.
79. Cordeddu V, Yin JC, Gunnarsson C, Virtanen C, Drunat S, Lepri F, et al. Activating Mutations Affecting the Dbl Homology Domain of SOS2 Cause Noonan Syndrome. *Hum Mutat.* 2015;36(11):1080-7.
80. Frattini V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. *Nat Genet.* 2013;45(10):1141-9.
81. Piotrowski A, Xie J, Liu YF, Poplawski AB, Gomes AR, Madanecki P, et al. Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nat Genet.* 2014;46(2):182-7.
82. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med.* 2018;20(10):1175-85.
83. Vissers LE, Bonetti M, Paardekooper Overman J, Nillesen WM, Frints SG, de Ligt J, et al. Heterozygous germline mutations in A2ML1 are associated with a disorder clinically related to Noonan syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(3):317-24.
84. Kraft M, Cirstea IC, Voss AK, Thomas T, Goehring I, Sheikh BN, et al. Disruption of the histone acetyltransferase MYST4 leads to a Noonan syndrome-like phenotype and hyperactivated MAPK signaling in humans and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3479-91.
85. Hamdan FF, Gauthier J, Spiegelman D, Noreau A, Yang Y, Pellerin S, et al. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *N Engl J Med.* 2009;360(6):599-605.
86. Magini P, Pippucci T, Tsai IC, Coppola S, Stellacci E, Bartoletti-Stella A, et al. A mutation in PAK3 with a dual molecular effect deregulates the RAS/MAPK pathway and drives an X-linked syndromic phenotype. *Hum Mol Genet.* 2014;23(13):3607-17.
87. Martinelli S, Krumbach OHF, Pantaleoni F, Coppola S, Amin E, Pannone L, et al. Functional Dysregulation of CDC42 Causes Diverse Developmental Phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2018;102(2):309-20.
88. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
89. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):507-14.
90. Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, Ross RB, Wright AW, Bloom KR, et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1981;10(1):37-50.
91. Preus M. Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes. *Clin Genet.* 1984;25(5):429-34.

92. Sharland M, Morgan M, Smith G, Burch M, Patton MA. Genetic counselling in Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;45(4):437-40.
93. Dyscerne. Noonan Syndrome Guideline Development Group. Management of Noonan Syndrome - A Clinical Guideline. Available online ed: University of Manchester: DYSCERNE; 2010.
94. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol.* 2010;1(1):2-26.
95. Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaidis KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet.* 1998;35(3):222-4.
96. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1005-21.
97. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(1):18-22.
98. Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, Curry C, Esplin ED, Fisher J, et al. Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164a(11):2814-21.
99. Bakker M, Pajkrt E, Mathijssen IB, Bilardo CM. Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2011;31(9):833-40.
100. Hakami F, Dillon MW, Lebo M, Mason-Suares H. Retrospective study of prenatal ultrasound findings in newborns with a Noonan spectrum disorder. *Prenat Diagn.* 2016;36(5):418-23.
101. Allanson JE, Bohring A, Dorr HG, Dufke A, Gillissen-Kaesbach G, Horn D, et al. The face of Noonan syndrome: Does phenotype predict genotype. *Am J Med Genet A.* 2010;152a(8):1960-6.
102. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32.
103. 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.
104. Reinker KA, Stevenson DA, Tsung A. Orthopaedic conditions in Ras/MAPK related disorders. *J Pediatr Orthop.* 2011;31(5):599-605.
105. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *The Lancet.* 2013;381(9863):333-42.
106. Bessis D, Miquel J, Bourrat E, Chiaverini C, Morice-Picard F, Abadie C, et al. Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation. *Br J Dermatol.* 2018.
107. Quaio CR, de Almeida TF, Brasil AS, Pereira AC, Jorge AA, Malaquias AC, et al. Tegumentary manifestations of Noonan and Noonan-related syndromes. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(8):1079-83.
108. Lanning P, Simila S, Suramo I, Paavilainen T. Lymphatic abnormalities in Noonan's syndrome. *Pediatr Radiol.* 1978;7(2):106-9.
109. Joyce S, Gordon K, Brice G, Ostergaard P, Nagaraja R, Short J, et al. The lymphatic phenotype in Noonan and Cardiofaciocutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(5):690-6.
110. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet.* 1986;30(3):150-3.
111. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988;148(3):220-7.
112. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, Bertola DR, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A.* 2012;158a(11):2700-6.
113. da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, da Costa Pereira A, Yamamoto GL, Kim CA, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J Med Genet A.* 2016;170(6):1525-31.

Referencias bibliográficas

114. Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):641-50.
115. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7(4):251-5.
116. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003;123a(1):68-71.
117. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr*. 1996;128(5 Pt 2):S18-21.
118. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(1):53-9.
119. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5377-81.
120. Ahmed ML, Foot AB, Edge JA, Lamkin VA, Savage MO, Dunger DB. Noonan's syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth hormone. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(4):446-50.
121. Tanaka K, Sato A, Naito T, Kuramochi K, Itabashi H, Takemura Y. Noonan syndrome presenting growth hormone neurosecretory dysfunction. *Intern Med*. 1992;31(7):908-11.
122. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):300-6.
123. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5156-60.
124. Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child*. 2001;84(5):440-3.
125. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1953-6.
126. Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, et al. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J*. 2004;51(1):61-8.
127. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, et al. Efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2018;65(2):159-74.
128. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr*. 2005;94(9):1232-7.
129. Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):203-8.
130. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2338-44.
131. Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naive patients enrolled in the NordiNet(R) International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):17.
132. Digilio MC, Lepri F, Baban A, Dentici ML, Versacci P, Capolino R, et al. RASopathies: Clinical Diagnosis in the First Year of Life. *Mol Syndromol*. 2011;1(6):282-9.
133. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):629-34.

134. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr.* 1999;135(6):703-6.
135. Van der Hauwaert LG, Fryns JP, Dumoulin M, Logghe N. Cardiovascular malformations in Turner's and Noonan's syndrome. *Br Heart J.* 1978;40(5):500-9.
136. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, Smith G, Patton M, McKenna W. Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4):1189-92.
137. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet.* 2003;40(9):704-8.
138. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int J Cardiol.* 2017;245:92-8.
139. Sznajder Y, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. *Pediatrics.* 2007;119(6):e1325-31.
140. Bertola DR, Kim CA, Sugayama SM, Albano LM, Wagenfuhr J, Moyses RL, et al. Cardiac findings in 31 patients with Noonan's syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2000;75(5):409-12.
141. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn.* 1996;38(1):84-90.
142. Digilio MC, Marino B, Picchio F, Prandstraller D, Toscano A, Giannotti A, et al. Noonan syndrome and aortic coarctation. *Am J Med Genet.* 1998;80(2):160-2.
143. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Atrioventricular canal defect without Down syndrome: a heterogeneous malformation. *Am J Med Genet.* 1999;85(2):140-6.
144. Pierpont ME, Digilio MC. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(5):601-8.
145. Shachter N, Perloff JK, Mulder DG. Aortic dissection in Noonan's syndrome (46 XY turner). *Am J Cardiol.* 1984;54(3):464-5.
146. Power PD, Lewin MB, Hannibal MC, Glass IA. Aortic root dilatation is a rare complication of Noonan syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(4):478-80.
147. Purnell R, Williams I, Von Oppell U, Wood A. Giant aneurysms of the sinuses of Valsalva and aortic regurgitation in a patient with Noonan's syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(2):346-8.
148. Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol.* 2014;113(2):368-71.
149. Mauro DM, Flors L, Hoyer AW, Norton PT, Hagspiel KD. Development of bilateral coronary artery aneurysms in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Radiol.* 2016;46(3):422-5.
150. Danetz JS, Donofrio MT, Embrey RP. Multiple left-sided cardiac lesions in one of Noonan's original patients. *Cardiol Young.* 1999;9(6):610-2.
151. Croonen EA, van der Burgt I, Kapusta L, Draaisma JM. Electrocardiography in Noonan syndrome PTPN11 gene mutation--phenotype characterization. *Am J Med Genet A.* 2008;146a(3):350-3.
152. Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
153. Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(11):1079-84.
154. Elsayi MM, Pryor JP, Klufio G, Barnes C, Patton MA. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1994;31(6):468-70.
155. Duenas DA, Preissig S, Summitt RL, Wilroy RS, Lemmi H, Dews JE. Neurologic manifestations of the Noonan syndrome. *South Med J.* 1973;66(2):193-6.

Referencias bibliográficas

156. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):161-79.
157. Pierpont EI. Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations. *Journal of Pediatric Neuropsychology.* 2016;2(1):14-33.
158. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009;8(3):275-82.
159. Wingbermuehle E, Roelofs RL, van der Burgt I, Souren PM, Verhoeven WM, Kessels RP, et al. Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes Brain Behav.* 2012;11(7):785-93.
160. van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, Assman-Hulsmans C, Gabreels F, Otten B, et al. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr.* 1999;135(6):707-13.
161. Pierpont EI, Tworog-Dube E, Roberts AE. Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(4):385-92.
162. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(1):35-8.
163. Cesarini L, Alfieri P, Pantaleoni F, Vasta I, Cerutti M, Petrangeli V, et al. Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signaling cascade. *Am J Med Genet A.* 2009;149a(2):140-6.
164. Pierpont EI, Ellis Weismer S, Roberts AE, Tworog-Dube E, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, et al. The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2010;53(4):917-32.
165. Alfieri P, Piccini G, Caciolo C, Perrino F, Gambardella ML, Mallardi M, et al. Behavioral profile in RASopathies. *Am J Med Genet A.* 2014;164a(4):934-42.
166. Wingbermuehle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:15-23.
167. Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns.* 2000;11(4):383-90.
168. Perrino F, Licchelli S, Serra G, Piccini G, Caciolo C, Pasqualetti P, et al. Psychopathological features in Noonan syndrome. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(1):170-7.
169. Arvaniti A, Samakouri M, Keskeridou F, Veletza S. Concurrence of anorexia nervosa and Noonan syndrome. *Eur Eat Disord Rev.* 2014;22(1):83-5.
170. Noonan J. *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Adults.* 2005.
171. Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, Kodsi SR. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *J aapos.* 2004;8(3):282-3.
172. Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye (Lond).* 1992;6 (Pt 3):328-34.
173. van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JRM, Noordam C, Draaisma JM. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. *Eur J Pediatr.* 2018;177(8):1293-8.
174. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(3 Pt 1):319-23.
175. Witt DR, McGillivray BC, Allanson JE, Hughes HE, Hathaway WE, Zipursky A, et al. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. *Am J Med Genet.* 1988;31(2):305-17.
176. Choong K, Freedman MH, Chitayat D, Kelly EN, Taylor G, Zipursky A. Juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(6):523-7.
177. Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood.* 2005;106(6):2183-5.

178. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, Hasle H, Rosenberg PS. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157c(2):83-9.
179. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152a(2):327-32.
180. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123(1):124-33.
181. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17004.
182. Stumpf DA. Neurofibromatosis. Conference statement, National Institute of Health development conference. *Arch Neurol.* 1988;45:575-8.
183. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *Jama.* 1997;278(1):51-7.
184. Opitz JM, Weaver DD. The neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):477-90.
185. Allanson JE, Hall JG, Van Allen MI. Noonan phenotype associated with neurofibromatosis. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):457-62.
186. Carey JC. Neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 75. United States 1998. p. 263-4.
187. Baralle D, Mattocks C, Kalidas K, Elmslie F, Whittaker J, Lees M, et al. Different mutations in the NF1 gene are associated with Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS). *Am J Med Genet A.* 2003;119a(1):1-8.
188. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005;77(6):1092-101.
189. Huffmeier U, Zenker M, Hoyer J, Fahsold R, Rauch A. A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet A.* 2006;140(24):2749-56.
190. Nystrom AM, Ekvall S, Allanson J, Edeby C, Elinder M, Holmstrom G, et al. Noonan syndrome and neurofibromatosis type I in a family with a novel mutation in NF1. *Clin Genet.* 2009;76(6):524-34.
191. Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2003;40(10):e109.
192. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell.* 1990;62(1):193-201.
193. Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(21):9658-62.
194. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):508-15.
195. Ekvall S, Sjors K, Jonzon A, Vihinen M, Anneren G, Bondeson ML. Novel association of neurofibromatosis type 1-causing mutations in families with neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164a(3):579-87.
196. Gorlin RJ, Anderson RC, Moller JH. The Leopard (multiple lentigines) syndrome revisited. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971;07(4):110-5.
197. Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. Multiple lentigenes syndrome. *Am J Dis Child.* 1969;117(6):652-62.
198. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentigines syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med.* 1976;60(3):447-56.
199. Limongelli G, Pacileo G, Russo MG, Sarkozy A, Felicetti M, Di Salvo G, et al. Severe, early onset hypertrophic cardiomyopathy in a family with LEOPARD syndrome. *J Prenat Med.* 2008;2(2):24-6.

Referencias bibliográficas

200. Jain Ghai S, Keating S, Chitayat D. PTPN11 gene mutation associated with abnormal gonadal determination. *Am J Med Genet A*. 2011;155a(5):1136-9.
201. Digilio MC, Sarkozy A, de Zorzi A, Pacileo G, Limongelli G, Mingarelli R, et al. LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A*. 2006;140(7):740-6.
202. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:13.
203. Coppin BD, Temple IK. Multiple lentiginos syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis). *J Med Genet*. 1997;34(7):582-6.
204. Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F. LEOPARD Syndrome: Clinical Features and Gene Mutations. *Mol Syndromol*. 2012;3(4):145-57.
205. MacEwen GD, Zaharko W. Multiple lentiginos syndrome. A case report of a rare familial syndrome with orthopaedic considerations. *Clin Orthop Relat Res*. 1973(97):34-7.
206. Polani PE, Moynahan EJ. Progressive cardiomyopathic lentiginosis. *Q J Med*. 1972;41(162):205-25.
207. Somerville J, Bonham-Carter RE. The heart in lentiginosis. *Br Heart J*. 1972;34(1):58-66.
208. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;100(4):736-41.
209. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentiginos LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(5):e68.
210. Howard RO. Premature cataracts associated with generalized lentigo. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979;77:121-32.
211. Laux D, Kratz C, Sauerbrey A. Common acute lymphoblastic leukemia in a girl with genetically confirmed LEOPARD syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(8):602-4.
212. Ucar C, Calyskan U, Martini S, Heinritz W. Acute myelomonocytic leukemia in a boy with LEOPARD syndrome (PTPN11 gene mutation positive). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(3):123-5.
213. Schrader KA, Nelson TN, De Luca A, Huntsman DG, McGillivray BC. Multiple granular cell tumors are an associated feature of LEOPARD syndrome caused by mutation in PTPN11. *Clin Genet*. 2009;75(2):185-9.
214. Heney D, Lockwood L, Allibone EB, Bailey CC. Nasopharyngeal rhabdomyosarcoma and multiple lentiginos syndrome: a case report. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(3):227-8.
215. Colmant C, Franck D, Marot L, Matthijs G, Sznajer Y, Blomme S, et al. Patient with confirmed LEOPARD syndrome developing multiple melanoma. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(1):59-62.
216. van den Berg H, Schreuder WH, Jongmans M, van Bommel-Slee D, Witsenburg B, de Lange J. Multiple giant cell lesions in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos. *Eur J Med Genet*. 2016;59(8):425-8.
217. Rankin J, Short J, Turnpenny P, Castle B, Hanemann CO. Medulloblastoma in a patient with the PTPN11 p.Thr468Met mutation. *Am J Med Genet A*. 2013;161a(8):2027-9.
218. Piard J, Verloes A, Cave H, Peuchmaur M, Bennaceur S, Leheup B. Extensive abdominal lipomatosis in a patient with Noonan/LEOPARD syndrome (Noonan syndrome-Multiple Lentiginos). *Am J Med Genet A*. 2012;158a(6):1406-10.
219. Choi WW, Yoo JY, Park KC, Kim KH. LEOPARD syndrome with a new association of congenital corneal tumor, choristoma. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(2):158-60.
220. Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns JP. PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet*. 2002;39(8):571-4.
221. Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Denayer E, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *Jama*. 2009;302(19):2111-8.
222. Denayer E, Chmara M, Brems H, Kievit AM, van Bever Y, Van den Ouweland AM, et al. Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat*. 2011;32(1):E1985-98.
223. Pasmant E, Ballerini P, Lapillonne H, Perot C, Vidaud D, Leverger G, et al. SPRED1 disorder and predisposition to leukemia in children. *Blood*. 114. United States 2009. p. 1131.

