



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ESPECTRO DE MUTACIONES EN PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE NOONAN  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MAYRA CEMALI RODRÍGUEZ CANTERO**

**TUTOR:**

**DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR**

**COTUTORA:**

**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2024.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**




**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ESPECTRO DE MUTACIONES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE NOONAN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**



---

**DR. LUIS XÓCHIHUA DÍAZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL**  
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ**  
**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN GENÉTICA MÉDICA**



---

**DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR**  
**TUTOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mi familia, quien me ha apoyado y ha sido mi soporte durante estos tres años.*

*A la Dra. del Castillo, mi maestra, gracias por maravillarme del mundo de la Genética*

*A la Dra. Yokoyama, al Dr. Villarroel y a la Dra. Lieberman, por guiarme en este trayecto de tantos aprendizajes.*

*Agradezco a la vida, por haber puesto en mi camino a muchas personas maravillosas que ahora llevo con cariño en mi corazón.*

*Un agradecimiento a la Universidad Nacional Autónoma de México por ser mi casa desde hace ya mucho tiempo y al Instituto Nacional de Pediatría, me siento muy orgullosa de ser egresada de esta gran institución.*

*Y sobre todo a un agradecimiento a mí, por haber sido persistente y seguir mis sueños.*

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	1
<b>2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES</b> .....	2
<b>2.1 INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>2.2 HISTORIA</b> .....	2
<b>2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS</b> .....	2
<b>2.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS</b> .....	8
<b>2.5 GENÉTICA</b> .....	8
<b>2.6 CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO</b> .....	21
<b>2.7 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES</b> .....	22
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	25
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	26
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b> .....	26
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	26
<b>7. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	26
<b>8. RESULTADOS</b> .....	33
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	48
<b>10. CONCLUSIÓN</b> .....	52
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	53

## 1. RESUMEN

<b>TÍTULO DE TESIS</b>	Espectro de mutaciones en pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de Noonan en el Instituto Nacional de Pediatría
<b>AUTOR Y TUTOR</b>	Autor: Rodríguez Cantero Mayra Cemali Tutor: Dra. Yokoyama Rebollar Emiy
<b>INTRODUCCIÓN</b>	El Síndrome de Noonan es un trastorno genético autosómico dominante con una incidencia estimada de 1/1000–2500 recién nacidos vivos. Se caracteriza por dismorfias faciales, talla baja, defectos cardíacos congénitos, retraso en el neurodesarrollo/discapacidad intelectual leve a moderada, anomalías esqueléticas, criptorquidia y predisposición a cáncer.
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	El diagnóstico clínico con la subsiguiente confirmación molecular dirigida en pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome de Noonan, proporcionará evidencia de la relación genotipo-fenotipo para así realizar un abordaje multidisciplinario dirigido.
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	El Síndrome de Noonan es una entidad genética frecuente se caracteriza su alta variabilidad clínica y amplia heterogeneidad genética. Los datos disponibles indican que la heterogeneidad en las características clínicas observadas en SN podría atribuirse a la variante patogénica del gen afectado.
<b>OBJETIVOS</b>	Describir el espectro de mutaciones, así como determinar relación fenotipo-genotipo de pacientes mexicanos pertenecientes al INP con diagnóstico de Síndrome de Noonan. 1. Describir los datos clínicos de los pacientes con síndrome de Noonan que cuentan con diagnóstico molecular; 2. Determinar la mutación y el gen afectado de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Noonan; 3. Determinar la prevalencia de las variantes patogénicas en los genes asociados a SN; 4. Realizar una comprobación del fenotipo con el genotipo en pacientes con diagnóstico molecular de síndrome de Noonan de acuerdo con el gen afectado.
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN</b>	Pacientes menores de 18 años quienes cumplen criterios clínicos de Síndrome de Noonan.
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	La evaluación estadística se llevará a cabo de manera descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Los resultados serán presentados mediante tablas de frecuencia, porcentajes y gráficos.

**Palabras claves:** Síndrome de Noonan, correlación genotipo-fenotipo

## **2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **2.1 INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Noonan (SN), es un trastorno genético de herencia autosómica dominante, caracterizado por afectación multisistémica con alta heterogeneidad y expresividad clínica variable, con una incidencia estimada de 1 en 1000 a 2500 recién nacidos vivos. (1) (2) Los casos familiares representan el 59%, mientras que los esporádicos el 37% y son predominantemente causados por variantes patogénicas *de novo* de origen paterno. (3)

El SN pertenece a un grupo de síndromes genéticos, denominados RASopatías, las cuales comprenden entidades patológicas causadas por mutaciones que alteran genes que codifican proteínas integrales para la vía de señalización celular RAS/proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). (3)

### **2.2 HISTORIA**

Se describió por primera vez hace más de 50 años por la Dra. Jacqueline Noonan y Ehmke en 1963, aunque la evidencia histórica del fenotipo se remonta a finales del siglo XIX.(1)

En 1994, el análisis de ligamiento en una gran familia holandesa y 20 familias más pequeñas permitió mapear un gen del síndrome de Noonan en el brazo largo del cromosoma 12. La ausencia de vinculación de algunas familias sugirió heterogeneidad clínica. (1)

### **2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR EDAD**

Las características faciales de los pacientes con SN están bien establecidas y caracterizadas; se ha reportado que de acuerdo con la edad se puede observar diversos cambios considerables en el fenotipo, siendo más importante durante el período del recién nacido y la infancia media e incluso aún más sutil en el adulto (1) (**Tabla 1**). (4)

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POR ÓRGANOS Y SISTEMAS**

##### **CRECIMIENTO**

La talla baja posnatal proporcionada, ha sido notificada en hasta el 80 % de los pacientes y es una de las principales características del Síndrome de Noonan y puede conducir al diagnóstico. (5). Aunque hasta el 30 % de las personas con SN tienen una estatura dentro del rango adulto normal.(6) El peso y la longitud corporal suelen ser normales al nacimiento, los parámetros de crecimiento suelen caer por debajo del percentil 3 durante los primeros años de vida (7) siendo la estatura baja una manifestación común.(8)

Los pacientes con SN presentan anomalías del eje de la hormona del crecimiento (GH) desde deficiencia hormonal, disfunción neurosecretora y resistencia a la hormona del crecimiento o alteraciones en el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), un importante regulador del desarrollo de la placa de crecimiento.(5) La madurez ósea suele retrasarse 2 años y se puede observar un crecimiento de recuperación prolongado en la edad adulta temprana. Siendo la talla media final adulta de 1,70 m para los hombres y de 1,53 m para las mujeres. (5)

## NEURO-COGNITIVO

El retraso en los hitos del desarrollo es común en el SN durante la infancia, especialmente con respecto al desarrollo motor grueso y el lenguaje expresivo. El grado de retraso motor suele atribuirse a las características relacionadas con el SN que afectan el desarrollo físico, que incluyen hipotonía, retraso en el desarrollo, cardiopatía congénita y anomalías esqueléticas. (9)

La inteligencia suele estar dentro del rango normal, con un coeficiente intelectual (IQ) que generalmente varía entre 70 y 120. La prevalencia del déficit intelectual (IQ<70) es de alrededor del 20%, además se han descrito dificultades en el lenguaje, en la competencia social, especialmente en la percepción emocional de uno mismo y de los demás.(8), así como también se observa una mayor prevalencia de trastorno por déficit de atención/hiperactividad.(7)

## MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

Los pacientes con un diagnóstico genéticamente establecido de SN tienen una variedad de manifestaciones oculares, 95% de las personas afectadas tendrán al menos un hallazgo ocular característico.(8)