224. Pasmant E, Gilbert-Dussardier B, Petit A, de Laval B, Luscan A, Gruber A, et al. SPRED1, a RAS MAPK pathway inhibitor that causes Legius syndrome, is a tumour suppressor downregulated in paediatric acute myeloblastic leukaemia. *Oncogene*. 2015;34(5):631-8.
225. Stevenson D, Viskochil D, Mao R. Legius syndrome. *GeneReviews*[®][Internet]: University of Washington, Seattle; 2015.
226. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2017;23(12):e83-e90.
227. Spurlock G, Bennett E, Chuzhanova N, Thomas N, Jim HP, Side L, et al. SPRED1 mutations (Legius syndrome): another clinically useful genotype for dissecting the neurofibromatosis type 1 phenotype. *J Med Genet*. 2009;46(7):431-7.
228. Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N, Masliah-Planchon J, Jolly E, Goussard P, et al. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet*. 2009;46(7):425-30.
229. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15(6):541-55.
230. Muram-Zborovski TM, Stevenson DA, Viskochil DH, Dries DC, Wilson AR, Rong M. SPRED 1 mutations in a neurofibromatosis clinic. *J Child Neurol*. 2010;25(10):1203-9.
231. Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E, Miles E, Garg S, Scott-Kitching V, et al. Comprehensive RNA Analysis of the NF1 Gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testing is Reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. *EBioMedicine*. 2016;7:212-20.
232. Reynolds JF, Neri G, Herrmann JP, Blumberg B, Coldwell JG, Miles PV, et al. New multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome with cardio-facio-cutaneous involvement--the CFC syndrome. *Am J Med Genet*. 1986;25(3):413-27.
233. Armour CM, Allanson JE. Further delineation of cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features of 38 individuals with proven mutations. *J Med Genet*. 45. England2008. p. 249-54.
234. Templin L, Baumann C, Busa T, Heckenroth H, Pouvreau N, Toutain A, et al. Prenatal findings in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016;170a(2):441-5.
235. Grebe TA, Clericuzio C. Neurologic and gastrointestinal dysfunction in cardio-facio-cutaneous syndrome: identification of a severe phenotype. *Am J Med Genet*. 2000;95(2):135-43.
236. Abe Y, Aoki Y, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, et al. Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A*. 2012;158a(5):1083-94.
237. Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1149-62.
238. van der Kaay DC, Levine BS, Doyle D, Mendoza-Londono R, Palmert MR. RASopathies Are Associated With Delayed Puberty; Are They Associated With Precocious Puberty Too? *Pediatrics*. 2016;138(6).
239. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet*. 2006;43(11):833-42.
240. Gripp KW, Lin AE, Nicholson L, Allen W, Cramer A, Jones KL, et al. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline mutations helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007;143a(13):1472-80.
241. Bessis D, Morice-Picard F, Bourrat E, Abadie C, Aouinti S, Baumann C, et al. Dermatological manifestations in cardiofaciocutaneous syndrome: a prospective multicentric study of 45 mutation-positive patients. *Br J Dermatol*. 2019;180(1):172-80.
242. Allanson JE, Anneren G, Aoki Y, Armour CM, Bondeson ML, Cave H, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: does genotype predict phenotype? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157c(2):129-35.

Referencias bibliográficas

243. Herman TE, McAlister WH. Gastrointestinal and renal abnormalities in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Pediatr Radiol.* 2005;35(2):202-5.
244. Adviento B, Corbin IL, Widjaja F, Desachy G, Enrique N, Rosser T, et al. Autism traits in the RASopathies. *J Med Genet.* 2014;51(1):10-20.
245. Pierpont EI, Wolford M. Behavioral functioning in cardiofaciocutaneous syndrome: Risk factors and impact on parenting experience. *Am J Med Genet A.* 2016;170(8):1974-88.
246. Yoon G, Rosenberg J, Blaser S, Rauen KA. Neurological complications of cardio-facio-cutaneous syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(12):894-9.
247. Papadopoulou E, Sifakis S, Sol-Church K, Klein-Zigheboim E, Stabley DL, Raissaki M, et al. CNS imaging is a key diagnostic tool in the evaluation of patients with CFC syndrome: two cases and literature review. *Am J Med Genet A.* 2011;155a(3):605-11.
248. Fasciano D, Wei S, Li R, Siegal GP. Chondroblastoma-like tumor of the skull in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Pathol Res Pract.* 2018;214(9):1510-3.
249. Tidyman W, Rauen KA. Molecular causes of the cardio-facio-cutaneous syndrome. *Noonan Syndrome and Related Disorders-A Matter of Deregulated Ras Signaling.* 17: Karger Publishers; 2009. p. 73-82.
250. Costello JM. A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata. *Aust Paediatr J.* 1977;13(2):114-8.
251. Costello JM. Costello syndrome: update on the original cases and commentary. *Am J Med Genet.* 1996;62(2):199-201.
252. Costello JM. A new syndrome. *NZ Med J.* 1971;74:397.
253. Der Kaloustian VM, Moroz B, McIntosh N, Watters AK, Blaichman S. Costello syndrome. *Am J Med Genet.* 1991;41(1):69-73.
254. Lin AE, O'Brien B, Demmer LA, Almeda KK, Blanco CL, Glasow PF, et al. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia. *Prenat Diagn.* 2009;29(7):682-90.
255. Smith LP, Podraza J, Proud VK. Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149a(4):779-84.
256. Bend EG, Louie RJ, Stevenson RE. Fetal edema, not overgrowth, is associated with neonatal lethal Costello syndrome due to the HRAS p.Gly12Val mutation. *Clin Dysmorphol.* 2019;28(2):71-3.
257. Quelin C, Loget P, Rozel C, D'Herve D, Fradin M, Demurger F, et al. Fetal costello syndrome with neuromuscular spindles excess and p.Gly12Val HRAS mutation. *Eur J Med Genet.* 2017;60(7):395-8.
258. Uemura R, Tachibana D, Kurihara Y, Pooh RK, Aoki Y, Koyama M. Prenatal findings of hypertrophic cardiomyopathy in a severe case of Costello syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):799-800.
259. 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.
260. Gripp KW, Innes AM, Axelrad ME, Gillan TL, Parboosingh JS, Davies C, et al. Costello syndrome associated with novel germline HRAS mutations: an attenuated phenotype? *Am J Med Genet A.* 2008;146a(6):683-90.
261. Gripp KW, Scott CI, Jr., Nicholson L, Figueroa TE. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. *Am J Med Genet.* 90. United States 2000. p. 256-9.
262. Gregersen N, Viljoen D. Costello syndrome with growth hormone deficiency and hypoglycemia: a new report and review of the endocrine associations. *Am J Med Genet A.* 2004;129a(2):171-5.
263. Allanson JE. Objective studies of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: A comparison of three disorders of the Ras/MAPK signaling pathway. *Am J Med Genet A.* 2016;170(10):2570-7.
264. Siegel DH, Mann JA, Krol AL, Rauen KA. Dermatological phenotype in Costello syndrome: consequences of Ras dysregulation in development. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):601-7.
265. Detweiler S, Thacker MM, Hopkins E, Conway L, Gripp KW. Orthopedic manifestations and implications for individuals with Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161a(8):1940-9.

266. Lin AE, Alexander ME, Colan SD, Kerr B, Rauen KA, Noonan J, et al. Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: a Ras/MAPK pathway syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011;155a(3):486-507.
267. Axelrad ME, Schwartz DD, Katzenstein JM, Hopkins E, Gripp KW. Neurocognitive, adaptive, and behavioral functioning of individuals with Costello syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157c(2):115-22.
268. Gripp KW, Rauen KA. Costello syndrome. *GeneReviews*[®][Internet]: University of Washington, Seattle; 2019.
269. Kawame H, Matsui M, Kurosawa K, Matsuo M, Masuno M, Ohashi H, et al. Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003;118a(1):8-14.
270. Delrue MA, Chateil JF, Arveiler B, Lacombe D. Costello syndrome and neurological abnormalities. *Am J Med Genet A*. 2003;123a(3):301-5.
271. Gripp KW, Hopkins E, Doyle D, Dobyns WB. High incidence of progressive postnatal cerebellar enlargement in Costello syndrome: brain overgrowth associated with HRAS mutations as the likely cause of structural brain and spinal cord abnormalities. *Am J Med Genet A*. 2010;152a(5):1161-8.
272. Pierpont ME, Richards M, Engel WK, Mendelsohn NJ, Summers CG. Retinal dystrophy in two boys with Costello syndrome due to the HRAS p.Gly13Cys mutation. *Am J Med Genet A*. 2017;173(5):1342-7.
273. Gripp KW, Demmer LA. Keratoconus in Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013;161a(5):1132-6.
274. Giannoulatou E, McVean G, Taylor IB, McGowan SJ, Maher GJ, Iqbal Z, et al. Contributions of intrinsic mutation rate and selfish selection to levels of de novo HRAS mutations in the paternal germline. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20152-7.
275. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL, Nicholson L, Scott CI, Jr., Doyle D, et al. HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 2006;140(1):1-7.
276. Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, Perveen R, Marche M, Burgelin I, et al. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet*. 2006;43(5):401-5.
277. Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K, Stabley DL, Axelrad ME, Doyle D, et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *Am J Med Genet A*. 2011;155a(4):706-16.
278. Sol-Church K, Stabley DL, Demmer LA, Agbulos A, Lin AE, Smoot L, et al. Male-to-male transmission of Costello syndrome: G12S HRAS germline mutation inherited from a father with somatic mosaicism. *Am J Med Genet A*. 2009;149a(3):315-21.
279. Girisha KM, Lewis LE, Phadke SR, Kutsche K. Costello syndrome with severe cutis laxa and mosaic HRAS G12S mutation. *Am J Med Genet A*. 2010;152a(11):2861-4.
280. Gripp KW, Stabley DL, Nicholson L, Hoffman JD, Sol-Church K. Somatic mosaicism for an HRAS mutation causes Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2006;140(20):2163-9.
281. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero J, López D, Sánchez E. Estudios españoles de crecimiento 20102011. 59-62 p.
282. Voigt M, Schneider KT, Jahrig K. [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1996;56(10):550-8.
283. Reinken L, Stolley H, Droese W, van Oost G. Teil 1: Longitudinale Entwicklung von Körpergewicht, Körperlänge, Hautfettfaldendicke, Kopf-, Brust und Bauchumfang bei gesunden Kindern - I. Säuglingsalter. (Klin. Pädiatr. 191 (1979) 556) Teil 2: Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder* II. Größe, Gewicht, Hautfettfalten von Kindern im Alter von 1,5 bis 16 Jahren. *Klin Padiatr*. 1980;192(01):25-33.
284. Redlefsen T, Commentz J, Meigen C, Hermanussen M. Reference values for height, weight and body mass index of German born Turkish children. *Anthropol Anz*. 2007;65(3):263-74.
285. Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM. Head circumference reference data: birth to 18 years. *Pediatrics*. 1987;79(5):706-12.
286. Tanner JM. *Foetus into man: Physical growth from conception to maturity*: Harvard University Press; 1990.

Referencias bibliográficas

287. Kouz K, Lissewski C, Spranger S, Mitter D, Riess A, Lopez-Gonzalez V, et al. Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation. *Genet Med*. 2016;18(12):1226-34.
288. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, et al. LEOPARD syndrome: a variant of Noonan syndrome strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(5):350-6.
289. Ezquieta B, Santomé JL, Carcavilla A, Guillén-Navarro E, Pérez-Aytés A, Sánchez 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 (Engl Ed)*. 2012;65(5):447-55.
290. Carcavilla A, García-Miñaur S, Pérez-Aytés A, Vendrell T, Pinto I, Guillén-Navarro E, et al. [Cardiofaciocutaneous syndrome, a Noonan syndrome related disorder: clinical and molecular findings in 11 patients]. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(2):67-72.
291. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834-43.
292. Binder G, Grathwol S, von Loeper K, Blumenstock G, Kaulitz R, Freiberg C, et al. Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *J Pediatr*. 2012;161(3):501-5.e1.
293. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016;105(1):73-85.e1-6.
294. Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;129:173-81.
295. Gortazar L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Sarsanedas E, Paya A, Mane L, et al. Trends in prevalence of gestational diabetes and perinatal outcomes in Catalonia, Spain, 2006 to 2015: the Diagestcat Study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(5):e3151.
296. Aguilar Cordero MJ, Baena Garcia L, Rodriguez Blanque R, Latorre Garcia J, Mur Villar N, Sanchez Lopez AM. [MATERNAL DIABETES MELLITUS AND ITS IMPACT ON CHILD NEURODEVELOPMENT; SYSTEMATIC REVIEW]. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2484-95.
297. Leach NT, Wilson Mathews DR, Rosenblum LS, Zhou Z, Zhu H, Heim RA. Comparative assessment of gene-specific variant distribution in prenatal and postnatal cohorts tested for Noonan syndrome and related conditions. *Genet Med*. 2019;21(2):417-25.
298. Aljeaid D, Sanchez AI, Wakefield E, Chadwell SE, Moore N, Prada CE, et al. Prevalence of pathogenic and likely pathogenic variants in the RASopathy genes in patients who have had panel testing for cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2019;179(4):608-14.
299. Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet*. 2006;15 Spec No 2:R220-6.
300. Tekendo-Ngongang C, Agenbag G, Bope CD, Esterhuizen AI, Wonkam A. Noonan Syndrome in South Africa: Clinical and Molecular Profiles. *Front Genet*. 2019;10:333.
301. Zenker M, Horn D, Wiczorek D, Allanson J, Pauli S, van der Burgt I, et al. SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Med Genet*. 44. England2007. p. 651-6.
302. Lepri F, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2011;32(7):760-72.
303. Moncini S, Bonati MT, Morella I, Ferrari L, Brambilla R, Riva P. Differential allelic expression of SOS1 and hyperexpression of the activating SOS1 c.755C variant in a Noonan syndrome family. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(11):1531-7.
304. Gripp KW, Zand DJ, Demmer L, Anderson CE, Dobyns WB, Zackai EH, et al. Expanding the SHOC2 mutation associated phenotype of Noonan syndrome with loose anagen hair: structural brain anomalies and myelofibrosis. *Am J Med Genet A*. 2013;161a(10):2420-30.
305. Altmuller F, Lissewski C, Bertola D, Flex E, Stark Z, Spranger S, et al. Genotype and phenotype spectrum of NRAS germline variants. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(7):823-31.

306. Pagnamenta AT, Kaisaki PJ, Bennett F, Burkitt-Wright E, Martin HC, Ferla MP, et al. Delineation of dominant and recessive forms of LZTR1-associated Noonan syndrome. *Clin Genet.* 2019;95(6):693-703.
307. Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillessen-Kaesbach G, et al. Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2003;11(2):201-6.
308. Baldassarre G, Mussa A, Dotta A, Banaudi E, Forzano S, Marinosci A, et al. Prenatal features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value. *Prenat Diagn.* 2011;31(10):949-54.
309. Gaudineau A, Doray B, Schaefer E, Sananes N, Fritz G, Kohler M, et al. Postnatal phenotype according to prenatal ultrasound features of Noonan syndrome: a retrospective study of 28 cases. *Prenat Diagn.* 2013;33(3):238-41.
310. Bulow L, Lissewski C, Bressel R, Rauch A, Stark Z, Zenker M, et al. Hydrops, fetal pleural effusions and chylothorax in three patients with CBL mutations. *Am J Med Genet A.* 2015;167a(2):394-9.
311. Achiron R, Heggesh J, Grisaru D, Goldman B, Lipitz S, Yagel S, et al. Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation. *Am J Med Genet.* 2000;92(3):159-65.
312. Menashe M, Arbel R, Raveh D, Achiron R, Yagel S. Poor prenatal detection rate of cardiac anomalies in Noonan syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(1):51-5.
313. Lee KA, Williams B, Roza K, Ferguson H, David K, Eddleman K, et al. PTPN11 analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Clin Genet.* 2009;75(2):190-4.
314. Pergament E, Alamillo C, Sak K, Fiddler M. Genetic assessment following increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2011;31(3):307-10.
315. Croonen EA, Nillesen WM, Stuurman KE, Oudesluijs G, van de Laar IM, Martens L, et al. Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):936-42.
316. Ali MM, Chasen ST, Norton ME. Testing for Noonan syndrome after increased nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2017;37(8):750-3.
317. Schreurs L, Lannoo L, De Catte L, Van Schoubroeck D, Devriendt K, Richter J. First trimester cystic hygroma colli: Retrospective analysis in a tertiary center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:60-4.
318. Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, Roberts AE. Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158a(12):3106-11.
319. Pannone L, Bocchinfuso G, Flex E, Rossi C, Baldassarre G, Lissewski C, et al. Structural, Functional, and Clinical Characterization of a Novel PTPN11 Mutation Cluster Underlying Noonan Syndrome. *Hum Mutat.* 2017;38(4):451-9.
320. Tajan M, Batut A, Cadoudal T, Deleruyelle S, Le Gonidec S, Saint Laurent C, et al. LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(42):E4494-503.
321. Collins E, Turner G. The Noonan syndrome--a review of the clinical and genetic features of 27 cases. *J Pediatr.* 1973;83(6):941-50.
322. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1936-41.
323. Bechtold S, Dalla Pozza R, Schmidt H, Bonfig W, Schwarz HP. Pubertal height gain in Ullrich-Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(8):987-93.
324. Zavras N, Meazza C, Pilotta A, Gertosio C, Pagani S, Tinelli C, et al. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr.* 2015;41:71.
325. Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):157-66.

Referencias bibliográficas

326. Siklar Z, Genens M, Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F, Bundak R, et al. The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8(3):305-12.
327. Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, et al. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):26-30.
328. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, Sharland M, Elsayi M, Yamada M, et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2291-7.
329. Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. *Horm Res*. 1995;44(4):164-7.
330. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipila I, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(3):267-73.
331. Bangalore Krishna K, Pagan P, Escobar O, Popovic J. Occurrence of Cranial Neoplasms in Pediatric Patients with Noonan Syndrome Receiving Growth Hormone: Is Screening with Brain MRI prior to Initiation of Growth Hormone Indicated? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):423-6.
332. McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A*. 2016;170a(1):195-201.
333. Noordam K, van der Burgt I, Brunner HG, Otten BJ. The relationship between clinical severity of Noonan's syndrome and growth, growth hormone (GH) secretion and response to GH treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(2):175-80.
334. Binder G. Response to growth hormone in short children with Noonan syndrome: correlation to genotype. *Horm Res*. 2009;72 Suppl 2:52-6.
335. Choi JH, Lee BH, Jung CW, Kim YM, Jin HY, Kim JM, et al. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(6):388-93.
336. Tafazoli A, Eshraghi P, Koletti ZK, Abbaszadegan M. Noonan syndrome - a new survey. *Arch Med Sci*. 2017;13(1):215-22.
337. Moniez S, Pienkowski C, Lepage B, Hamdi S, Daudin M, Oliver I, et al. Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(6):409-18.
338. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):437.
339. Marin Lda R, da Silva FT, de Sa LC, Brasil AS, Pereira A, Furquim IM, et al. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2012;33(1):1-5.
340. Croonen EA, Nillesen W, Schrandt C, Jongmans M, Scheffer H, Noordam C, et al. Noonan syndrome: comparing mutation-positive with mutation-negative dutch patients. *Mol Syndromol*. 2013;4(5):227-34.
341. Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok GTK, et al. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A*. 2017;173(9):2323-34.
342. Witt DR, Hoyme HE, Zonana J, Manchester DK, Fryns JP, Stevenson JG, et al. Lymphedema in Noonan syndrome: clues to pathogenesis and prenatal diagnosis and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1987;27(4):841-56.
343. Opitz JM. On congenital lymphedema. *Am J Med Genet*. 1986;24(1):127-9.
344. Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-a(10):1495-502.
345. Miyoshi Y, Yasuhara T, Date I. Noonan syndrome with occipito-atlantal dislocation and upper cervical cord compression due to C1 dysplasia and basilar invagination. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(6):463-6.

346. Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. *Horm Res.* 2009;71(4):185-93.
347. Baldassarre G, Mussa A, Carli D, Molinatto C, Ferrero GB. Constitutional bone impairment in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(3):692-8.
348. Choudhry KS, Grover M, Tran AA, O'Brian Smith E, Ellis KJ, Lee BH. Decreased bone mineralization in children with Noonan syndrome: another consequence of dysregulated RAS MAPKinase pathway? *Mol Genet Metab.* 2012;106(2):237-40.
349. Leoni C, Triumbari EKA, Vollono C, Onesimo R, Podagrosi M, Giorgio V, et al. Pain in individuals with RASopathies: Prevalence and clinical characterization in a sample of 80 affected patients. *Am J Med Genet A.* 2019.
350. Ierardo G, Luzzi V, Panetta F, Sfasciotti GL, Polimeni A. Noonan syndrome: A case report. *Eur J Paediatr Dent.* 2010;11(2):97-100.
351. Stone K, Wheeler A. A Review of Anatomy, Physiology, and Benign Pathology of the Nipple. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3236-40.
352. Dar H, Schmidt R, Nitowsky HM. Palmar crease variants and their clinical significance: a study of newborns at risk. *Pediatr Res.* 1977;11(2):103-8.
353. Coromilas A, Wynn J, Haverfield E, Chung WK. Nonspecific phenotype of Noonan syndrome diagnosed by whole exome sequencing. *Clin Case Rep.* 2015;3(4):237-9.
354. Jhang WK, Choi JH, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. Cardiac Manifestations and Associations with Gene Mutations in Patients Diagnosed with RASopathies. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(8):1539-47.
355. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, et al. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin.* 2018;14(2):225-35.
356. Thompson D, Patrick-Esteve J, Surcouf JW, Rivera D, Castellanos B, Desai P, et al. RAF1 variants causing biventricular hypertrophic cardiomyopathy in two preterm infants: further phenotypic delineation and review of literature. *Clin Dysmorphol.* 2017;26(4):195-9.
357. Calcagni G, Baban A, Lepri FR, Marino B, Tartaglia M, Digilio MC. Congenital heart defects in Noonan syndrome and RIT1 mutation. *Genet Med.* 18. United States 2016. p. 1320.
358. Zmolikova M, Puchmajerova A, Hecht P, Lebl J, Trkova M, Krepelova A. Coarctation of the aorta in Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2014;164a(5):1218-21.
359. Chen H, Li X, Liu X, Wang J, Zhang Z, Wu J, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):29.
360. Hickey EJ, Mehta R, Elmi M, Asoh K, McCrindle BW, Williams WG, et al. Survival implications: hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2011;6(1):41-7.
361. Denayer E, Peeters H, Sevenants L, Derbent M, Fryns JP, Legius E. NRAS Mutations in Noonan Syndrome. *Mol Syndromol.* 2012;3(1):34-8.
362. Martinelli S, Stellacci E, Pannone L, D'Agostino D, Consoli F, Lissewski C, et al. Molecular Diversity and Associated Phenotypic Spectrum of Germline CBL Mutations. *Hum Mutat.* 2015;36(8):787-96.
363. Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J.* 2012;164(3):442-8.
364. Hahn A, Lauriol J, Thul J, Behnke-Hall K, Logeswaran T, Schanzer A, et al. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentigines: palliative treatment with a rapamycin analog. *Am J Med Genet A.* 2015;167a(4):744-51.
365. Hemmati P, Dearani JA, Daly RC, King KS, Ammash NM, Cetta F, et al. Early Outcomes of Cardiac Surgery in Patients with Noonan Syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018.
366. Lam J, Corno A, Oorthuys HW, Marcelletti C. Unusual combination of congenital heart lesions in a child with Noonan's syndrome. *Pediatr Cardiol.* 1982;3(1):23-6.
367. Digilio MC, Romana Lepri F, Dentici ML, Henderson A, Baban A, Roberti MC, et al. Atrioventricular canal defect in patients with RASopathies. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(2):200-4.

Referencias bibliográficas

368. Menon S, Pierpont ME, Driscoll D. Giant cell aortitis and Noonan syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2008;3(4):291-4.
369. Ringle A, Rouse N, Toledano M, Lemahieu JM, Domanski O, Godart F, et al. Surgical management of giant coronary aneurysms in Noonan syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;221:107-9.
370. Fujimoto N, Nakajima H, Sugiura E, Dohi K, Kanemitsu S, Yamada N, et al. Bilateral giant coronary aneurysms in a 40-year-old male with Noonan syndrome caused by a KRAS germline mutation. *Int J Cardiol.* 2014;173(3):e63-6.
371. Ramaiah AK, Das JK, Shetty KR. Ectatic coronary arteries in a patient with Noonan syndrome on transoesophageal echocardiography. *Ann Card Anaesth.* 2014;17(2):139-40.
372. Calcagni G, Baban A, De Luca E, Leonardi B, Pongiglione G, Digilio MC. Coronary artery ectasia in Noonan syndrome: Report of an individual with SOS1 mutation and literature review. *Am J Med Genet A.* 2016;170(3):665-9.
373. Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, Croonen EA, van der Burgt CJ, Draaisma JM. Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1363-7.
374. Alfieri P, Cesarini L, De Rose P, Ricci D, Selicorni A, Menghini D, et al. Visual processing in Noonan syndrome: dorsal and ventral stream sensitivity. *Am J Med Genet A.* 2011;155a(10):2459-64.
375. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Rauen KA, et al. Effects of germline mutations in the Ras/MAPK signaling pathway on adaptive behavior: cardiofaciocutaneous syndrome and Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152a(3):591-600.
376. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(9):1143-72.
377. Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(2):144-50.
378. Shah N, Rodriguez M, Louis DS, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child.* 1999;81(1):28-31.
379. Zarate YA, Lichty AW, Champion KJ, Clarkson LK, Holden KR, Matheus MG. Unique cerebrovascular anomalies in Noonan syndrome with RAF1 mutation. *J Child Neurol.* 2014;29(8):Np13-7.
380. Verloes A, Heron D, Billette de Villemeur T, Afenjar A, Baumann C, Bahi-Buisson N, et al. [Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability]. *Arch Pediatr.* 2012;19(2):194-207.
381. Verhoeven W, Wingbermuehle E, Egger J, Van der Burgt I, Tuinier S. Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet A.* 2008;146a(2):191-6.
382. Wood A, Massarano A, Super M, Harrington R. Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child.* 1995;72(2):153-5.
383. Garg S, Brooks A, Burns A, Burkitt-Wright E, Kerr B, Huson S, et al. Autism spectrum disorder and other neurobehavioural comorbidities in rare disorders of the Ras/MAPK pathway. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(5):544-9.
384. Lee BH, Kim JM, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. *J Pediatr.* 2011;159(6):1029-35.
385. Ekvall S, Wilbe M, Dahlgren J, Legius E, van Haeringen A, Westphal O, et al. Mutation in NRAS in familial Noonan syndrome--case report and review of the literature. *BMC Med Genet.* 2015;16:95.
386. George CD, Patton MA, el Sawi M, Sharland M, Adam EJ. Abdominal ultrasound in Noonan syndrome: a study of 44 patients. *Pediatr Radiol.* 1993;23(4):316-8.
387. Golay V, Pandey R, Roychowdhary A. Chronic tubulointerstitial nephritis in a solitary kidney of a child with Noonan syndrome. *Indian J Nephrol.* 22. India2012. p. 304-6.
388. Gupta A, Khaira A, Lal C, Mahajan S, Tiwari SC. Noonan syndrome: crossed fused ectopic kidneys and focal segmental glomerulosclerosis-a rare association. *Clin Exp Nephrol.* 13. Japan2009. p. 531-2.
389. Semizel E, Bostan OM, Saglam H. Bilateral multiple pulmonary arteriovenous fistulas and duplicated renal collecting system in a child with Noonan's syndrome. *Cardiol Young.* 2007;17(2):229-31.

390. Digilio M, Marino B. Clinical manifestations of Noonan syndrome. *Images Paediatr Cardiol.* 2001;3(2):19-30.
391. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, et al. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3359-64.
392. Cizmarova M, Hlinkova K, Bertok S, Kotnik P, Duba HC, Bertalan R, et al. New Mutations Associated with Rasopathies in a Central European Population and Genotype-Phenotype Correlations. *Ann Hum Genet.* 2016;80(1):50-62.
393. van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA, et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(6):874-8.
394. Scheiber C, Hirschfelder A, Grabel S, Peters H, Olze H. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(6):889-94.
395. Ziegler A, Loundon N, Jonard L, Cave H, Baujat G, Gherbi S, et al. Noonan Syndrome: An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis? *Otol Neurotol.* 2017;38(8):1081-4.
396. Tokgoz-Yilmaz S, Turkyilmaz MD, Cengiz FB, Sjostrand AP, Kose SK, Tekin M. Audiological findings in Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;89:50-4.
397. Horowitz SL, Morishima A. Palatal abnormalities in the syndrome of gonadal dysgenesis and its variants and in Noonan's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(6):839-44.
398. Chery M, Philippe C, Worms AM, Gilgenkrantz S. The Noonan syndrome. The Nancy experience revisited. *Genet Couns.* 1993;4(2):113-8.
399. Barberia Leache E, Saavedra Ontiveros D, Maroto Edo M. Etiopathogenic analysis of the caries on three patients with Noonan Syndrome. *Med Oral.* 2003;8(2):136-42.
400. Mallineni SK, Yung Yiu CK, King NM. Oral manifestations of Noonan syndrome: review of the literature and a report of four cases. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(4):1503-9.
401. Torres-Carmona MA, Arenas-Sordo ML, Saavedra-Ontiveros D, Sanchez-Guerrero MC. [Periodontal disease in Noonan's syndrome]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1991;48(4):271-4.
402. Uloopi KS, Madhuri V, Gopal AS, Vinay C, Chandrasekhar R. Multiple Unerupted Permanent Teeth Associated with Noonan Syndrome. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5(4):317-20.
403. Cao H, Alrejaye N, Klein OD, Goodwin AF, Oberoi S. A review of craniofacial and dental findings of the RASopathies. *Orthod Craniofac Res.* 2017;20 Suppl 1:32-8.
404. Nugent DJ, Romano AA, Sabharwal S, Cooper DL. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. *J Blood Med.* 2018;9:185-92.
405. Bertola DR, Carneiro JD, D'Amico EA, Kim CA, Albano LM, Sugayama SM, et al. Hematological findings in Noonan syndrome. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2003;58(1):5-8.
406. Singer ST, Hurst D, Addiego JE, Jr. Bleeding disorders in Noonan syndrome: three case reports and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(2):130-4.
407. Artoni A, Selicorni A, Passamonti SM, Lecchi A, Bucciarelli P, Cerutti M, et al. Hemostatic abnormalities in Noonan syndrome. *Pediatrics.* 2014;133(5):e1299-304.
408. Kehrer-Sawatzki H, Farschtschi S, Mautner VF, Cooper DN. The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis. *Hum Genet.* 2017;136(2):129-48.
409. Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2014;51(10):689-97.
410. Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, Song X, Buechner J, Jung A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2003;34(2):148-50.
411. Loh ML, Vattikuti S, Schubert S, Reynolds MG, Carlson E, Lieu KH, et al. Mutations in PTPN11 implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis. *Blood.* 2004;103(6):2325-31.