- a. **REFRACCIÓN:** Miopía, hipermetropía y astigmatismo. (3)
- b. **OCULARES EXTERNAS:** La presencia de pliegues epicánticos, hipertelorismo, ptosis, pliegue del párpado superior alto y retracción del párpado inferior, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo (74%) y cierre incompleto del párpado (lagofthalmos) son características oculares externas frecuentes. (3)
- c. **ALINEACIÓN Y MOTILIDAD OCULAR:** Incluyen estrabismo, ausencia de estereopsis normal, motilidad ocular limitada o nistagmo. Por lo general, puede presentarse como exotropía; mientras que los trastornos verticales o mixtos parecen ser raros. (3)
- d. **DISCAPACIDAD VISUAL:** Se asocia principalmente con atrofia e hipoplasia del nervio óptico. (3)
- e. **SEGMENTO OCULAR ANTERIOR:** La interrupción en la vía de la MAPK/RAS conduce a anomalías craneofaciales y, más específicamente afecta el desarrollo del segmento anterior del ojo. (8) Dos tercios de los pacientes desarrollan anomalías en la cámara anterior. (3). El examen oftalmológico revela distorsiones corneales y del cristalino, nervios corneales prominentes, queratocono y cataratas además se ha reportado embriotoxon posterior, anomalía de Axenfeld y glaucoma. (3)
- f. **SEGMENTO OCULAR POSTERIOR:** En el 20% de los pacientes ocurren cambios en el fondo del ojo, que incluyen drusas de la cabeza óptica, hipoplasia del disco óptico, colobomas, nervios mielinizados (10), palidez del nervio óptico, excavación del disco óptico y raramente vasos retinianos tortuosos y retinopatía exudativa unilateral (enfermedad de Coats). (3)

**Tabla 1. Datos clínicos de pacientes con SN de acuerdo con las diferentes etapas del desarrollo humano(1) (4)**

<b>PRENATAL</b>	<b>NEONATO</b>	<b>INFANTE</b>	<b>ADOLESCENTE</b>	<b>ADULTO</b>
Polihidramnios	Macrocefalia en comparación con la cara	Cabello ralo y escaso	Facies invertido	triángulo Línea capilar anterior alta
Hidronefrosis	Frente alta y prominente	Ojos prominentes	Rasgos faciales toscos	Facies triangulo invertido
Derrame pleural	Hipertelorismo	Nariz de base ancha con puente nasal deprimido, punta bulbosa, narinas	Cabello grueso y rizado	Pliegue nasolabial prominente
Edema	Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo	antevertidas	Frente ancha	
Defectos cardíacos	Epicanto	Labio superior	Cuello ancho, mentón pequeño	
Sacos linfáticos yugulares distendidos	Nariz corta y ancha, puente nasal deprimido, punta bulbosa, filtrum largo y profundo	“Cupido”	<i>Pectus carinatum</i> superior y <i>excavatum</i> inferior	
Higroma quístico	Labios grandes con picos altos y anchos hasta el borde del bermellón		<i>Cubitus valgus</i> extremidad superior	
Translucencia nucal aumentada	Mentón pequeño, cuello corto		Teletelia	
	Pabellones auriculares ovalados, de implantación baja rotados hacia posterior, hélix engrosado.			
	Edema de manos y pies			
	Piel redundante en nuca			

## MANIFESTACIONES AUDITIVAS

Se ha descrito hipoacusia en el 40% de los pacientes con SN, en su mayoría hipoacusia conductiva consecuencia de otitis media recurrente (11), Es una causa rara de deficiencia auditiva neurosensorial y conduce a una pérdida auditiva leve a moderada (11), 10 % de los pacientes tienen déficits auditivos en el rango de frecuencias bajas y el 25 % tienen déficits en el rango de frecuencias altas. Se han informado anomalías estructurales del oído interno, incluidas anomalías del hueso temporal. (8)

## MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Los pacientes con SN tienen manifestaciones cutáneas heterogéneas, como pigmentación anormal, incluidos múltiples nevus pigmentados, manchas cafés con leche, lentigos y queratosis pilaris. El cabello suele ser grueso y rizado, aunque también se ha informado cabello delgado y escaso (8), de implantación baja, además de *uleritema ofriogenes*, cejas y pestañas dispersas, escasas o ausentes. (12)

## CARDIOPATÍAS

Una de las principales características del SN, identificada desde el primer momento, es la afectación cardíaca (13), siendo la 2da causa sindrómica más común de cardiopatía congénita.(8) Los pacientes afectados presentan un amplio espectro de enfermedades relacionadas con el corazón, que caen en dos categorías principales: cardiopatía congénita (CC), presente en ~80 % de los pacientes, y miocardiopatía hipertrófica (MCH), que se encuentra en ~20% de los pacientes.(13)

Entre las cardiopatías más frecuentes se encuentran la estenosis de la válvula pulmonar (50 a 60 %), la miocardiopatía hipertrófica (20%) y la comunicación interauricular secundum (6 a 10 %), también se han observado comunicación interventricular, estenosis pulmonar periférica, canal auriculoventricular, estenosis aórtica, anomalías de la válvula mitral, coartación aórtica y anomalías de las arterias coronarias (8), tetralogía de Fallot, aneurismas arteriales y conducto arterioso persistente. (13)

Los electrocardiogramas suelen mostrar complejos QRS anchos con patrón predominantemente negativo izquierdo en derivaciones precordiales y desviación del eje a la izquierda con ondas Q gigantes. (8)

Veinticinco por ciento de los pacientes fallecen por insuficiencia cardíaca en el primer año. El 10-16% de los pacientes con SN no presentarán enfermedad cardiovascular. (13)

### a. ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR

En SN, se observa que la gravedad es leve en ~60% de los casos, moderado en ~10% y severo en ~30%. Aproximadamente la mitad de estos casos tendrán una lesión cardíaca adicional que requerirá intervención. (13)

### b. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por hipertrofia asimétrica con mayor compromiso del tabique interventricular basal, también pueden estar involucradas otras

regiones del miocardio, como el vértice, la porción media y la pared posterior del VI. El grosor de la pared del VI en adultos de más de 15 mm se considera el estándar de oro para el diagnóstico, mientras que, en los niños, el diagnóstico requiere un grosor de la pared segmentaria del VI de más de 2 desviaciones estándar mayor que la media predicha para la edad, el sexo y la relación peso-talla. (14)

### **c. DEFECTOS DEL CANAL ATRIOVENTRICULAR**

Se observan en hasta el 15% de las personas con SN, pueden ser acompañada de estenosis subaórtica, relacionada con anomalías en la válvula mitral o miocardiopatía hipertrófica. (13)

## **ANOMALÍAS VASCULARES Y LINFÁTICAS**

Las anomalías vasculares cerebrales, incluidas las malformaciones arteriovenosas, los aneurismas, la hipoplasia de los vasos posteriores se han descrito en pacientes con SN. (8)

La displasia linfática con una anomalía clínica es una de las principales características de los trastornos del espectro del SN, con una prevalencia estimada de por vida del 20%. La anomalía linfática descrita con mayor frecuencia es el linfedema, que suele resolverse en la primera infancia cuando se presenta al nacer. (15). Menos frecuentes son hidropesía fetal; linfangiectasia pulmonar, testicular o intestinal; derrames quilosos del espacio pleural y peritoneo; vasos linfáticos hipoplásicos de las piernas; vasos linfáticos anómalos de la caja torácica; aplasia o ausencia del conducto torácico; vasos linfáticos inguinales e ilíacos hipoplásicos y linfedema del escroto o la vulva. (8)

## **MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES**

La mayoría de los pacientes con SN presenta dificultades para alimentarse que pueden provocar un retraso en el crecimiento, además de succión deficiente, tiempo de alimentación prolongado o vómitos recurrentes y alrededor del 25 % de los lactantes necesitan alimentación por sonda de gastrostomía durante 2 semanas o más y el reflujo gastroesofágico también es común. (8)

Estos problemas se resuelven en la mayoría de los niños afectados a los 15 meses de edad. Existen informes de casos de mala rotación intestinal, motilidad intestinal inmadura y retraso en el desarrollo motor gastrointestinal. (16)

## **MANIFESTACIONES GENITOURINARIAS**

Hasta el 80% de los pacientes con SN tienen criptorquidia unilateral o bilateral. Además de disfunción gonadal masculina primaria de las células de Sertoli más que por criptorquidia. (8)

El 10 % de los pacientes con síndrome de Noonan tienen anomalías renales como la dilatación de la pelvis renal, los sistemas colectores dúplex, las anomalías rotacionales menores, la estenosis ureteral distal, la hipoplasia renal, la agenesia renal unilateral, la ectopia renal unilateral y los quistes bilaterales. (8)

## **MANIFESTACIONES ÓSEAS**

Múltiples lesiones se presentan asociadas a SN como sinovitis villonodular pigmentada, una lesión proliferativa sinovial que afecta articulaciones, tendones y bursas articulares, 30% de los niños tienen una deformidad de la columna (escoliosis), deformidades torácicas (*pectus carinatum* superior y *pectus excavatum* inferior), teletelia, cúbito en valgo y genu valgum. (8)