Referencias bibliográficas

412. Garavelli L, Cordeddu V, Errico S, Bertolini P, Street ME, Rosato S, et al. Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair: a second case with neuroblastoma. *Am J Med Genet A*. 2015;167a(8):1902-7.
413. Becker H, Yoshida K, Blagitko-Dorfs N, Claus R, Pantic M, Abdelkarim M, et al. Tracing the development of acute myeloid leukemia in CBL syndrome. *Blood*. 2014;123(12):1883-6.
414. Neumann TE, Allanson J, Kavamura I, Kerr B, Neri G, Noonan J, et al. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(4):420-5.
415. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(8):870-4.
416. Siegfried A, Cancas C, Denuelle M, Loukh N, Tauber M, Cave H, et al. Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):1061-5.
417. Svensson J, Carlsson A, Ericsson UB, Westphal O, Ivarsson SA. Noonan's syndrome and autoimmune diseases. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(2):217-8.
418. Vesterhus P, Aarskog D. Noonan's syndrome and autoimmune thyroiditis. *J Pediatr*. 1973;83(2):237-40.
419. Amoroso A, Garzia P, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, Mitterhofer AP, et al. The unusual association of three autoimmune diseases in a patient with Noonan syndrome. *J Adolesc Health*. 2003;32(1):94-7.
420. Lee MJ, Kim BY, Ma JS, Choi YE, Kim YO, Cho HJ, et al. Hashimoto thyroiditis with an unusual presentation of cardiac tamponade in Noonan syndrome. *Korean J Pediatr*. 2016;59(Suppl 1):S112-s5.
421. Martin DM, Gencyuz CF, Petty EM. Systemic lupus erythematosus in a man with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 2001;102(1):59-62.
422. Alanay Y, Balci S, Ozen S. Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus: presentation in childhood. *Clin Dysmorphol*. 2004;13(3):161-3.
423. Lopez-Rangel E, Malleson PN, Lirenman DS, Roa B, Wiszniewska J, Lewis ME. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune disorders in children with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;139(3):239-42.
424. Lisbona MP, Moreno M, Orellana C, Gratacos J, Larrosa M. Noonan syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(3):267-9.
425. Bader-Meunier B, Cave H, Jeremiah N, Magerus A, Lanzarotti N, Rieux-Laucat F, et al. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic lupus erythematosus? Case report and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):217-9.
426. Carcavilla Urqui A, Santome Collazo JL, Barrio Castellanos R, Ezquieta Zubicaray B. [A case of Noonan Syndrome with coeliac disease due to SOS1 mutation]. *Med Clin (Barc)*. 137. Spain2011. p. 666-7.
427. Kota SK, Meher LK, Jammula S, Modi KD. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(2):70-6.
428. Loddo I, Romano C, Cutrupi MC, Sciveres M, Riva S, Salpietro A, et al. Autoimmune liver disease in Noonan Syndrome. *Eur J Med Genet*. 2015;58(3):188-90.
429. Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A*. 2012;158a(5):1077-82.
430. Colley A, Donnai D, Evans DG. Neurofibromatosis/Noonan phenotype: a variable feature of type 1 neurofibromatosis. *Clin Genet*. 1996;49(2):59-64.
431. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, et al. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1288-92.

432. Sabbagh A, Pasmant E, Imbard A, Luscan A, Soares M, Blanche H, et al. NF1 molecular characterization and neurofibromatosis type I genotype-phenotype correlation: the French experience. *Hum Mutat.* 2013;34(11):1510-8.
433. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(6):E1506-18.
434. Ning X, Farschtschi S, Jones A, Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Friedman JM. Growth in neurofibromatosis 1 microdeletion patients. *Clin Genet.* 2016;89(3):351-4.
435. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Hogel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet.* 2010;47(9):623-30.
436. Nguyen R, Mir TS, Kluwe L, Jett K, Kentsch M, Mueller G, et al. Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions. *Clin Genet.* 2013;84(4):344-9.
437. Verloes A, Guidi O, Frederic J, Lambotte C. Noonan and Klinefelter syndromes in a child. *Am J Med Genet.* 1987;27(3):727-8.
438. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80(1):140-51.
439. Quintans B, Pardo J, Campos B, Barros F, Volpini V, Carracedo A, et al. Neurofibromatosis without Neurofibromas: Confirmation of a Genotype-Phenotype Correlation and Implications for Genetic Testing. *Case Rep Neurol.* 3. Switzerland2011. p. 86-90.
440. Trevisson E, Morbidoni V, Forzan M, Daolio C, Fumini V, Parrozzani R, et al. The Arg1038Gly missense variant in the NF1 gene causes a mild phenotype without neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med.* 2019:e616.
441. Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S, et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet.* 2018;102(1):69-87.
442. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat.* 2015;36(11):1052-63.
443. Kehrer-Sawatzki H. Neurofibromatosis Type 1 Without Neurofibromas: Genotype-Phenotype Correlations in NF1. *Hum Mutat.* 2015;36(11):v.
444. Pinna V, Lanari V, Daniele P, Consoli F, Agolini E, Margiotti K, et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(8):1068-71.
445. Santoro C, Maietta A, Giugliano T, Melis D, Perrotta S, Nigro V, et al. Arg(1809) substitution in neurofibromin: further evidence of a genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type 1. *Eur J Hum Genet.* 23. England2015. p. 1460-1.
446. Carey J, Stevenson D, Ota M, Neil S, Viskochil D, editors. Is there an Noonan syndrome: part 2: documentation of the clinical and molecular aspects of an important family. *Proc Greenwood Genet Center;* 1997.
447. Bertola DR, Pereira AC, Passeti F, de Oliveira PS, Messiaen L, Gelb BD, et al. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: molecular evidence of the concurrence of both disorders in a patient. *Am J Med Genet A.* 2005;136(3):242-5.
448. Thiel C, Wilken M, Zenker M, Sticht H, Fahsold R, Gusek-Schneider GC, et al. Independent NF1 and PTPN11 mutations in a family with neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009;149a(6):1263-7.
449. Prada CE, Zarate YA, Hagenbuch S, Lovell A, Schorry EK, Hopkin RJ. Lethal presentation of neurofibromatosis and Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155a(6):1360-6.

Referencias bibliográficas

450. Baquedano Lobera I, Izquierdo Alvarez S, Olivan Del Cacho MJ. Rasopathies case report: concurrence of two pathogenic variations de novo in NF1 and KRAS genes in a patient. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):92.
451. Stevenson DA, Viskochil DH, Rope AF, Carey JC. Clinical and molecular aspects of an informative family with neurofibromatosis type 1 and Noonan phenotype. *Clin Genet.* 2006;69(3):246-53.
452. Reig I, Boixeda P, Fleta B, Morenoc C, Gamez L, Truchuelo M. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: case report and clinicopathogenic review of the Neurofibromatosis-Noonan syndrome and RAS-MAPK pathway. *Dermatol Online J.* 2011;17(4):4.
453. Vuralli D, Gonc N, Vidaud D, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N. Growth Hormone Deficiency in a Child with Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(1):96-100.
454. Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16 Suppl 2:289-92.
455. Virdis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, et al. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:841-4.
456. Kocova M, Kochova E, Sukarova-Angelovska E. Optic glioma and precocious puberty in a girl with neurofibromatosis type 1 carrying an R681X mutation of NF1: case report and review of the literature. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:82.
457. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988;1(3):172-8.
458. Ponti G, Pellacani G, Martorana D, Mandel VD, Loschi P, Pollio A, et al. Giant elephantiasis neuromatosa in the setting of neurofibromatosis type 1: A case report. *Oncol Lett.* 2016;11(6):3709-14.
459. Roth TM, Petty EM, Barald KF. The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *Am J Med Genet A.* 2008;146a(12):1624-33.
460. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J.* 2002;143(5):883-8.
461. Incecik F, Herguner OM, Alinc Erdem S, Altunbasak S. Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(8):714-6.
462. Ben-Shachar S, Constantini S, Hallevi H, Sach EK, Upadhyaya M, Evans GD, et al. Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(5):535-9.
463. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;95(2):108-17.
464. Malmcrona R, Zoller M, Rembeck B. Heart rhythm in patients with neurofibromatosis type 1. *Cardiology.* 1996;87(4):300-2.
465. Lasam G, Lasam M. High Grade Atrioventricular Block in Von Recklinghausen Disease: A Rare Phenomenon. *Cardiol Res.* 2018;9(3):176-9.
466. Neiman HL, Mena E, Holt JF, Stern AM, Perry BL. Neurofibromatosis and congenital heart disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1974;122(1):146-9.
467. Verma S, Ahmed S, Gudapati SB, King DW, Meador KJ, Ahmed R. Arrhythmias in neurofibromatosis. A case report and review of the literature. *Cardiology.* 2001;95(3):167-9.
468. Eby NS, Griffith JL, Gutmann DH, Morris SM. Adaptive functioning in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognition, behavior, and magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(8):972-8.
469. Chisholm AK, Anderson VA, Pride NA, Malarbi S, North KN, Payne JM. Social Function and Autism Spectrum Disorder in Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(3):317-40.
470. Serdaroglu E, Konuskan B, Karli Oguz K, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav.* 2019;98(Pt A):6-9.
471. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013;54(10):1810-4.

472. Pecoraro A, Arehart E, Gallentine W, Radtke R, Smith E, Pizoli C, et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1. *Epilepsy Behav.* 2017;73:137-41.
473. Iwanowski P, Kowalska M, Predecki M, Dorszewska J, Kozubski W, Rydzanicz M, et al. Primary progressive multiple sclerosis and neurofibromatosis type 1. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;32:66-9.
474. Mohebi N, Moghaddasi M, Maryam Z. Relapsing Remitting Multiple Sclerosis in an Iranian Patient with Neurofibromatosis Type I. *Neurol Int.* 2015;7(2):5966.
475. Etemadifar M, Fatehi F, Sahraian MA, Borhanihaghighi A, Ardestani PM, Kaji-Esfahani M, et al. Multiple sclerosis and neurofibromatosis type 1: report of seven patients from Iran. *Mult Scler.* 2009;15(9):1126-30.
476. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019;143(5).
477. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
478. Leppavirta J, Kallionpää RA, Uusitalo E, Vahlberg T, Poyhonen M, Peltonen J, et al. Congenital anomalies in neurofibromatosis 1: a retrospective register-based total population study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):5.
479. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002;4(3):105-11.
480. Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, Murphree AL. Images of Lisch nodules across the spectrum. *Eye (Lond).* 1993;7 (Pt 1):95-101.
481. Friedrich RE, Nuding MA. Optic Pathway Glioma and Cerebral Focal Abnormal Signal Intensity in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, Treatment Choices and Follow-up in 134 Affected Individuals and a Brief Review of the Literature. *Anticancer Res.* 2016;36(8):4095-121.
482. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017;23(12):e46-e53.
483. Zapata Laguado MI, Lizarazo Hurtado DV, Bonilla Gomez CE. Neurofibromatosis Type 1 - Association with Breast Cancer, Basal Cell Carcinoma of the Skin, and Low-Grade Peripheral Nerve Sheath Sarcoma: Case Report and Literature Review. *Case Rep Oncol.* 12. Switzerland2019. p. 228-34.
484. Favaloro EJ, Zafer M, Nair SC, Hertzberg M, North K. Evaluation of primary haemostasis in people with neurofibromatosis type 1. *Clin Lab Haematol.* 2004;26(5):341-5.
485. Hirata D, Nara H, Inaba T, Muroi R, Kanegane H, Miyawaki T, et al. von Recklinghausen disease in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *Intern Med.* 2002;41(11):1039-43.
486. Moskop A, Dalrymple A, Dolatshahi L. Systemic Lupus Erythematosus, Evans Syndrome, and Neurofibromatosis: An Unusual Combination in Pediatric Patient. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019.
487. Mbekeani JN, Galvez-Ruis A, Nezzar H, Conca W, Ahmed M. Antiphospholipid syndrome and neurofibromatosis type I: a coincidence or new association? *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82(2):155-7.
488. Gundogdu B, Yolbas S, Yildirim A, Gonen M, Koca SS. Coexistence of Ankylosing Spondylitis and Neurofibromatosis Type 1. *Case Rep Rheumatol.* 2016;2016:4039801.
489. Shamsadini S, Abazardi H, Shamsadini F. Leopard syndrome. *Lancet.* 354. England1999. p. 1530.
490. Ho IC, O'Donnell D, Rodrigo C. The occurrence of supernumerary teeth with isolated, nonfamilial leopard (multiple lentiginos) syndrome: report of case. *Spec Care Dentist.* 1989;9(6):200-2.
491. Aboh IV, Chisci G, Gennaro P, Gabriele G, Cascino F, Ginori A, et al. LEOPARD syndrome: maxillofacial care. *J Craniofac Surg.* 2014;25(3):1094-5.
492. Urs P, Konde S, Chouta N, Raj S. LEOPARD syndrome: you could be the first one to diagnose! *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015;33(1):57-60.
493. Yam AA, Faye M, Kane A, Diop F, Coulybaly-Ba D, Tamba-Ba A, et al. Oro-dental and craniofacial anomalies in LEOPARD syndrome. *Oral Dis.* 2001;7(3):200-2.
494. Cancado FH, Silva LC, Taitson PF, Andrade AC, Pithon MM, Oliveira DD. Do you know this syndrome? Leopard syndrome. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):127-9.

Referencias bibliográficas

495. Cabanas A, Badui E, Estanol B, Aguilar F, Gonzalez N, Lopez J. [Leopard syndrome with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and cerebral arteriovenous malformation. Report of a case]. Arch Inst Cardiol Mex. 1985;55(2):147-51.
496. Docker D, Schubach M, Menzel M, Spaich C, Gabriel HD, Zenker M, et al. Germline PTPN11 and somatic PIK3CA variant in a boy with megalencephaly-capillary malformation syndrome (MCAP)--pure coincidence? Eur J Hum Genet. 2015;23(3):409-12.
497. Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F. [Leopard syndrome and hypertrophic cardiomyopathy]. Radiologia. 53. Spain2011. p. 284-6.
498. Gelb BD, Chung WK. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4(7):a013953.
499. Woywodt A, Welzel J, Haase H, Duerholz A, Wiegand U, Potratz J, et al. Cardiomyopathic lentiginosis/LEOPARD syndrome presenting as sudden cardiac arrest. Chest. 1998;113(5):1415-7.
500. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, Calabro P, Digilio MC, Maddaloni V, et al. Genotype-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. Am J Med Genet A. 2008;146a(5):620-8.
501. Watanabe Y, Yano S, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Yoshino M, et al. A familial case of LEOPARD syndrome associated with a high-functioning autism spectrum disorder. Brain Dev. 2011;33(7):576-9.
502. Beier AD, Barrett RJ, Burke K, Kole B, Soo TM. Leopard syndrome and Chiari type I malformation: a case report and review of the literature. Neurologist. 2009;15(1):37-9.
503. Liang JS, Chien YH, Hwu WL, Yeh SJ, Peng SF. Schizencephaly in LEOPARD syndrome. Pediatr Neurol. 2009;41(1):71-3.
504. Conboy E, Dhamija R, Wang M, Xie J, Dyck PJ, Bridges AG, et al. Paraspinal neurofibromas and hypertrophic neuropathy in Noonan syndrome with multiple lentigines. J Med Genet. 2016;53(2):123-6.
505. Spatola M, Wider C, Kuntzer T, Croquelois A. PTPN11 mutation manifesting as LEOPARD syndrome associated with hypertrophic plexi and neuropathic pain. BMC Neurol. 2015;15:55.
506. Brems H, Legius E. Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1. Keio J Med. 2013;62(4):107-12.
507. Bianchessi D, Morosini S, Saletti V, Ibba MC, Natacci F, Esposito S, et al. 126 novel mutations in Italian patients with neurofibromatosis type 1. Mol Genet Genomic Med. 2015;3(6):513-25.
508. Denayer E, Descheemaeker MJ, Stewart DR, Keymolen K, Plasschaert E, Ruppert SL, et al. Observations on intelligence and behavior in 15 patients with Legius syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2011;157c(2):123-8.
509. Laycock-van Spyk S, Jim HP, Thomas L, Spurlock G, Fares L, Palmer-Smith S, et al. Identification of five novel SPRED1 germline mutations in Legius syndrome. Clin Genet. 2011;80(1):93-6.
510. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Molecular and clinical characterization of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome. Am J Med Genet A. 2007;143a(8):799-807.
511. McDaniel CH, Fujimoto A. Intestinal malrotation in a child with cardio-facio-cutaneous syndrome. Am J Med Genet. 1997;70(3):284-6.
512. Siegel DH, McKenzie J, Frieden IJ, Rauen KA. Dermatological findings in 61 mutation-positive individuals with cardiofaciocutaneous syndrome. Br J Dermatol. 2011;164(3):521-9.
513. Weiss G, Confino Y, Shemer A, Trau H. Cutaneous manifestations in the cardiofaciocutaneous syndrome, a variant of the classical Noonan syndrome. Report of a case and review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004;18(3):324-7.
514. Morice-Picard F, Ezzedine K, Delrue MA, Arveiler B, Fergelot P, Taieb A, et al. Cutaneous manifestations in Costello and cardiofaciocutaneous syndrome: report of 18 cases and literature review. Pediatr Dermatol. 2013;30(6):665-73.
515. Goodwin AF, Oberoi S, Landan M, Charles C, Groth J, Martinez A, et al. Craniofacial and dental development in cardio-facio-cutaneous syndrome: the importance of Ras signaling homeostasis. Clin Genet. 2013;83(6):539-44.

516. Al-Rahawan MM, Chute DJ, Sol-Church K, Gripp KW, Stabley DL, McDaniel NL, et al. Hepatoblastoma and heart transplantation in a patient with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007;143a(13):1481-8.
517. Kavamura MI, Peres CA, Alchorne MM, Brunoni D. CFC index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet*. 2002;112(1):12-6.
518. DeRoos ST, Ryan MM, Ouvrier RA. Peripheral neuropathy in cardiofaciocutaneous syndrome. *Pediatr Neurol*. 2007;36(4):250-2.
519. Manci EA, Martinez JE, Horenstein MG, Gardner TM, Ahmed A, Mancao MC, et al. Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC) with congenital peripheral neuropathy and nonorganic malnutrition: an autopsy study. *Am J Med Genet A*. 2005;137(1):1-8.
520. Stevenson DA, Allen S, Tidyman WE, Carey JC, Viskochil DH, Stevens A, et al. Peripheral muscle weakness in RASopathies. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):394-9.
521. Pezzani L, Marchetti D, Cereda A, Caffi LG, Manara O, Mamoli D, et al. Atypical presentation of pediatric BRAF RASopathy with acute encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2018;176(12):2867-71.
522. Okuzono S, Fukai R, Noda M, Miyake N, Lee S, Kaku N, et al. An acute encephalopathy with reduced diffusion in BRAF-associated cardio-facio-cutaneous syndrome. *Brain Dev*. 2019;41(4):378-81.
523. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1392-7.
524. Sol-Church K, Stabley DL, Nicholson L, Gonzalez IL, Gripp KW. Paternal bias in parental origin of HRAS mutations in Costello syndrome. *Hum Mutat*. 2006;27(8):736-41.
525. Zampino G, Pantaleoni F, Carta C, Cobellis G, Vasta I, Neri C, et al. Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. *Hum Mutat*. 2007;28(3):265-72.
526. Kerr B, Allanson J, Delrue MA, Gripp KW, Lacombe D, Lin AE, et al. The diagnosis of Costello syndrome: nomenclature in Ras/MAPK pathway disorders. *Am J Med Genet A*. 2008;146a(9):1218-20.
527. Rauen KA. Distinguishing Costello versus cardio-facio-cutaneous syndrome: BRAF mutations in patients with a Costello phenotype. *Am J Med Genet A*. 2006;140(15):1681-3.
528. Lo FS, Lin JL, Kuo MT, Chiu PC, Shu SG, Chao MC, et al. Noonan syndrome caused by germline KRAS mutation in Taiwan: report of two patients and a review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2009;168(8):919-23.
529. Gomez-Ospina N, Kuo C, Ananth AL, Myers A, Brennan ML, Stevenson DA, et al. Respiratory system involvement in Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1849-57.
530. Johnson JP, Golabi M, Norton ME, Rosenblatt RM, Feldman GM, Yang SP, et al. Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause. *J Pediatr*. 1998;133(3):441-8.
531. Legault L, Gagnon C, Lapointe N. Growth hormone deficiency in Costello syndrome: a possible explanation for the short stature. *J Pediatr*. 138. United States 2001. p. 151-2.
532. Hennekam RC. Costello syndrome: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;117c(1):42-8.
533. White SM, Graham JM, Jr., Kerr B, Gripp K, Weksberg R, Cytrynbaum C, et al. The adult phenotype in Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;136(2):128-35.
534. Stevenson DA, Yang FC. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157c(2):90-103.
535. Leoni C, Stevenson DA, Martini L, De Sanctis R, Mascolo G, Pantaleoni F, et al. Decreased bone mineral density in Costello syndrome. *Mol Genet Metab*. 2014;111(1):41-5.
536. Hopkins E, Lin AE, Krepkovich KE, Axelrad ME, Sol-Church K, Stabley DL, et al. Living with Costello syndrome: quality of life issues in older individuals. *Am J Med Genet A*. 2010;152a(1):84-90.
537. van der Burgt I, Kupsy W, Stassou S, Nadroo A, Barroso C, Diem A, et al. Myopathy caused by HRAS germline mutations: implications for disturbed myogenic differentiation in the presence of constitutive HRas activation. *J Med Genet*. 44. England 2007. p. 459-62.

Referencias bibliográficas

538. Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, Chatfield KC, Chidekel A, Dobyns W, et al. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *Am J Med Genet A*. 2019;179(9):1725-44.
539. Estep AL, Tidyman WE, Teitell MA, Cotter PD, Rauen KA. HRAS mutations in Costello syndrome: detection of constitutional activating mutations in codon 12 and 13 and loss of wild-type allele in malignancy. *Am J Med Genet A*. 2006;140(1):8-16.
540. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;137c(1):72-7.
541. Bertola D, Buscarilli M, Stabley DL, Baker L, Doyle D, Bartholomew DW, et al. Phenotypic spectrum of Costello syndrome individuals harboring the rare HRAS mutation p.Gly13Asp. *Am J Med Genet A*. 2017;173(5):1309-18.
542. McCormick EM, Hopkins E, Conway L, Catalano S, Hossain J, Sol-Church K, et al. Assessing genotype-phenotype correlation in Costello syndrome using a severity score. *Genet Med*. 2013;15(7):554-7.
543. Lo IF, Brewer C, Shannon N, Shorto J, Tang B, Black G, et al. Severe neonatal manifestations of Costello syndrome. *J Med Genet*. 45. England2008. p. 167-71.
544. Gripp KW, Hopkins E, Serrano A, Leonard NJ, Stabley DL, Sol-Church K. Transmission of the rare HRAS mutation (c. 173C > T; p.T58I) further illustrates its attenuated phenotype. *Am J Med Genet A*. 2012;158a(5):1095-101.
545. Gripp KW, Kolbe V, Brandenstein LI, Rosenberger G. Attenuated phenotype of Costello syndrome and early death in a patient with an HRAS mutation (c.179G>T; p.Gly60Val) affecting signalling dynamics. *Clin Genet*. 2017;92(3):332-7.
546. Gremer L, De Luca A, Merbitz-Zahradnik T, Dallapiccola B, Morlot S, Tartaglia M, et al. Duplication of Glu37 in the switch I region of HRAS impairs effector/GAP binding and underlies Costello syndrome by promoting enhanced growth factor-dependent MAPK and AKT activation. *Hum Mol Genet*. 2010;19(5):790-802.
547. Lorenz S, Lissewski C, Simsek-Kiper PO, Alanay Y, Boduroglu K, Zenker M, et al. Functional analysis of a duplication (p.E63_D69dup) in the switch II region of HRAS: new aspects of the molecular pathogenesis underlying Costello syndrome. *Hum Mol Genet*. 2013;22(8):1643-53.
548. Gripp KW, Sol-Church K, Smpokou P, Graham GE, Stevenson DA, Hanson H, et al. An attenuated phenotype of Costello syndrome in three unrelated individuals with a HRAS c.179G>A (p.Gly60Asp) mutation correlates with uncommon functional consequences. *Am J Med Genet A*. 2015;167a(9):2085-97.
549. Pantaleoni F, Lev D, Cirstea IC, Motta M, Lepri FR, Bottero L, et al. Aberrant HRAS transcript processing underlies a distinctive phenotype within the RASopathy clinical spectrum. *Hum Mutat*. 2017;38(7):798-804.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIOS GENÉTICOS DE LAS SECCIONES DE GENÉTICA MÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA DE MURCIA Y DEL UNIVERSITÄTSKLINIKUM DE ESSEN.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PRUEBAS GENÉTICAS

Médico que informa..... del Servicio.....
 Persona a quien informa (DNI)
 Relación con el paciente
 Testimonio de la información (DNI)

Declaro estar informado y haber comprendido que (*nombre del paciente o familiar*)

.....
 puede estar afectado o ser portador de un trastorno genético hereditario y que el diagnóstico se basa en los resultados de pruebas de laboratorio, las cuales se realizan a partir de muestras biológicas del paciente, y de otros familiares cuando sea necesario.

Doy consentimiento al equipo médico del Hospital para utilizar estas muestras para el proceso diagnóstico, en el propio Hospital Virgen de la Arrixaca, Centro de Bioquímica y Genética Clínica y/o en otros centros designados por éste, siempre de acuerdo con las regulaciones y normas éticas vigentes.

SI NO

Doy consentimiento para el almacenamiento y conservación de las muestras para posibles investigaciones futuras sobre la enfermedad genética.

SI NO

Doy consentimiento para a la utilización de las muestras como población control en otros estudios científicos dirigidos a mejorar el conocimiento de otras enfermedades genéticas.

SI NO

Se me ha informado que tengo derecho a decidir si quiero saber o no el resultado de las pruebas realizadas, y que tengo derecho a cambiar de opinión en el futuro. Actualmente,

- Sí deseo conocer el resultado en relación a la patología del paciente
 No deseo conocer el resultado en relación a la patología del paciente
- Sí deseo conocer el resultado en relación a otras patologías
 No deseo conocer el resultado en relación a otras patologías

Lugar y fecha:

Firma del médico

Firma del paciente
o persona responsable

Firma testigo
Relación con el paciente



CONSENTIMIENTO INFORMADO (C-GEN-HCUVA-004) ESTUDIO DE SECUENCIACIÓN MASIVA NGS

SECCIÓN GENÉTICA MÉDICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN ARRIXACA

ESTUDIO GENÉTICO MEDIANTE TÉCNICA DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

Descripción de la técnica

Se trata de una tecnología molecular que es capaz de determinar la secuencia del ADN de un número variable de genes *de forma simultánea*. Este tipo de abordaje diagnóstico del estudio de los genes es útil en aquellas enfermedades genéticas causadas por más de un gen. Cuando estamos ante un paciente con sospecha de una enfermedad genética pero que no se es capaz de orientar clínicamente el gen candidato, esta tecnología resulta idónea, ya que ofrece la posibilidad de estudiar la totalidad de los 22.000 genes, mediante la secuenciación del exoma, con el fin de intentar identificar la posible causa de la enfermedad o del trastorno genético.

¿Cómo se realiza?

Habitualmente el estudio se dirige inicialmente al análisis de un grupo o panel de genes relacionados con la enfermedad que ha motivado el estudio. En el caso de no identificar ninguna alteración, si existe indicación médica, se puede completar con el estudio del exoma completo. Aun así, tras la aplicación de estos estudios, es posible que no se pueda encontrar la causa de la enfermedad.

Limitaciones de la NGS

Los estudios de secuenciación masiva son estudios complejos que generan muchos datos que precisaran de una exhaustiva evaluación para determinar cuáles pueden ser o no relevantes. También existen limitaciones técnicas, como regiones en los genes que pueden resultar difíciles de analizar y es importante conocerlo para poder interpretar correctamente los resultados.

Si se ha realizado el estudio de un panel de genes, solo se van a detectar variantes en los genes incluidos, no detectando variantes posiblemente causales en otros genes. Es importante por tanto conocer el listado de genes que se han analizado para completar el estudio diagnóstico.

¿Qué tipos de resultados podemos obtener en la NGS?

Hay 4 tipo de resultados posibles:

1. Detección de una variante patogénica, causal, que explique el fenotipo del paciente.
2. Detección de variantes de significado incierto. Estos resultados van a ocasionar la necesidad de estudiar a otros miembros de la familia (estudio de segregación de la variante), así como solicitar en ocasiones, estudios complementarios para intentar atribuir una posible patogenicidad a la variante.
3. No detección de ninguna variante causal ni de significado incierto.
4. En caso de realizar secuenciación del exoma, se pueden detectar hallazgos incidentales: detección de variantes patogénicas en no relacionados con la enfermedad que motivó el estudio, pero que pueden tener implicaciones para la salud del paciente y/o de sus familiares.

¿Qué hallazgos se van a informar tras un estudio de NGS?

Se informan:

- Variantes causales o relacionadas con la enfermedad que indicó el estudio.
- Si el paciente o el tutor legal lo autoriza, se informarán los hallazgos incidentales que pudieran tener consecuencias importantes para la salud del paciente o de sus familiares (ejemplo, variantes patogénicas en genes causantes de enfermedades cardiovasculares que predisponen a muerte súbita o en genes que predisponen al desarrollo de cáncer hereditario).
- Variantes que confirman el estado de portador (sano) de una enfermedad (ejemplo, fibrosis quística del páncreas), en aquellas enfermedades en las que la frecuencia de portadores en nuestra población sea mayor o igual a 1/50.