## **MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS**

El SN puede estar asociado con un mayor riesgo de sangrado, hematomas y una variedad de anomalías hemorrágicas (17), diversas anormalidades se han encontrado, siendo las más frecuentes la deficiencia del factor XI, enfermedad de von Willebrand y los trastornos cuantitativos y funcionales plaquetarios. (12)

Los lactantes con SN están predispuestos a varias anomalías hematológicas como monocitosis transitoria, la trombocitopenia y el trastorno mieloproliferativo.(8)

## **NEOPLASIAS**

Los pacientes con SN tienen un riesgo hasta 8 veces más de desarrollar diferentes tipos de cáncer, el más frecuente es la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) que representa el 35% de los casos y se asocian con mal pronóstico (18). Otros tipos de cáncer observados en el NS son leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma, rhabdomioma embrionario (del duodeno, la vejiga, el uraco, la órbita, la vagina y el abdomen), tumor de células granulares, astrocitoma pilocítico, y tumor de Sertoli, tumores de células granulares de la piel, gliomas, mastocitosis maligna y angiosarcoma epiteloide maligno (8). En el NS se ha descrito un trastorno mieloproliferativo similar a la LMMJ pero con una remisión espontánea. (19)

## **MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS**

En ambos sexos, el inicio de la pubertad suele retrasarse en los pacientes con síndrome de Noonan y se asocia con una disminución del crecimiento puberal.(5) La edad media de inicio de la pubertad se retrasa en comparación con la población general, 35% de los niños entran en la pubertad después de los 13,5 años y el 44% de las niñas entran en la pubertad después de los 13 años. (8) Esto va acompañado de retraso en la edad ósea. (7)

Pacientes con SN presentan hipoestrogenismo, con riesgo de osteopenia resultado de una mayor resorción ósea. (8)

## **FERTILIDAD**

El deterioro de la fertilidad puede estar relacionado con la criptorquidia (5), pacientes con SN muestran una disfunción de las células de Sertoli caracterizada por un volumen testicular bajo, niveles elevados de hormona estimulante del folículo y una calidad del esperma alterada. (5) La fertilidad no se ve afectada en mujeres con SN. (8)

## 2.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1 criterio mayor (rasgos faciales típicos) más 1 criterio mayor o 2 criterios menores ó 1 criterio menor (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores o 3 criterios menores (Tabla 2) (2)

Tabla 2. Criterios Diagnósticos mayores y menores en el SN (2)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS		
	MAYORES	MENORES
Facial	Dismorfología facial típica (cambios con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
Cardiaco	Estenosis de la valvular pulmonar Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva Alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras cardiopatías
Talla	p<3	p<10
Tórax	<i>Pectum carinatum / excavatum</i>	Tórax ancho
Historia familiar	Familiar en primer grado con diagnóstico de síndrome Noonan confirmado	Familiar en primer grado con diagnóstico sugestivo de síndrome de Noonan
Otras	Discapacidad intelectual (30%), criptorquidia, anomalías del sistema linfático	1/3 Discapacidad intelectual, criptorquidia, anomalías del sistema linfático

## 2.5 GENÉTICA

El SN es un trastorno causado por una alteración en la señalización de la vía RAS y la cascada de señalización de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). (7)

Todos los genes implicados en el síndrome de Noonan codifican proteínas integrales de la vía RAS-MAPK y las mutaciones causantes de enfermedades generalmente mejoran el flujo de señales a través de esta vía.(8)

## VIA RAS

Las proteínas RAS son pequeñas GTPasas de unión a guanosina trifosfato (GTP)/guanosina difosfato (GDP) que funcionan como interruptores moleculares que controlan una importante red de señalización intracelular que dependiendo del contexto celular, guía diversas funciones biológicas como la proliferación, migración, supervivencia, determinación del destino celular, diferenciación y senescencia. (7)

La vía RAS/MAPK (**Figura 1**) es fundamental para la transducción de señales a través de ligandos extracelulares (factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular, citoquinas, y hormonas) con un papel esencial en la regulación del ciclo celular, la proliferación, la diferenciación y el metabolismo. De hecho, juega un papel vital en el desarrollo embrionario y posnatal. (3)

La transmisión de señales a través de esta cascada se inicia mediante la activación de los receptores de la superficie celular por factores de crecimiento, hormonas y citocinas, lo que crea sitios de acoplamiento intracelulares para moléculas adaptadoras y proteínas transmisoras de señales que reclutan y activan factores de intercambio de nucleótidos de guanina. (7)

Las proteínas transmisoras de señales promueven la liberación de GDP desde RAS, favoreciendo la unión al GTP más prevalente y la activación de la GTPasa. (7) RAS unido a GTP activado interactúa con las serina/treonina quinasas RAF (RAF1, BRAF y ARAF) favoreciendo su activación catalítica, lo que resulta en la fosforilación y activación de sus sustratos, las quinasas MAPK/ERK (MEK1 y MEK2). (7)

Tras la activación, las MEK actúan como cinasas de doble especificidad para fosforilar los residuos reguladores de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1 y ERK2), que funcionan como serina/treonina proteína quinasas para modular la actividad de sustratos citoplásmicos y nucleares, incluidas las proteínas implicadas en el control de la expresión génica. (7)

Varios mecanismos de retroalimentación negativa del flujo de señales a través de la vía RAS-MAPK, incluida la inactivación funcional de RAS por las proteínas activadoras de GTPasa (GAP), estimulan su actividad de GTPasa a la baja. (7)

En el síndrome de Noonan la desregulación de la señalización de RAS puede ser causada por variantes patogénicas de la línea germinal de los genes RAS, así como en genes moduladores de la función del receptor (CBL) o RAS (PTPN11, SOS1, SHOC2, NF1 y SPRED1), o transductores de señal río abajo (RAF1, BRAF, MEK1 y MEK2).(7)

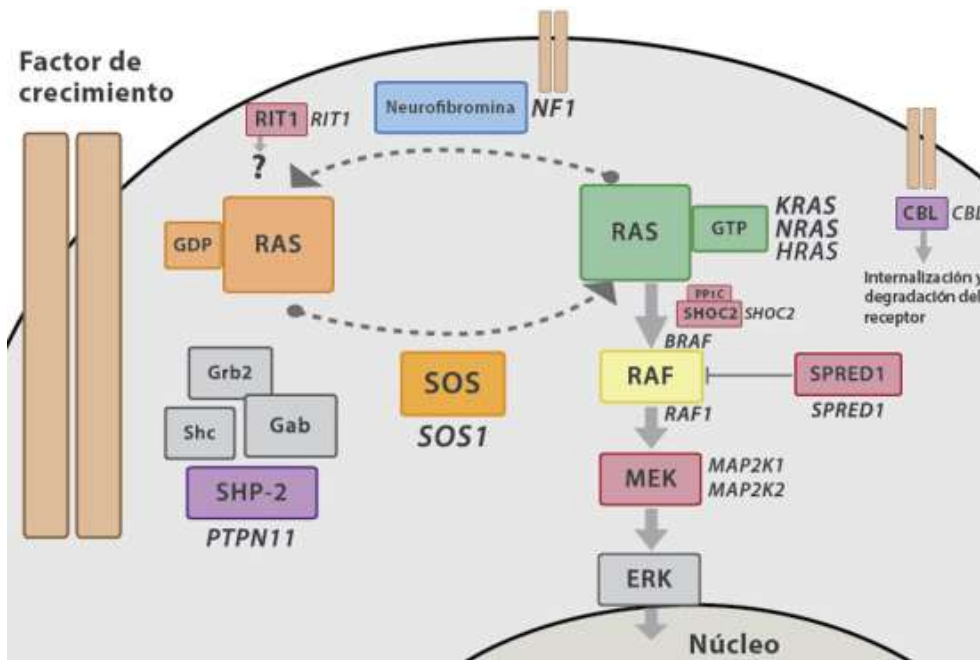


Figura 1. Vía RAS-MAPK cinasa (2)

Tabla 3. Proporción de genes con variantes patogénicas asociadas a SN (16)

GEN	%
<i>PTPN11</i>	50%
<i>SOS1</i>	10%-20%
<i>LZTR1</i>	8%
<i>KRAS</i>	<5%
<i>RAF1</i>	5%
<i>RIT1</i>	5%
<i>SOS2</i>	4%
<i>BRAF</i>	<2%
<i>MAP2K1</i>	<2%
<i>MRAS</i>	<1%
<i>NRAS</i>	<1%
<i>NRAS</i>	<1%
<i>RRAS2</i>	<1%
<i>RASA2</i>	Desconocido

## GENES

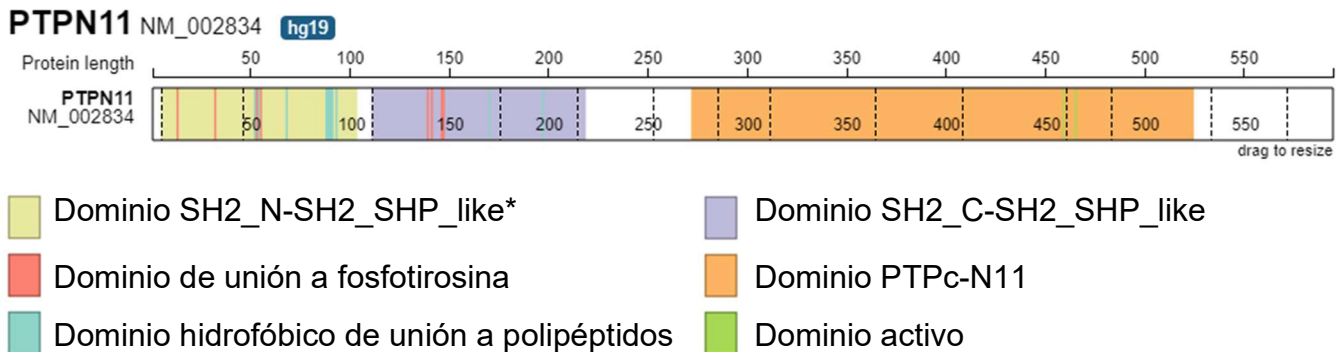
Aproximadamente el 75 % de las personas con un diagnóstico de SN albergan una mutación en algunos de los genes de la vía RAS-MAPK cinasa (**Tabla 3**). El 30% de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Noonan no tienen confirmación molecular.(7)

### 1. GEN *PTPN11*

Es el gen más frecuentemente asociado al SN encontrándose en el 50% de los individuos. (1)

El gen *PTPN11* (Protein-Tyrosine Phosphatase 2c) se localiza en el locus 12q24.13 y está compuesto de 15 exones. (1) Codifica una proteína citoplasmática tirosina fosfatasa SHP2 que modula positivamente la señalización de RAS, cuenta con dos dominios SH-2 amino-terminales dispuestos en tándem (N-SH2 y C-SH2), un dominio catalítico (PTP) y una cola C-terminal (**Figura 2**). (7)

Se consideró un gen candidato debido a su ubicación y porque su producto proteico, es un componente clave de varias vías de transducción de señales que controlan los procesos de desarrollo proteico, incluido el patrón mesodérmico, el desarrollo de las extremidades, la diferenciación de células hematopoyéticas y valvulogénesis semilunar. (1)



**Figura 2. Proteína *PTPN11*** \*N-terminal Src homology 2 (N-SH2) domain found in SH2 domain Phosphatases (SHP) proteins, \*\* catalytic domain of tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11. Imagen tomada de ProteinPaint.

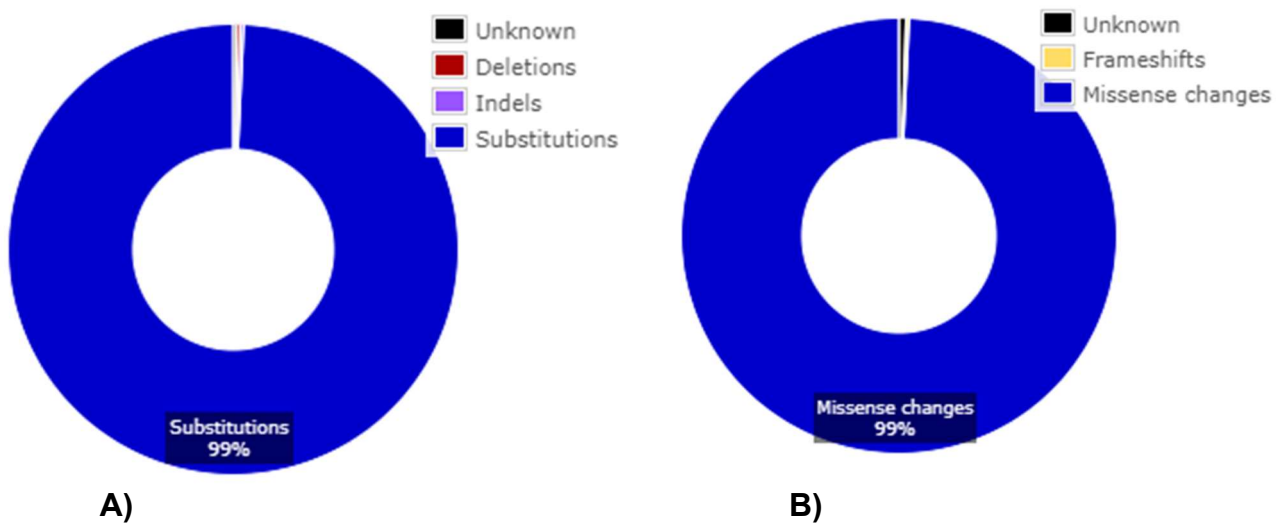
#### 1.1 Espectro mutacional

Existen puntos calientes mutacionales en los exones 3, 8, 9 y 13, la mayoría de los cuales están ubicados en o alrededor de las superficies de interacción de los dominios funcionales N-SH2 y PTP, con algunos en el dominio C-SH2 y en el enlace peptídico los dominios N-SH2 y C-SH2 involucrados en cambiar la proteína entre sus conformaciones inactiva y activa. (1)

Las variantes patológicas perturban la función de SHP2 a través de distintos mecanismos:

1. En dominios N-SH2/PTP regulan al alza la función de SHP2 al impedir el cambio entre las conformaciones activa e inactiva, favoreciendo un cambio en el equilibrio hacia la forma activa. (7)
2. En dominios N SH2 y C-SH2 o en el segmento enlazado. Promueven ganancia de función de SHP2 aumentando la afinidad de unión, alterando la especificidad de unión de factores de señalización o alterando la flexibilidad del dominio N-SH2 de una manera que inhibe la interacción N-SH2/PTP. (7)

En referencia al tipo de variantes en gen *PTPN11* de acuerdo con su efecto a nivel de DNA y de proteína (**figura 3**)



**Figura 3. A) Tipos de variantes patogénicas en gen *PTPN11* clasificadas por el cambio a nivel de DNA. B) Tipos de variantes patogénicas en gen *PTPN11* clasificadas por su efecto a nivel proteico. Imágenes tomadas de LOVD (Leiden Open Variation Database) de acuerdo con el repositorio de variantes génicas en bases de datos públicas 2023.**

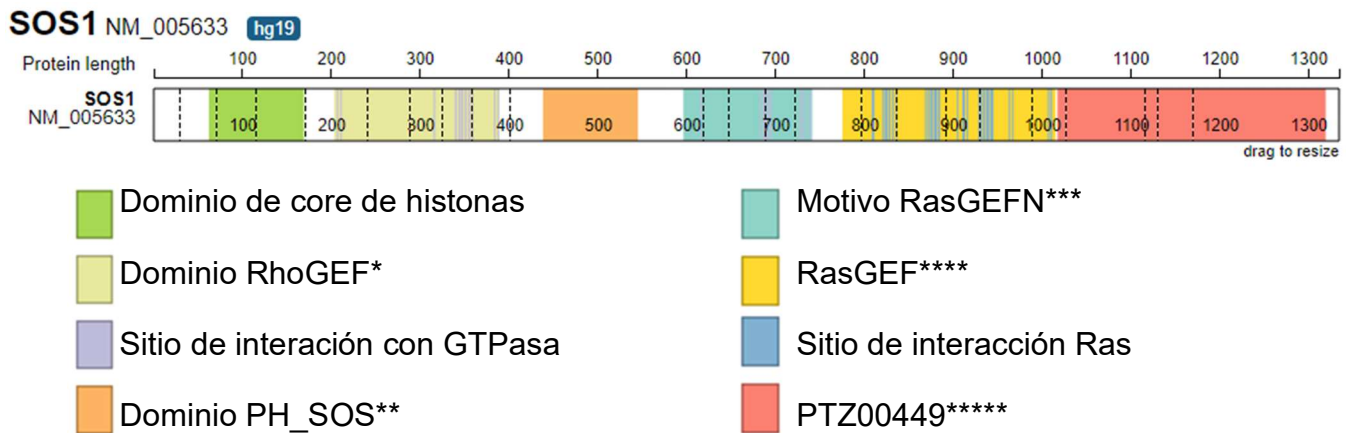
## 2. GEN *SOS1*

Es el segundo gen con mayor frecuencia asociado a SN, representa del 10-20 % de los individuos afectados. (1)(16)