No se informan:

- Variantes de significado incierto sin relación causal aparente con el motivo del estudio.
- Variantes que confirman el estado de portador (sano) de una variante patogénica causante de una enfermedad, en enfermedades en las que la frecuencia de portadores en nuestra población sea baja, salvo en casos en los que haya consanguinidad en la pareja.

Relevancia de revisar los estudios de secuenciación masiva en el tiempo, según el avance el conocimiento en genética

El estudio sobre la función de los genes y su papel en determinadas enfermedades genéticas avanza de forma muy rápida. Una variante considerada de significado incierto en un momento dado deberá ser revisada más adelante, puesto que puede haber cambios en su clasificación con el avance del conocimiento. Por ello se recomienda la reevaluación del caso en un tiempo (2-3 años) para revisar la situación clínica así como realizar un reanálisis del estudio de NGS por si se dispone de nueva información que pudiera modificar la clasificación de la variante o bien la identificación de variantes en genes de reciente descripción no detectados con anterioridad.

Procedimiento para la realización de la NGS:

Es necesario obtener una muestra de sangre (3-6 ml) o de cualquier otro tejido del que se pueda extraer ADN. La muestra de sangre se obtiene mediante una punción de una vena de la parte interior del codo o del dorso de la mano.

No es preciso acudir en ayunas para el análisis.

Una vez obtenida la muestra, se extrae el ADN de las células (en una muestra de sangre, los leucocitos o glóbulos blancos), parte del cual se utiliza para realizar el estudio y el resto se almacena por si se precisaran estudios posteriores. En algunas ocasiones, como ya se ha mencionado, se precisa la obtención de muestra de sangre de los padres o de otros familiares para la interpretación de los resultados.

Tiempos para resultados El plazo estimado de resultados se estima en unos 6 meses, según la extensión del estudio.

Riesgos

1. *Riesgos generales:* Los riesgos asociados a la punción venosa, si los hay suelen ser leves (hematoma en el punto de punción, mareo o desmayo).
2. *Riesgos personalizados:* si la enfermedad que padece el individuo genera algún riesgo añadido a los anteriores.

Indicaciones del estudio: Identificar la causa genética de la enfermedad del paciente. Este hecho además de confirmar el diagnóstico, genera otros beneficios como conocer información sobre el pronóstico de la enfermedad así como permitir ofrecer opciones reproductivas a los pacientes y sus padres y el estudio de otros miembros de la familia en riesgo.

Con este documento se solicita su autorización para realizar el procedimiento, y para tener acceso a la información de la Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y será tratada en conformidad con la Ley Orgánica de Protección de Datos 11/2018 y los derechos conlleva de acceso, cancelación, rectificación y oposición.

En caso de obtener su autorización, los resultados de los estudios de secuenciación masiva serán almacenados y custodiados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca – IMIB Arrixaca y podrán ser compartidos, de forma anónima con otros grupos de investigación con el fin de aumentar el conocimiento sobre las enfermedades genéticas.

Autorizo a que el ADN extraído de mí / mi hijo / la persona bajo mi tutela legal sea analizado mediante técnicas de secuenciación masiva para el estudio molecular de su problema médico:

.....

Tipo de análisis a realizar (marcar):

- A) Análisis de un panel de genes: se analizarán exclusivamente los genes conocidos y relacionados con la enfermedad genética.
- B) Análisis ampliado: se realizará un análisis inicial de los genes conocidos y relacionados con la enfermedad, seguido de un análisis ampliado de otros genes en caso de no detectar la causa, pudiendo llegar al exoma completo, si existe indicación médica.

He entendido que en cualquiera de las dos opciones es posible encontrar hallazgos de significado incierto.

Si he optado por el análisis ampliado, he entendido que además pueden encontrarse hallazgos incidentales no relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que ha indicado el estudio:

En tal caso quiero / no quiero ser informado de los hallazgos incidentales que se pudieran detectar y que pudieran tener consecuencias importantes para mi salud o la de mis familiares.

Quiero / No quiero que la muestra se destruya tras realizar el estudio.

Autorizo / No autorizo a que el excedente de la muestra de ADN conservada en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca – IMIB Arrixaca, pueda ser compartida de forma anónima con otros grupos que investiguen sobre la misma enfermedad.

He entendido que el conocimiento médico avanza con el paso del tiempo y que sería conveniente en caso de no haber obtenido un diagnóstico molecular, solicitar una revisión en un tiempo para reevaluar la situación y comprobar si se dispone de nueva información que pudiera modificar la interpretación inicial de los resultados.

1. Firma del/la paciente:

D./D.ª con D.N.I.

He sido informado de la prueba que se me va a realizar, me han explicado los riesgos, y tipos de resultados posibles, lo he comprendido y estoy satisfecho con la información recibida.

Doy mi consentimiento para que se realice la prueba y a ser informado/a de los resultados según lo arriba dispuesto. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Fecha: / /

Firma:

2. Firma de familiar o tutores

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D. /D^a. con D.N.I., y en calidad de....., he sido informado/a suficientemente de la prueba que se va a realizar al paciente y doy expresamente mi consentimiento en su nombre. Acepto de forma voluntaria y puedo retirar este consentimiento si lo creo oportuno.

Fecha: /...../

Firma del tutor o familiar

3. Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del Consentimiento Informado:

D./Dña.....con D.N.I.....

He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la intervención, por lo que manifiesto que **NO** doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior.

Deseo hacer las siguientes observaciones:

AZ: _____
 Probenentnahme
 am: _____
 durch: _____



Universitätsklinikum Essen

MVZ – Ambulante Versorgung am Universitätsklinikum Essen
 Bereich Humangenetik
 Hufelandstr. 55, 45122 Essen
 Tel. (0201) 723 4561 Fax (0201) 723 5900
 e-mail: mvz.humangenetik@uk-essen.de

in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik
 Direktor: Prof. Dr. B. Horsthemke

Auftrag zur genetischen Diagnostik im Rahmen der genetischen Sprechstunde

Einwilligung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung (DNA-Diagnostik, Gendiagnostik)

Ich bin nach ausreichender Aufklärung und angemessener Bedenkzeit damit einverstanden, dass bei
 mir selbst meinem Kind der von mir betreuten Person

Name: _____ Vorname: _____ geb. _____

im Hinblick auf die Fragestellung _____

eine genetische Untersuchung an DNA, RNA, Chromosomen aus
 EDTA-Blut, Heparinblut, Mundschleimhautabstrich, Fibroblasten, sonstiges: _____
 durchgeführt wird.

Im Einzelnen bin ich mit der Durchführung folgender Untersuchungen einverstanden:

<p>Zytogenetik und molekulare Zytogenetik</p> <input type="checkbox"/> Chromosomenanalyse <input type="checkbox"/> FISH: spezifischer Locus: _____ <input type="checkbox"/> FISH zur weiteren Abklärung einer Auffälligkeit in der Chromosomenanalyse/Array-Analyse <input type="checkbox"/> sonstiges: _____	<p>Molekulargenetik</p> <input type="checkbox"/> Angelman-Syndrom <input type="checkbox"/> Rett-Syndrom <input type="checkbox"/> Beckwith-Wiedemann-Syndrom <input type="checkbox"/> Russell-Silver-Syndrom <input type="checkbox"/> fragiles X-Syndrom <input type="checkbox"/> spinale Muskelatrophie <input type="checkbox"/> Marfan-Syndrom <input type="checkbox"/> transienter neonataler Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> Neurofibromatose Typ I/II <input type="checkbox"/> uniparentale Disomie 7 <input type="checkbox"/> Noonan/CFC/Costello-Syndrom <input type="checkbox"/> uniparentale Disomie 14 <input type="checkbox"/> Prader-Willi-Syndrom <input type="checkbox"/> sonstiges: _____ <input type="checkbox"/> PTEN _____ <input type="checkbox"/> gesamtgenomische Array-Analyse _____ <input type="checkbox"/> q PCR _____
---	---

Ich hatte während der genetischen Beratung ausreichend Gelegenheit, offene Fragen mit dem beratenden Arzt zu besprechen.

Ich habe verstanden, dass bei manchen Untersuchungsmethoden (z.B. Chromosomenanalyse, Array-Analyse) Nebenbefunde auftauchen können, die mit der eigentlichen Fragestellung nicht im Zusammenhang stehen, jedoch evtl. für mich oder meine Angehörigen relevant sein könnten.

Ich möchte über solche Zufallsbefunde informiert werden ja nein

Im Regelfall sollte die Probe nach Gendiagnostikgesetz unverzüglich nach Durchführung der oben angeforderten genetischen Diagnostik vernichtet werden. Um eine erneute Blutentnahme für spätere diagnostische Untersuchungen zu vermeiden, darf die Blutprobe nach Ihrer schriftlichen Einwilligung aufbewahrt werden. Für weitere diagnostische Untersuchungen ist dann aber eine erneute schriftliche Einverständniserklärung erforderlich. Überschüssiges Probenmaterial kann nach Ihrer schriftlichen Einwilligung auch für anonyme Qualitätskontrollen und/oder zu Forschungszwecken in unserem Labor verwendet werden. Für Forschungszwecke erhalten Sie ggf. eine gesonderte Einverständniserklärung.

Das Probenmaterial soll aufbewahrt werden: für spätere diagnostische Zwecke ja nein
 für interne Qualitätskontrollen ja nein
 für Forschungszwecke (s.o.) ja nein
 soll nach Abschluss der Untersuchung vernichtet werden

Nicht alle Untersuchungen können in unseren Labors durchgeführt werden, so dass eine Verschickung in andere Labors notwendig sein kann.

Ich bin mit der Durchführung einzelner Untersuchungen in kooperierenden Einrichtungen einverstanden ja nein

Im Regelfall werden die Ergebnisse genetischer Untersuchungen gemäß Gendiagnostikgesetz nach 10 Jahren vernichtet. Da diese Ergebnisse jedoch von größter Bedeutung für die untersuchte Person bzw. deren Angehörigen sein können, können nach Einwilligung von Ihnen die Akten auch länger aufbewahrt werden.

Die Befunde der genetischen Untersuchungen sollen nach 10 Jahren vernichtet werden.
 sollen anstelle der Vernichtung gesperrt werden.

Mir ist bekannt, dass ich die erteilten Einwilligungen jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile schriftlich widerrufen kann.

Ort, Datum _____ Unterschrift des Patienten/Vertreters _____ Name, Vorname in Druckbuchstaben (falls abweichend v. Pat.) _____

Eine genetische Beratung hat stattgefunden und ich beauftrage Sie mit der Durchführung der o.g. Untersuchungen.

Ort, Datum _____ Unterschrift des Arztes _____ Name der verantwortlichen ärztlichen Person (in Druckbuchstaben bzw. Stempel) _____

8.2. ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DE FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS DE LAS SECCIONES DE GENÉTICA MÉDICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA DE MURCIA Y DEL UNIVERSITÄTSKLINIKUM DE ESSEN.



**HOSPITAL MATERNO-INFANTIL
SECCIÓN DE GENÉTICA MÉDICA
Servicio de Pediatría**

AUTORIZACIÓN DE FOTOS CLÍNICAS

Facultativo: E Guillén Navarro. N° Col. 300/4653
 MJ Ballesta Martínez. N° Col 300/6849
 V López González N° Col 300/7117

Paciente:

Historia:

Yo

Acepto que se tomen las fotografías necesarias para estudios relacionados con el diagnóstico y que las mismas pasen a ser propiedad de la Unidad de Genética Clínica, Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Doy mi consentimiento para que, preservando la identidad, puedan ser usadas con fines educativos en investigación y publicación médica.

Fecha:

Facultativo

Firma del paciente, padres o tutor

Testigo

Universitätsklinikum Essen
Anstalt des öffentlichen Rechts



Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Essen
Prof. Dr. Bernhard Horsthemke
Direktor

Universitätsklinikum – MVZ - Ambulante Versorgung am UK Essen
Hufelandstrasse 55 – 45122 Essen

Tel: (0201) 723-4556/4560
Fax: (0201) 723-5900
Email: humangenetik@uni-due.de

CONSENT FOR PUBLICATION OF CLINICAL PHOTOGRAPHS
Einverständniserklärung bezüglich der Veröffentlichung von klinischen Fotografien

We herewith agree that clinical photographs
Hiermit erklären wir uns einverstanden, dass Fotografien

taken of my (our) daughter/son
von meiner/m (unserer/m) Tochter/Sohn _____

date of birth .
Geburtsdatum _____

are being published in a medical publication (Journal, Book, including electronic version).
in einer/m wissenschaftlichen Zeitschrift/Buch (einschl. der elektronischen Version) veröffentlicht werden.

Signature:
Unterschrift _____

Name of the mother
Name der Mutter

Name of the father
Name des Vaters

Date:
Datum _____

8.3. ANEXO 3. APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA DE MURCIA.



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 24/11/2014, acta 11/14 ha evaluado la propuesta del **Dra. Vanesa López González** referida al estudio:

Título: Caracterización clínica y molecular de un grupo de pacientes españoles y alemanes con rasopatías

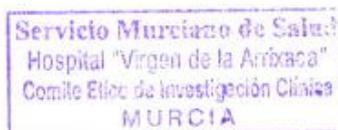
1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que sea realizado por la **Dra. Vanesa López González** como investigadora principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 24 de noviembre de 2014

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

8.4. ANEXO 4. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS Y MOLECULARES.

A.	Medical file (Murcia / Essen)				
B.	Clinical category	Noonan syndrome (NS)	1		
		Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS)	2		
		Noonan syndrome with multiple lentigines (NSML)	3		
		LEGIUS syndrome (LGSS)	4		
		Cardiofaciocutaneous syndrome (CFC)	5		
		Costello syndrome (CS)	6		
		Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair (NSLH)	7		
		Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia (NSLL)	8		
		Prenatal case (Excel sheet 2)	9		
C.	Birth year				
D.	Gender	Male (M)	1		
		Female (F)	2		
E.	Age at referral (months)				
F.	Referral Unit	Pediatric Cardiology	1		
		Pediatric Neurology	2		
		General Pediatrics	3		
		Neurosurgery	4		
		Neonatology	5		
		Pediatric Surgery	6		
		Pediatric Endocrinology	7		
		Ophthalmology	8		
		Cardiology	9		
		Rehabilitation	10		
		Pediatric Gastroenterology	11		
		Gynecology	12		
		Clinical Genetics	13		
		Dermatology	14		
		Pediatric Nephrology	15		
		Internal Medicine	16		
		Pediatric Intensive Care Unit	17		
			NR	18	
G.	Year of referral				
	Reason for referral to Medical Genetics	H.	Cardiac defect (HP:0001627)	NR	0
		I.	Dysmorphic features (HP:0001999)		

		J.	Short stature (HP:0004322)	YES	1	
		K.	Kidney or genital anomalies (HP:0000078)			
		L.	Skeletal anomalies (HP:0000924)			
		M.	Skin anomalies (HP:0000951)			
		N.	Endocrine anomalies (HP:0000818)			
		O.	Feeding difficulties (HP:0011968)		NO	2
		P.	Neoplasias (HP:0002664)			
		Q.	Developmental delay (HP:0001263)			
		R.	Abnormal prenatal findings (HP:0001197)			
		S.	Affected relative			
T.	Rasopathy suspicion when referred	NR			0	
		YES			1	
		NO			2	
U.	Rasopathy confirmed at referral	NR			0	
		YES			1	
		NO			2	
V.	Suspected disorder	NR			0	
		NO			1	
		NS			2	
		NF1-NS			3	
		NF1			4	
		LEGIUS			5	
		LS			6	
		CS			7	
		CFC			8	
W.	Patient has died	unknown			0	
		no			1	
		yes unknown cause			2	
		yes cardiovascular (related to underlying disease)			3	
		yes related to tumor			4	
		yes related to infection / autoimmunity			5	
		yes unrelated to underlying disease (accident,...)			6	
X.	Age at death (months)	999 Not applicable because the patient has not died				
Y.	Age of mother at birth (years) (NR 999)					
Z.	Age of father at birth (years) (NR 999)					
AA.	Height of the mother (cm) (NR 999)					
AB.	Height of the father (cm) (NR 999)					
AC.	Target height (NR 999)					
AD.	Target height (SD) (NR 999)					