El gen *SOS1* (Son of Sevenless) se localiza en el locus 2p22.1, está compuesto por 26 exones y codifica una proteína que es un factor de intercambio de nucleótidos de guanina para proteínas RAS, proteínas de membrana que se unen a los nucleótidos de guanina y participan en vías de transducción de señales. (20)

Es un factor de intercambio de nucleótidos de guanina que activa las proteínas RAS mediante el desplazamiento de GDP, lo que permite que GTP se una a *SOS1* es una proteína compleja con varios dominios que participan en la auto inhibición.(8) Se compone de dominios reguladores que abarcan, el dominio C-terminal rico en prolina (PR), el motivo de

intercambio Ras (REM), dominios de homología pleckstrina (PH), homología Dbl (DH) e histona (H) (**Figura 4**) (21).



**Figura 4. Proteína SOS1** \*Guanine nucleotide exchange factor for Rho/Rac/Cdc42-like GTPases, \*\* Son of Sevenless (SOS) Pleckstrin homology (PH), \*\*\*Guanine nucleotide exchange factor for Ras-like GTPases; N-terminal motif, \*\*\*\* Guanine nucleotide exchange factor for Ras-like small GTPases, \*\*\*\*\* 104 kDa microneme/rhoptry antigen. Imagen tomada de ProteinPaint.

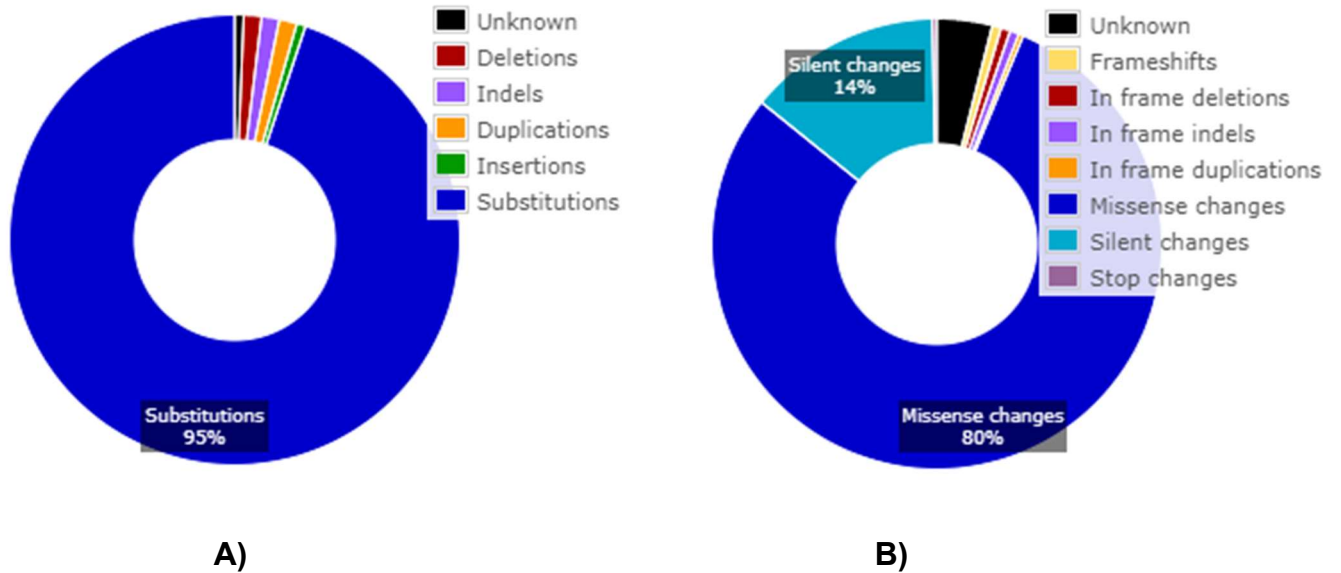
## 2.1 Espectro mutacional

Mutaciones en gen *SOS1* que causan SN promueven la ganancia de función y mejoran la activación de RAS y ERK.(7)

Aproximadamente la mitad de los defectos en la proteína *SOS1* afectan a los residuos ubicados en el conector helicoidal corto que conecta los dominios de homología de pleckstrina (PH) y el motivo de intercambio RAS (REM). (7)

Sustituciones del residuo Arg552 representan aproximadamente el 30 % de las mutaciones totales. Un segundo grupo de mutaciones se encuentra dentro del dominio PH (residuos 432–434), mientras que un tercer grupo funcional reside en las regiones de interacción de los dominios de homología Dbl (Thr266 y Met269) y REM (Trp729 e Ile733). Un solo cambio de aminoácido (Glu846Lys) dentro del dominio Cdc25 representa más del 10 % de los defectos.(7)

En referencia al tipo de variantes en gen *SOS1* de acuerdo con su efecto a nivel de DNA y de proteína (**figura 5**).



**Figura 5. A) Tipos de variantes patogénicas en gen *SOS1* clasificadas por el cambio a nivel de DNA. B) Tipos de variantes patogénicas en gen *SOS1* clasificadas por su efecto a nivel proteico. Imágenes tomadas de LOVD (Leiden Open Variation Database) de acuerdo con el repositorio de variantes génicas en bases de datos públicas 2023.**

### 3. GEN *LZTR1*

Las mutaciones en gen *LZTR1* representan el 8% de los pacientes con diagnóstico de SN autosómico dominante o recesivo. (16)

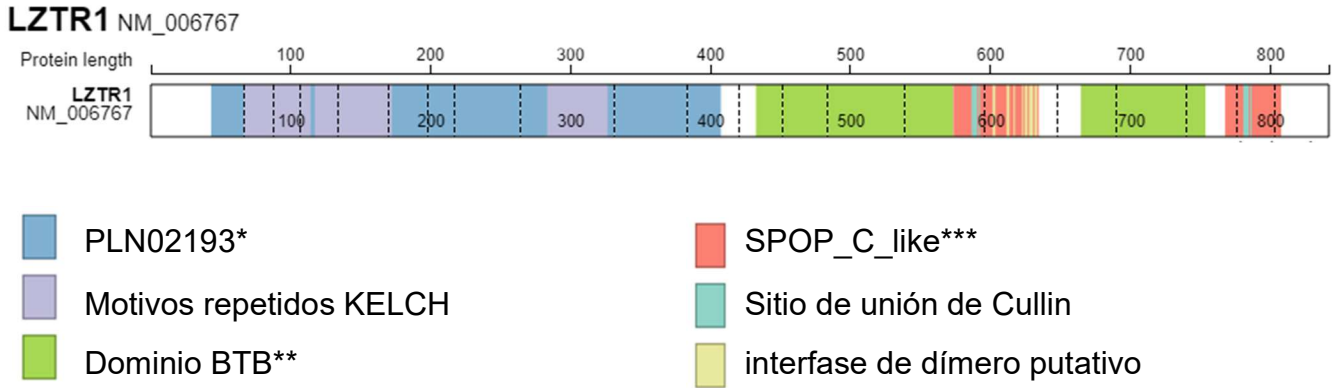
El gen *LZTR1* (*leucine zipper-like transcriptional regulator 1*), se localiza en el locus 22q11.21 y codifica una proteína caracterizada por seis motivos Kelch dispuestos en tándem en el extremo N-terminal y dos dominios BTB/POZ (*broad complex, tramtrack and bric-a-brac/Pox virus and zinc finger*) en el extremo C-terminal (22). (figura 6)

*LZTR1* es un regulador que modula negativamente la activación de RAS a través de un circuito que utiliza la ubiquitinación y la degradación proteasómica para controlar la abundancia y señalización de RAS (22).

#### 3.1 Espectro mutacional

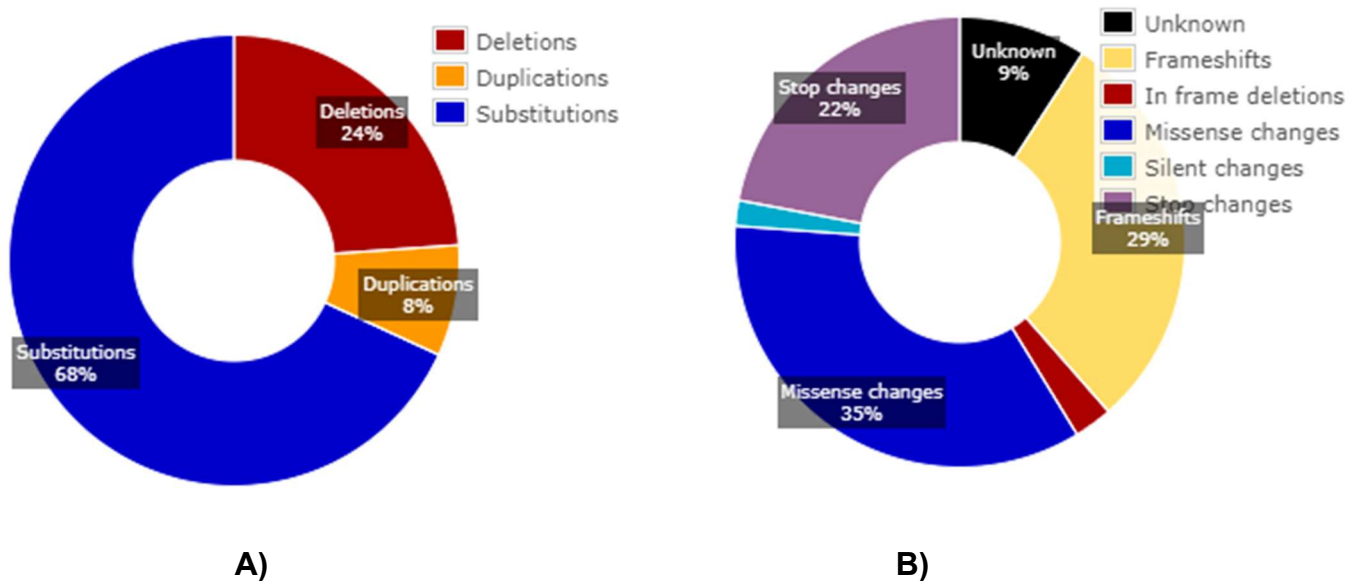
Variantes en el gen *LZTR1*, mejoran significativamente la señalización de MAPK, contribuyendo a la ubiquitinación de proteínas que funcionan como moduladores positivos de la vía de señalización RAS-MAPK (22).

En el SN autosómico dominante por variantes en gen *LZTR1*, se reportaron 5 familias con variantes de tipo sin sentido (*missense*), todas localizadas en dominios KELCH. Con respecto al SN autosómico recesivo se reportaron doce familias con diferentes tipos de variantes entre los codones 119-278. (23) En total se han reportado 92 variantes en ClinVar.



**Figura 6. Proteína LZTR1.** \*nitrile-specifier protein, \*\*BTB/POZ, \*\*\*BACK-like Domain C-terminal to BTB in speckle-type POZ protein (SPOP) and similar proteins. Imagen tomada de ProteinPaint.

En referencia al tipo de variantes en gen *LZTR1* de acuerdo con el cambio a nivel de DNA y por su efecto a nivel de proteína (**figura 7**).



**Figura 7. A) Tipos de variantes patogénicas en gen LZTR1 clasificadas por el cambio a nivel de DNA. B) Tipos de variantes patogénicas en gen LZTR1 clasificadas por su efecto a nivel proteico.** Imágenes tomadas de LOVD (Leiden Open Variation Database) de acuerdo con el repositorio de variantes génicas en bases de datos públicas 2023.

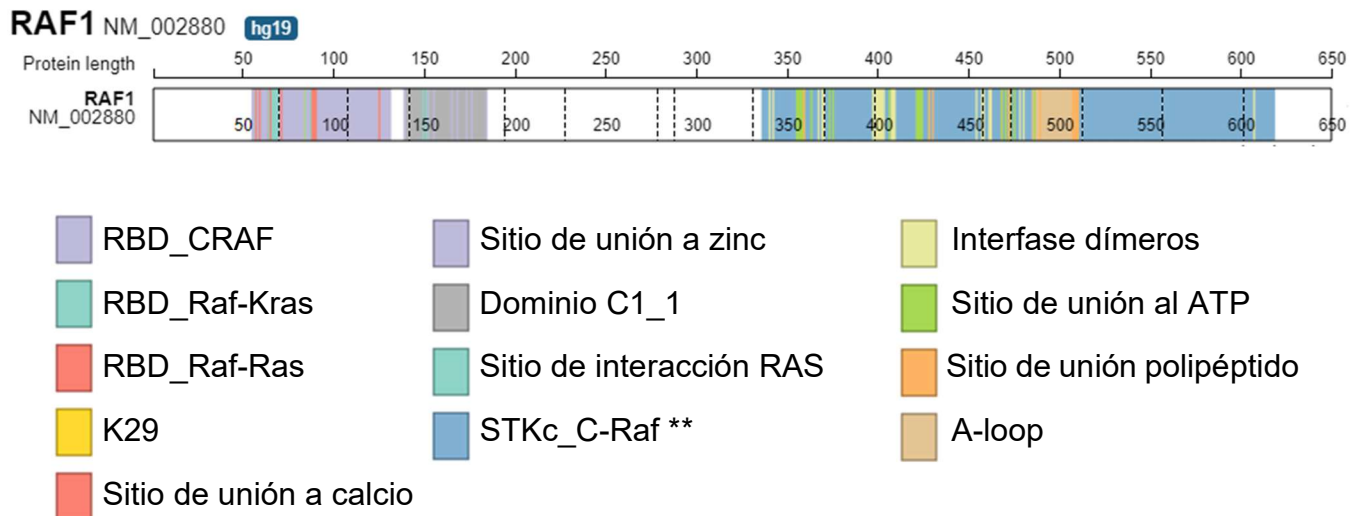
#### 4. GEN *RAF1*

Las mutaciones en *RAF1* causan el SN en el 5–15 % de los pacientes.(8)(16)

El gen *RAF1* está localizado en el locus 3p25.2 está compuesto por 23 exones, es el homólogo celular del gen raf viral (v-raf). La proteína codificada es una MAP quinasa 3 (MAP3K), que funciona río abajo de la familia RAS de GTPasas asociadas a la membrana a las que se une directamente. Una vez activada, la proteína RAF1 celular puede fosforilarse para activar las proteínas quinasas de doble especificidad MEK1 y MEK2, que a su vez fosforilan para activar las proteínas quinasas específicas de serina/treonina, ERK1 y ERK2. Las ERK activadas son efectores pleiotrópicos de la fisiología celular y desempeñan un papel importante en el control de la expresión génica implicada en el ciclo de división celular, la apoptosis, la diferenciación y la migración celulares. (24)

La cascada RAF-MEK-ERK es la vía efectora RAS mejor caracterizada. Tres serina-treonina quinasas RAF (ARAF, BRAF y RAF1) activan la cascada MEK-ERK.(7)

Los dominios de la proteína RAF1 (CR, región conservada; RBD, dominio de unión a RAS, CRD, dominio rico en cisteína) junto con dos residuos de serina que pueden fosforilarse como parte de la regulación de RAF1 (**figura 8**).



**Figura 8. Proteína RAF1.** \*Ras-binding domain (RBD) found in RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase RAF1/CRAF, \*\*Catalytic domain of the Serine/Threonine Kinase, C-Raf kinase. Imagen tomada de ProteinPaint.