AE.	Consanguinity in parents	NR	0
		NO	1
		YES (first degree)	2
		YES (second degree)	3
AF.	Nationality	NR	0
		Spain	1
		Germany	2
		Romania	3
		Bolivia	4
		Venezuela	5
		Ecuador	6
		China	7
		United Kingdom	8
		Turkey	9
		Morocco	10
		Irak	11
		Sahara	12
		Mali	13
Brasil	14		
AG.	ART pregnancy	NR	0
		NO	1
		Yes type not specified	2
		YES OWN GAMETES	3
		YES SPERM DONATION	4
		YES OOCYTE DONATION	5
AH.	Type of ART	NR	0
		Insemination	1
		IVF	2
		IVF-ICSI	3
		Ovarian stimulation	4
		Not applicable (natural pregnancy)	5
AI.	Type of pregnancy	NR	0
		singleton	1
		Dichorionic diamniotic	2
		Monochorionic diamniotic	3
		Monochorionic monoamniotic	4
AJ.	Number of affected fetuses		
AK.	Gestational diabetes	nr	0
		no	1
		yes diet	2
		yes insulin	3
		yes type 1 diabetes	4
		yes unspecified treatment	5
AL.	Maternal hypothyroidism	nr	0
		no	1
		yes gestational without treatment	2
		yes gestational with treatment	3
		yes pre-gestational	4
AM.	Alcohol intake	nr	0

		no		1
		yes first trimester		2
		yes first and second trimester		3
		yes the whole pregnancy		4
AN.	Smoking	NR		0
		YES		1
		NO		2
AO.	Number of cigarretes per day (NR 999)			
AP.	First trimester screening	nr		0
		normal (low risk)		1
		intermediate risk		2
		high risk		3
AQ.	Folic acid supplements	nr		0
		no		1
		yes not specified		2
		yes pregestational		3
		yes postgestational		4
AR.	Other maternal pathology	High blood pressure (HP:0000822)		1
		Abortion or premature birth threat (HP:0005268) (HP:0001622)		2
		Urinary tract infection (HP:0000010)		3
		Hyperemesis (HP:0012188)		4
		Other incidences		5
		no other incidences		6
AS.	Prenatal karyotyping done	nr		0
		no		1
		normal		2
		abnormal		3
AT.	Other genetic analysis	NR		0
		YES		1
		NO		2
AU.	Antenatal ultrasound abnormalities	NR		0
		YES		1
		NO		2
	AV.	CNS anomalies (HP:0002011)	NR	0
	AW.	High weight (HP:0025502)		
	AX.	Low weight (HP:0004325)		
	AY.	Dysmorphic features (HP:0001999)		
	AZ.	Urogenital defect (HP:0000119)	YES	1
	BA.	Single umbilical artery (HP:0001195)		
	BB.	Polyhydramnios (HP:0001561)		
	BC.	Prenatal lymphatic anomalies (HP:0100763)	NO	2
	BD.	Fetal nuchal edema (HP:0100540)		
	BE.	Fetal pleural effusion (HP:0002202)		
	BF.	Hydrops (HP:0000969)		
	BG.	Prenatally detected heart defect (HP:0001627)		
	BH.	Pulmonary stenosis (HP:0001642)	NR	0
	BI.	Hypertrophic		

		cardiomyopathy (HP:0001639)			
		BJ. Atrial septal defect (HP:0001631)	YES	1	
		BK. Ventricular septal defect (HP:0001629)			
		BL. Other heart defect	NO	2	
		BM. Not specified			
BN.	Preterm birth	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
BO.	High birth weight (>2SD)	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
BP.	Low birth weight (<-2SD)	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
BQ.	Type of delivery	Eutocic		1	
		Vacuum extraction		2	
		Forceps		3	
		C-section		4	
		nr		5	
BR.	Birth round(weeks) (NR 999)				
BS.	Weight (g) (NR 0)				
BT.	WEIGHT (SD) (NR 999)				
BU.	Lenght (cm) (NR 999)				
BV.	Lenght (SD) (NR 999)				
BW.	OFC (cm) (NR 999)				
BX.	OFC (SD) (NR 999)				
BY.	APGAR score (1 minute) (NR 999)				
BZ.	APGAR score (5 minutes) (NR 999)				
CA.	APGAR score (10 minutes) (NR 999)				
CB.	Resuscitation	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
CC.	Neonatal feeding difficulties	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
	CD.	Reported as poor feeder	NO	0	
	CE.	Required gavage feeding		YES	1
	CF.	Gastrostomy		NO	2
	CG.	Gastro-esophageal reflux			
CH.	Age at examination (months)				
CI.	Height (cm) (NR 999)				
CJ.	Height (SD) (NR 999)				
CK.	Short stature (<-2SD)	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
CL.	Height in NS growth charts (P)	NR		0	
		<p3		1	

		p3-10	2	
		p11-25	3	
		p26-50	4	
		p51-75	5	
		p76-90	6	
		p91-97	7	
		>p97	8	
CM.	BMI (%) (NR 999)			
CN.	BMI (SD) (NR 999)			
CO.	BMI (SD) < -2	NR	0	
		YES	1	
		NO	2	
CP.	Weight (kg) (NR 999)			
CQ.	Weight (SD) (NR 999)			
CR.	Growth retardation (<-2SD)	NR	0	
		YES	1	
		NO	2	
CS.	OFC (cm) (NR 999)			
CT.	OFC (SD) (NR 999)			
CU.	Microcephaly (<-2SD)	NR	0	
		YES	1	
		NO	2	
CV.	Macrocephaly (>2SD)	NR	0	
		YES	1	
		NO	2	
CW.	Classify craniofacial phenotype (face 2 gene)	NR	0	
		atypical (FACE TO GENE LOW)	1	
		suggestive (FACE TO GENE MED)	2	
		typical (FACE TO GENE HIGH)	3	
CX.	Epicantal folds (HP:0000286)		NR	0
CY.	Blue - green iris		YES	1
CZ.	Hypertelorism (HP:0000316)		NO	2
DA.	Downslanting palpebral fissures (HP:0000494)			
DB.	Ptosis (HP:0000508)	nr	0	
		no	1	
		yes no treatment specified	2	
		yes mild no treatment required	3	
		yes significant surgical correction planned or performed	4	
DC.	Proptosis (HP:0000520)		NR	0
DD.	Anteverted nares (HP:0000463)			
DE.	Full lips (HP:0012471)			
DF.	Macrostomia (HP:0000154)			
DG.	Broad philtrum (HP:0000289)			
DH.	Deep posterior hairline (HP:0030141)			
DI.	Low-set ears (HP:0000369)			
DJ.	Short neck (HP:0000470)			
DK.	Webbed neck (HP:0000465)			
DL.	Thorax deformities (HP:0000765)			
	DM.	Pectus carinatum (HP:0000768)	NR	0

	DN.	Pectus excavatum (HP:0000767)		
	DO.	Typical upper pectus carinatum and lower excavatum (HP:0000766)	YES	1
	DP.	Short chest (HP:0005257)		
	DQ.	Broad chest (HP:0000914)		
	DR.	Wide-spaced nipples (HP:0006610)	NO	2
	DS.	Supernumerary nipples (HP:0002558)		
DT.	Scoliosis (HP:0002650)	nr		0
		no		1
		yes treatment not specified		2
		yes physical therapy		3
		yes corset		4
		yes surgical treatment		5
		Yes no treatment required		6
DU.	Scoliosis degrees (NR 999) (HP:0002650)			
DV.	Cubitus valgus (HP:0002967)	NR		0
		YES		1
		NO		2
DW.	Single palmar crease (categories) (HP:0000954)	nr		0
		no		1
		yes unilateral		2
		yes bilateral		3
DX.	Deep palmar / plantar creases (HP:0006191)		NR	0
DY.	Clinodactyly (HP:0030084)			
DZ.	Brachydactyly (HP:0001156)			
EA.	Syndactyly (HP:0001159)		YES	1
EB.	Pes deformities (HP:0001883)			
EC.	Rocker-bottom feet (HP:0001838)			
ED.	Genu deformity (HP:0002970)			
EE.	Body asymmetry (HP:0004323)		NO	2
EF.	Facial asymmetry (HP:0000324)			
EG.	Hyperlaxity (HP:0001388)			
EH.	Spinal malformations (HP:0003422)			
EI.	Skin xerosis (HP:0000958)			
EJ.	Hypertrichosis (HP:0000998)		NR	0
EK.	Hyperkeratotic skin lesions (HP:0000962)	YES	1	
	EL.	Palmar/plantarhyperkeratosis (HP:0000972)	NO	2
	EM.	Ichthyosis (HP:0008064)	NR	0
	EN.	Keratosis pilaris (HP:0032152)	YES	1
	EO.	Facial keratosis / ulerythema ophryogenes (ORPHA:3406)	NO	2
EP.	Pigmented skin lesions (HP:0005587)	NR		0
		YES		1
		NO		2
	EQ.	Multiple nevi- Naevi / Lentigines (HP:0001054)	NR	0
	ER.	Multiple lentigines (HP:0001003)	YES	1

	ES.	Ephelides or freckles (HP:0030257)		NO	2
	ET.	Café-au-lait spots (HP:0000957)	nr		0
			no		1
			yes 1-2		2
			yes 3 or more		3
			yes unspecified number		4
	EU.	diffuse hyperpigmentation	NR		0
			YES		1
			NO		2
EV.	Hemangioma (HP:0001028)	nr			0
		no			1
		Hemangioma not measured			2
		Hemangioma single <2 cm			3
		Hemangioma single >2 cm			4
		Hemangioma multiple			5
EW.	Skin tumors (HP:0008069)	nr			0
		no			1
		granular cell tumor			2
		Papilloma (HP:0012740)			3
		others			4
EX.	Sparse eyebrows (HP:0045075)			NR	0
EY.	Sparse hair (HP:0008070)				
EZ.	Brittle-thin hair (HP:0002299)				
FA.	Thick hair (HP:0100874)				
FB.	Curly/woolly hair (HP:0002212) (HP:0002224)				
FC.	Wavy hair				
FD.	Dark hair				
FE.	Crowded teeth (HP:0000678)				
FF.	Cavities (HP:0000670)				
FG.	Dystrophic nails (HP:0008404)				
FH.	Sacral dimple (HP:0000960)				
FI.	Auricular tag (HP:0030021)				
FJ.	Hernias (HP:0100790)				
FK.	Lymphatic anomalies (HP:0100763)				
	FL. lymphedema (occurring or persisting after the newborn period) (HP:0001004)				
	FM. neonatal lymphedema (HP:0001004)				
	FN. congenital chylothorax (HP:0010310)				
	FO. pleural effusion/chylothorax (occurring after the newborn period) (HP:0002202 / HP:0010310)				
	FP. Lymphangioma (HP:0100764)				
	FQ. other anomalies related to abnormal lymphatics	YES		1	
		NO		2	
FR.	growth hormone testing	nr			0
		no			1
		confirmed GH deficiency			2

		neurosecretory dysfunction		3	
		normal hormone levels		4	
		partial GH deficiency		5	
	FS.	Patient received growth hormone treatment		NR	0
				YES	1
				NO	2
	FT.	Body height prior to treatment (cm) (NR 999; Not applicable for not having received GH treatment=Blank box)		Not applicable for not having received GH treatment	Blank box
	FU.	Age at pre-treatment measurement (years) (NR 999; Not applicable for not having received GH treatment=Blank box)			
	FV.	age at onset (years) (NR 999; Not applicable for not having received GH treatment=Blank box)		NR	999
	FW.	age at discontinuation (years) (NR 999; Not applicable for not having received GH treatment=Blank box)			
	FX.	Treatment ongoing		NR	0
				YES	1
				NO	2
FY.	Structural heart defects/anomalies (HP:0001627)	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
	FZ.	Age at diagnosis (months) (NR 999)		NR	999
	GA.	Stable or progressive		S	1
				P	2
	GB.	Follow-up time (years) (NR 999)		NR	999
	GC.	Number of heart defects (NR 999)		NR	999
	GD.	Pulmonary valve stenosis (HP:0001642)		NR	0
				YES	1
				NO	2
	GE.	Therapeutic intervention		Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3

				No treatment required	4
	GF.	Hypertrophic cardiomyopathy (HP:0001639)		NR	0
				YES	1
				NO	2
		GG.	Therapeutic intervention	Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	GH.	Atrial septal defect (HP:0001631)		NR	0
				YES	1
				NO	2
		GI.	Therapeutic intervention	Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	GJ.	Ventricular septal defect (HP:0001629)		NR	0
				YES	1
				NO	2
		GK.	Therapeutic	Not	0

			intervention	applicable since the patient doesn't have that heart defect	
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	GL.	Mitral valve anomalies (HP:0001633)		NR	0
				YES	1
				NO	2
			GM.	Therapeutic intervention	
				Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	GN.	Tricuspid valve anomalies (HP:0001702)		NR	0
				YES	1
				NO	2
			GO.	Therapeutic intervention	
				Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0