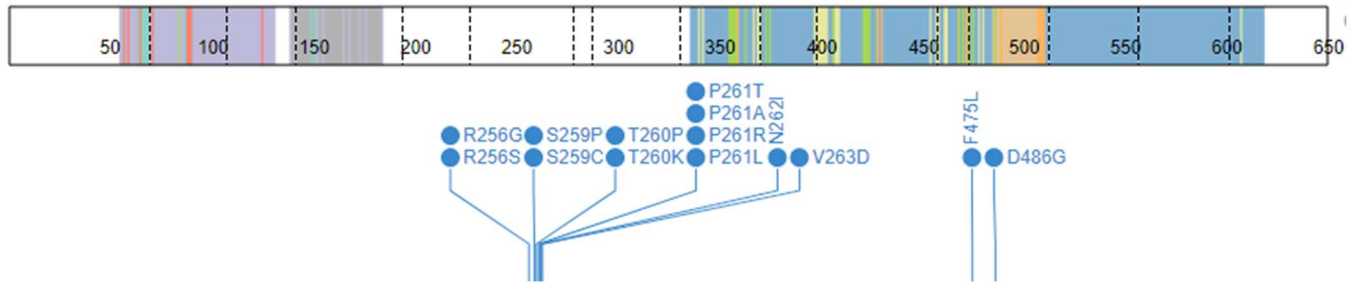
#### 4.1 Espectro mutacional

Variantes en gen *RAF1* afectan 3 regiones principales de la proteína, el primer grupo (70%) implica la secuencia de reconocimiento consenso 14-3-3 N-terminal o residuos adyacentes. El segundo grupo (15%) incluye mutaciones que afectan a los residuos dentro de la región del segmento de activación del dominio quinasa (Asp486 y Thr491, Asp594Gly y Thr599Ile). El tercer grupo (15%) afecta a dos residuos adyacentes (Ser612 y Leu613) ubicados en el extremo C-terminal. (7)

Debido a que la fosforilación de Ser259 contribuye a la autoinhibición de RAF1, las mutaciones que prevenir la fosforilación en ese sitio provoca la ganancia de función de la

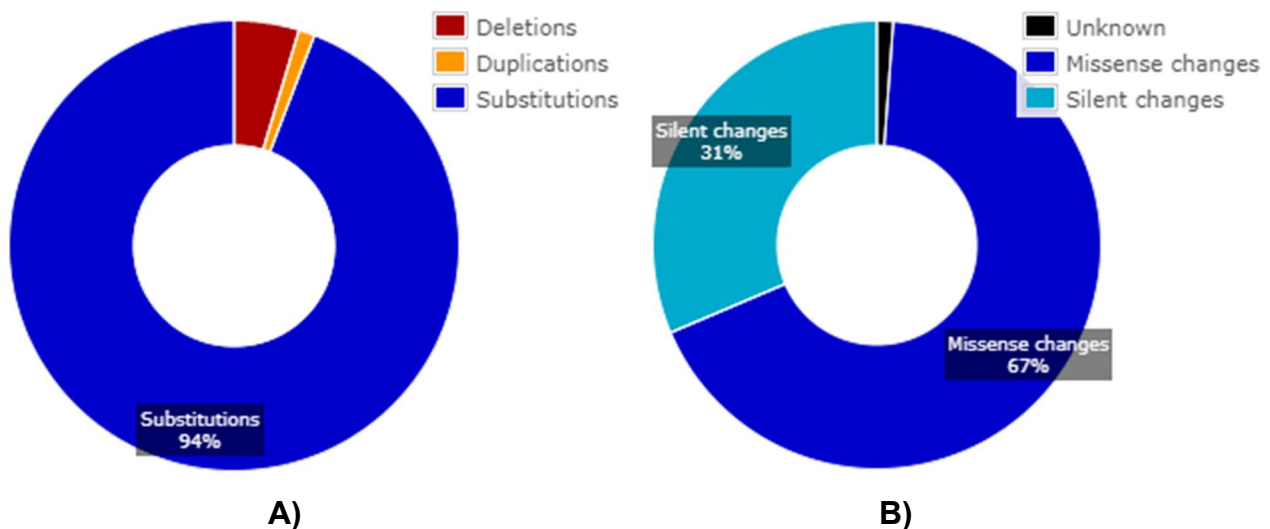
quinasa. Las mutaciones que afectan el ciclo de activación de RAF1 reducen la actividad de la quinasa.(7).

Variantes patogénicas reportadas en ClinVar se muestran en la **Figura 9**.



**Figura 9. Variantes patogénicas en gen RAF1 reportadas en ClinVar.** De acuerdo con el genoma de referencia hg19 y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteadas. Azul variantes patogénicas tipo sentido erróneo o missense. Imagen tomada de ProteinPaint.

En referencia al tipo de variantes en gen *RAF1* de acuerdo con el cambio a nivel de DNA y por su efecto a nivel de proteína (**figura 10**).



**Figura 10. A) Tipos de variantes en gen RAF1 clasificadas por el cambio a nivel de DNA. B) Tipos de variantes en gen RAF1 clasificadas por su efecto a nivel proteico.** Imágenes tomadas de LOVD (Leiden Open Variation Database) de acuerdo con el repositorio de variantes génicas en bases de datos públicas 2023.

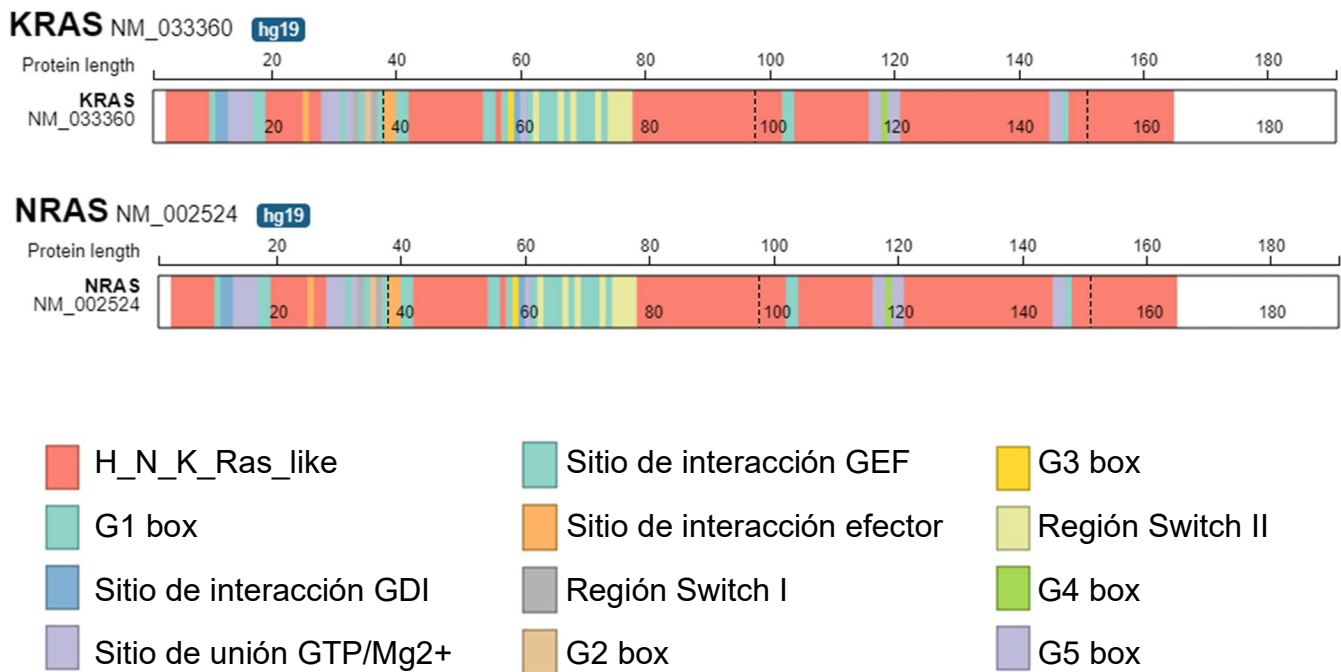
## 5. GEN KRAS Y NRAS

Los genes *KRAS*, *NRAS* Y *HRAS* representan menos del 2% de los casos. (16)

El oncogen *KRAS* está localizado en el locus 12p12.1, comprende de 7 exones, es un homólogo del oncogén ras de Kirsten de la familia de genes ras de mamíferos, codifica una proteína que es miembro de la pequeña superfamilia GTPasa. Una sustitución de un solo aminoácido es responsable de una mutación activadora. (25)