				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	GP.	Patent ductus arteriosus (HP:0001643)		NR	0
	GQ.	Patent foramen ovale (HP:0001655)			
	GR.	Aortic valve anomalies (HP:0001646)			
	GS.	Aortic dilatation / stenosis (HP:0100545)			
	GT.	Pericardial effusion (HP:0001698)			
	GU.	Others			
GV.	ECG abnormalities / arrhythmias (HP:0003115 / HP:0011675)	NR		0	
		YES		1	
		NO		2	
	GW.	(tachy)arrhythmia (HP:0004755)		NR	0
				YES	1
				NO	2
		GX.	Therapeutic intervention	Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	GY.	cardiac conduction defects (HP:0031546)		NR	0
				YES	1
				NO	2
		GZ.	Therapeutic intervention	Not applicable	0

				since the patient doesn't have that heart defect	
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	HA.	heart failure (HP:0001635)		NR	0
				YES	1
				NO	2
		HB.	Therapeutic intervention	Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0
				There is no record of whether the patient has received a treatment or not	1
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
	HC.	other		NR	0
				YES	1
				NO	2
		HD.	Therapeutic intervention	Not applicable since the patient doesn't have that heart defect	0
				There is no	1

				record of whether the patient has received a treatment or not	
				Pharmacological treatment.	2
				Surgical treatment	3
				No treatment required	4
HE.	Developmental delay/deficits regarding motor, speech or cognitive development, including hypotonia (in children under 6 months of age) and learning difficulties	NR			0
		YES			A
		NO			2
HF.	Age at acquisition of development data (months) (NR 999)		NR	999	
HG.	Muscular hypotonia (HP:0001252)	NR			0
		YES			1
		NO			2
HH.	Motor delay (unsupported sitting later than 9 months; unsupported walking later than 18 months) (HP:0001270)	YES			1
		NO			2
		NR			3
		Not applicable (6 months or less)			4
HI.	At what age achieved ability to sit without support? (months)	delayed, not specified			0
		<9 months			1
		9-12 months			2
		13-18 months			3
		>18 months			4
		Not applicable (children under 6 months)			5
		Encephalopathy without stable sitting position			6
		Not recorded			7
HJ.	At what age achieved ability to walk without support? (months)	delayed, not specified			0
		<18 months			1
		18-24 months			2
		25-36 months			3
		>36 months			4
		Not			5

			applicable (children under 12 months)	
			Encephalopathy without independent walking	6
			Not recorded	7
	HK.	Received physical therapy	NR	0
			YES	1
			NO	2
	HL.	Current speech abilities	not specified	0
			appropriate for age	1
			simple speech for age	2
			no or minimal speech	3
			Not applicable (under 12 months)	4
	HM.	Received speech therapy	YES	1
			NO	2
			Not recorded	3
			Not applicable (under 12 months)	4
	HN.	Learning difficulties(HP:0001328)	nr	0
			no	1
			yes minor support	2
			yes major support	3
			yes special school	4
			yes not specified	5
			Not applicable (yet without schooling)	6
	HO.	Graduation level (categories)	nr	0
			no regular school-leaving certificate	1
			primary	2

			general education certificate	
			secondary general education certificate	3
			certificate qualifying for apprenticeship in midlevel service vocations	4
			university education	5
			Not applicable under 14 years (168 months) since they have not completed primary school	6
HP.	Deficits in specific abilities, attention, behavior (y/n/NR)			
	HQ.	Attention deficit (HP:0007018)	NR	0
			YES	1
			NO	2
	HR.	Dyscalculia (HP:0002442)	YES	1
			NO	2
			Not recorded	3
			Not applicable (Under 6 years – 72 months)	4
	HS.	Others	NR	0
			YES	1
			NO	2
	HT.	Behavioral disorder (HP:0000708)	NR	0
			YES	1
			NO	2
HU.	IQ (total IQ range) (NR 999)	NR		999
HV.	Intellectual disability (categories >4 years) (HP:0001249)	nr		0
		no		1
		borderline		2
		yes mild		3
		yes moderate		4
		yes severe		5

		yes not specified	6		
HW.	Seizures (categories) (HP:0001250)	nr	0		
		no	1		
		benign seizures (e.g. febrile or transient) required no treatment	2		
		epilepsy, resolved after transient treatment	3		
		epilepsy, ongoing treatment	4		
		seizures inadequately controlled by anticonvulsant treatment/intractable epilepsy	5		
		seizures features not specified	6		
HX.	Age at onset (months) (NR 999)	NR	999		
HY.	Psychiatric disorder (categories) (HP:0000708)	nr	0		
		no	1		
		Autism (HP:0000717)	2		
		Depression/bipolar disorder (HP:0000716 / HP:0007302)	3		
		Schizophrenia (HP:0100753)	4		
		other:	5		
HZ.	Neuroimaging techniques (categories)	nr	0		
		tecniue unspecified	1		
		brain US	2		
		brain CT	3		
		brain MRI	4		
IA	Structural brain anomalies (y/n/no MRI/CT available) (HP:0012443)	NR	0		
		YES	1		
		NO	2		
IB.	CNS tumor (HP:0030692)		NR	0	
IC.	Sulcation anomalies				
ID.	Cerebellar vermis hypoplasia (HP:0001320)				
IE.	Corpus callosum hypoplasia (HP:0002079)		YES		1
IF.	Choroid cyst (HP:0002190)				
IG.	Hydrocephalus (HP:0000238)				
IH.	Chiari type I malformation (HP:0007099)				
II.	Cortical atrophy (HP:0002120)		NO		2
IJ.	Ventriculomegaly (HP:0002119)				
IK.	White matter anomalies (HP:0002500)				
IL.	Enlargement of the subarachnoid spaces (HP:0012703)				
IM.	others				
IN.	Renal anomalies (y/n/unkown) (HP:0000077)		NR		0
			YES		1
		NO	2		
IO.	Pyelectasia (HP:0011129)		NR	0	
IP.	Hydronephrosis (HP:0000126)				
IQ.	Reflux (HP:0000076)		YES		1
IR.	Renal hypoplasia (HP:0000089)				

	IS.	Other CAKUT		NO	2
	IT.	Other			
IU.	Genital anomalies (y/n/unkown) (HP:0000078)	NR			0
		YES			1
		NO			2
	IV.	Cryptorchidism (yes/no/nr/not applicable in females) (HP:0000028)		NR	0
				YES	1
	IW.	Phimosis (yes/no/nr/not applicable in females) (HP:0001741)		NO	2
	IX.	Abnormal labia (yes/no/nr/not applicable in males) (HP:0000058)		NA	3
	IY.	Other		NR	0
				YES	1
				NO	2
IZ.	Anorectal anomalies (HP:0012732)	NR			0
		YES			1
		NO			2
JA.	Pubertal delay (males without testicle development -below 4 ml- by age 14; females without telarche by age 13; normal age for menarche between 10 and 14 years) (HP:0000823)	NR			0
		NO			1
		YES-Not further specified			2
		YES-Mild delay (<2 years)			3
		YES-Significant delay (>2 years)			4
		Not applicable (Under 13 years based on patient's date of birth)			5
JB.	Fertility problems (categories) (HP:0000144)	YES			1
		NO			2
		Not recorded			3
		Not applicable (under 13 years based on patient's date of birth)			4
JC.	Abortions (categories) (HP:0005268)	nr			0
		no			1
		YES-unspecified number			2
		YES-1-2 abortions			3
		YES->2 abortions			4
		Not applicable (Under 13 years based on patient's date of birth)			5
JD.	Ocular anomalies (y/n/unknown) (HP:0032039)	NR			0
		YES			1
		NO			2
	JE.	Refractive error (y/n/unknown) (HP:0000539)		NR	0
			YES	1	
			NO	2	
		JF.	Myopia (mild or not specified) (HP:0000545)	NR	0
		JG.	High myopia (-8 dpt or higher) (HP:0011003)		
		JH.	Hypermetropia (HP:0000540)	YES	1
		JI.	Amblyopia (HP:0000646)		
		JJ.	Astigmatism (HP:0000483)	NO	2
	JK.	Strabismus (categories) (HP:0000486)		NR	0
				NO	1

			yes, no treatment specified	2		
			yes, mild or transient no treatment required	3		
			yes, occlusion treatment	4		
			yes, surgical treatment planned or performed	5		
	JL.	Nystagmus (categories) (HP:0000639)	nr	0		
			no	1		
			yes, not specified	2		
			yes, mild or transient	3		
			yes, permanent	4		
	JM.	Optic nerve lesion (HP:0000587)	NR	0		
	JN.	Retinal anomalies (HP:0000479)				
	JO.	Opacities (HP:0000518)				
	JP.	Lisch nodules (HP:0009737)				
	JQ.	Nasolacrimal duct obstruction (HP:0000579)				
	JR.	Others	YES	1		
			NO	2		
JS.	Hearing impairment (categories) (HP:0000365)	nr		0		
		no		1		
		yes not specified		2		
		yes conductive		3		
		yes mixed		4		
		yes sensorineural		5		
JT.	Laryngeal and tracheal anomalies (categories) (HP:0001600)	nr		0		
		no		1		
		Laryngomalacia (HP:0001601)		2		
		Tracheomalacia (HP:0002779)		3		
		Laryngotracheomalacia (HP:0008755)		4		
		Laryngeal malformations (HP:0001600)		5		
		others		6		
JU.	Macroglossia (HP:0000158)		NR	0		
JV.	High palate (HP:0000218)					
JW.	Hepatomegaly (HP:0002240)				YES	1
JX.	Splenomegaly (HP:0001744)				NO	2
JY.	Easy bruising/Coagulation disorder (categories) (HP:0000978 / HP:0001928)	NR		0		
		NO		1		
		confirmed coagulopathy		2		
		easy bruising reported, no further testing/specification		3		
JZ.	Hematologic disease/Leukemia		NR	0		

	(y/n/unkown) (HP:0001871 / HP:0001909)			
	KA.	Myeloproliferative disorder (HP:0005547)		
	KB.	JMML		
	KC.	Thrombocytopenia (HP:0001873)		
	KD.	marrow hypoplasia (HP:0005528)		
	KE.	Other leukemia	YES	1
	KF.	Anemia (HP:0001903)		
	KG.	Other hematologic disease (excluding leukemias)	NO	2
KH.	Solid tumors (categories) (HP:0002664)	nr		0
		no		1
		Giant cell lesions of the jaws (HP:0100955)		2
		Pigmented villonodulous synovitis (ORPHA:66627)		3
		Papillomata (HP:0012740)		4
		Rhabdomyosarcoma (HP:0002859)		5
		Neuroblastoma (HP:0003006)		6
	Others		7	
KI.	Immunodeficiency/frequent infections (categories) (HP:0002721)	NR		0
		NO		1
		frequent infections in infancy/childhood reported by parents, no proven immunodeficiency		2
		frequent infections with proven immunologic defect such as antibody deficiency		3
KJ.	Autoimmunity (y/n/unkown) (HP:0002960)	NR	0	
KK.	autoimmune thyroiditis or thyroid hormones anomalies (HP:0031508)	YES		1
		NO		2
KL.	Inheritance pattern (categories)	NR		0
		Confirmed de novo mutation		1
		Apparently de novo mutation (parents with normal phenotype but without molecular study)		2
		Disease maternally inherited (molecularly confirmed)		3
		Disease paternally inherited (molecularly confirmed)		4
		Disease apparently maternally inherited (but no molecular confirmation)		5
		Disease apparently paternally inherited (but no molecular confirmation)		6
KM.	Family number (patients belong to the same family)			
KN.	Mutated gene			
KO.	EXON			
KP.	Nucleotide code			
KQ.	Protein code			
KR.	Type of sequencing (categories)	sanger		1
		MLPA		2
		NGS		3
		exome		4
KS.	Molecular lab	NR		0
		CBGC, HCUVA, Murcia		1
		H. Gregorio Marañón, Madrid		2
		Magdeburg, Germany, Dr. Zenker		3

		Sistemas Genómicos, Valencia	4
		Imegen, Valencia	5
		Qgenomics, Barcelona	6
		Idibell, Barcelona	7
		Ingemm, Hospital la Paz, Madrid	8
		Universidad de Barcelona, Dr. Grinberg	9
		Italy - Dr. Lepri/Dallapicola	10
		Nürnberg, Germany	11
		Berlin, Germany	12
		Hamburg, Germany	13
		Düsseldorf, Germany	14
		Ulm, Germany	15
		Brazil	16
		Japan, Dr. Aoki	17
KT.	Previously published case (y/n/nr)		
KU.	Previously reported mutation		NR
KV.	Other genetic diagnosis		YES
KW.	PICTURES		NO

8.5. ANEXO 5. PUBLICACIONES, COMUNICACIONES EN CONGRESOS Y PONENCIAS.

8.5.1. Publicaciones

- Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a *RIT1* mutation. Kouz K, Lissewski C, Spranger S, Mitter D, Riess A, **López-González V**, Lüttgen S, Aydin H, von Deimling F, Evers C, Hahn A, Hempel M, Issa U, Kahlert AK, Lieb A, Villavicencio-Lorini P, Ballesta-Martinez MJ, Nampoothiri S, Ovens-Raeder A, Puchmajerová A, Satanovskij R, Seidel H, Unkelbach S, Zabel B, Kutsche K, Zenker M. *Genet Med*. 2016 Apr 21. doi: 10.1038/gim.2016.32. PMID: 27101134.

8.5.2. Comunicaciones en congresos

- Molecular spectrum in a group of Spanish and German patients with RASopathies. V. López-González, M. J. Ballesta-Martínez, G. Glover-López, R. Moya-Quiles, B. Ezquieta-Zubicaray, F. Lepri, J. C. Czeschik, A. Küchler, B. Albrecht, D. Wiczorek, M. Zenker, E. Guillén-Navarro. Comunicación póster. European Human Genetics Conference 2013. París. Francia. 8-11 junio 2013.
- Descripción clínica y molecular de una serie de 66 pacientes españoles y alemanes con Rasopatías. **Vanesa López González**, María Juliana Ballesta Martínez, Guillermo Glover López, Begoña Ezquieta Zubicaray, Martin Zenker y Encarna Guillén Navarro. Congreso Extraordinario de la Asociación Española de Pediatría. Madrid. 5-7 de junio de 2014. *Premio a las mejores Comunicaciones Libres presentadas en formato oral*.
- Evolución de la cardiopatía asociada al síndrome de Noonan Elena Vera Romero, Olga Micol Martínez, Juana M.^a Espín López, **Vanessa López González**, M.^a Juliana Ballesta Martínez, Francisco José Castro García. 63 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Bilbao. 11-13 de junio de 2015.
- Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation. Lissewski C., Kouz K., Spranger S., Mitter D., Riess A., **López-González V.**, Luttgen S., Aydin H., von Deimling F., Evers C., Hahn A., Hempel M., Issa U., Kahlert AK., Lieb A., Villavicencio-Lorini P., Ballesta-Martinez MJ., Nampoothiri S., Ovens-Raeder A., Puchmajerova A., Satanovskij R., Seidel H., Unkelbach S., Zabel B., Kutsche K., Zenker M. 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik. Lübeck (Alemania). 16-18 marzo de 2016.
- Descripción clínica y molecular de una serie de 99 pacientes españoles y alemanes con RASopatías. **V. López-González**, M. J. Ballesta-Martínez, M. J. Sánchez Soler, G. Glover-López, M.C. Martínez-Romero, B. Ezquieta-Zubicaray, F. Lepri, J. C. Czeschik, A. Küchler, B. Albrecht, E. Vicente Martínez, C. Lissewski, D. Wiczorek, M. Zenker y E. Guillén-Navarro. Primer Congreso Interdisciplinar de Genética Humana. Madrid. 25-28 abril 2017.

- Manifestaciones cardiacas en pacientes con RASopatías. Cristina Palazón Carpe, Juana M.^a Espín López, **Vanesa López González**, María Aiguabella Font, Fuensanta Escudero Cárceles, Francisco José Castro García. 65 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Santiago de Compostela. 1-3 junio 2017.
- The RASopathies that were not. **V. López-González**, M. Sánchez-Soler, A. T. Serrano-Antón, M. J. Ballesta-Martínez, L. Rodríguez-Peña, R. Gil-Ferrer, M. García-Hoyos, K. Heath, LL. Armengol, M. Zenker, C. Lissewski, E. Guillén Navarro. Dysmorphology Conference. The Principal Hotel. Manchester. Inglaterra. 5-9 de noviembre de 2018.
- Las Rasopatías que no fueron. **Vanesa López González**, M. José Sánchez Soler, Ana Teresa Serrano Antón, María Juliana Ballesta Martínez, Lydia Isolina Rodríguez Peña, Remedios Gil Ferrer, María García Hoyos, Karen Heath, Lluís Armengol Dulcet, Martín Zenker, Christina Lissewski, Encarnación Guillén Navarro. III Jornadas Científicas del IMIB. 19 y 20 de noviembre de 2018. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia.

8.5.3. Ponencias

- Simposium de Cardiogenética 2016. V Jornada de Cardiogenética. Ponencia: Alteraciones de la vía RAS. Genética y Clínica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar. Murcia. 11 de noviembre de 2016.
- Curso Online de Actualización en Genética Clínica. Asociación Española de Genética Humana (AEGH). 10 de enero a 27 de diciembre de 2019. Programa parte 2. Módulo: Dismorfología. Tema 2. RASopatías. Vanesa López González. Sección de Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
- Vídeo divulgativo acerca de las características clínicas y la base genética del síndrome Noonan. Asociación síndrome Noonan Murcia. Noviembre 2019. <https://1drv.ms/v/s!Aoiy1KLm9QI-jXquIk66cKWv-PXZ>.