El oncogen *N-RAS* está localizado en el locus 1p13.2, está compuesto por 7 exones, codifica una proteína de membrana que se desplaza entre el aparato de Golgi y la membrana plasmática. La proteína codificada, que tiene actividad GTPasa intrínseca, es activada por un factor de intercambio de nucleótidos de guanina e inactivada por una proteína activadora de GTPasa. (26)

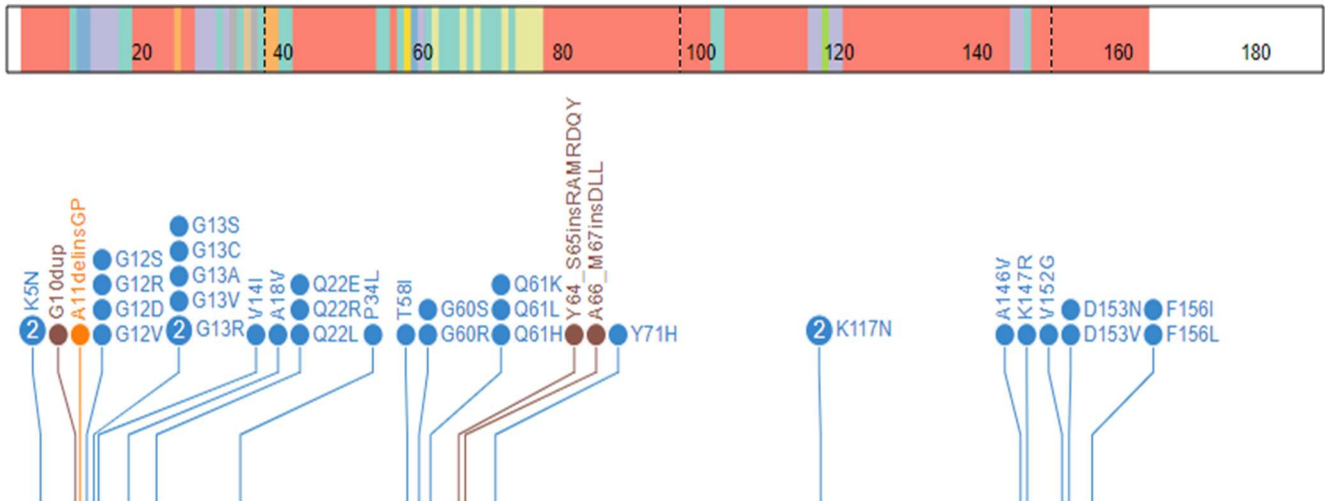
Estas proteínas están relacionadas estructural y funcionalmente son GTPasas monoméricas que utilizan la conmutación molecular regulada por GDP/GTP para controlar el flujo de señales intracelulares. Estas proteínas son activadas por GEF, incluido SOS1, que promueven la liberación de GDP, y son inactivadas por GAP, que aceleran la actividad intrínseca de GTPasa. (7) (figura 11)



**Figura 11. Proteína KRAS y NRAS.** \*Ras GTPase family containing H-Ras,N-Ras and K-Ras4A/4B. Imágenes tomadas de ProteinPaint.

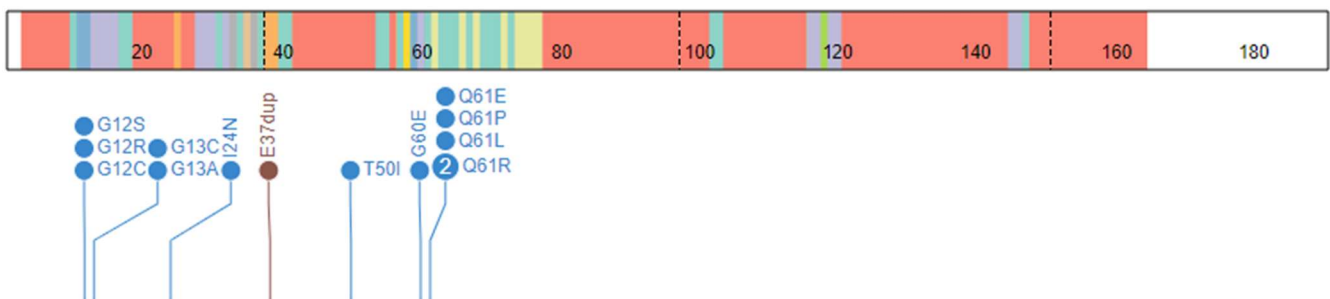
### 5.1 Espectro mutacional

Mutaciones del gen *KRAS* de la línea germinal generalmente confieren efectos de ganancia de función. Variantes patogénicas reportadas en ClinVar se muestran en la **Figura 12**.



**Figura 12. Variantes patogénicas en gen KRAS reportadas en ClinVar.** De acuerdo con el genoma de referencia hg19 y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteadas. Azul variantes patogénicas tipo sentido erróneo o missense, café variantes patogénicas in frame, naranja sin sentido o nonsense. Imagen tomada de ProteinPaint.

Con respecto al gen NRAS se ha informado que dos mutaciones sin sentido de la línea germinal de NRAS (cambios de aminoácidos Thr50Ile y Gly60Glu) explican algunos casos de SN. (7). Variantes patogénicas reportadas en ClinVar se muestran en la **Figura 13**.



**Figura 13. Variantes patogénicas en gen NRAS reportadas en ClinVar.** De acuerdo con el genoma de referencia hg19 y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteadas. Azul variantes patogénicas tipo sentido erróneo o missense, café variantes patogénicas in frame. Imagen tomada de ProteinPaint.

En referencia al tipo de variantes en los genes KRAS y NRAS de acuerdo con el cambio a nivel de DNA y por su efecto a nivel de proteína (**figuras 14 y 15**).

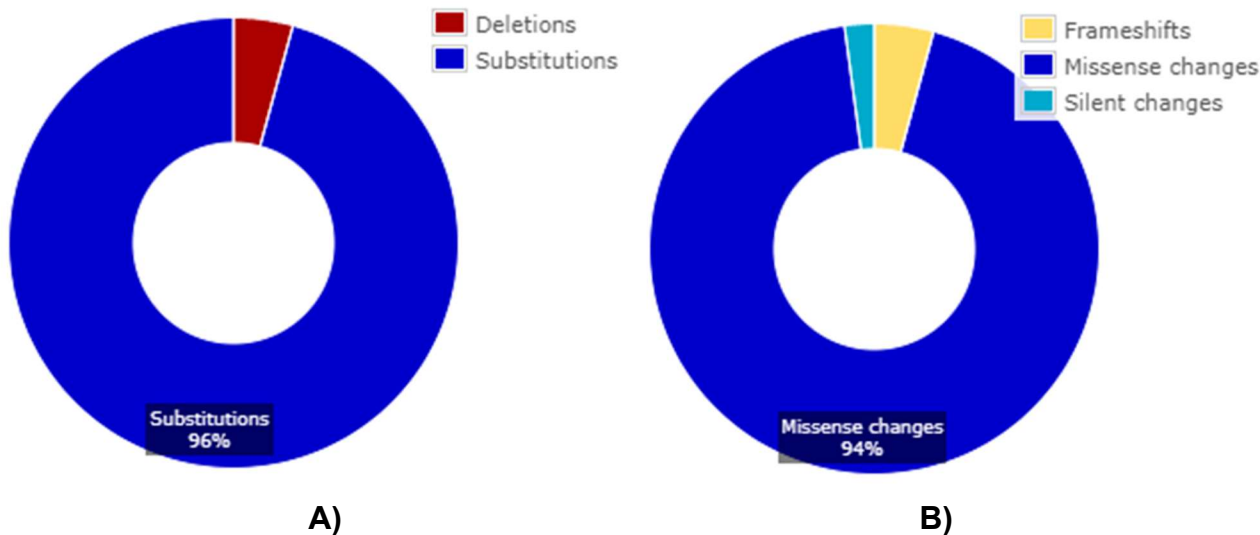


Figura 14. A) Tipos de variantes patogénicas en gen *KRAS* clasificadas por el cambio a nivel de DNA. B) Tipos de variantes patogénicas en gen *KRAS* clasificadas por su efecto a nivel proteico. Imágenes tomadas de LOVD (Leiden Open Variation Database) de acuerdo con el repositorio de variantes génicas en bases de datos públicas 2023.

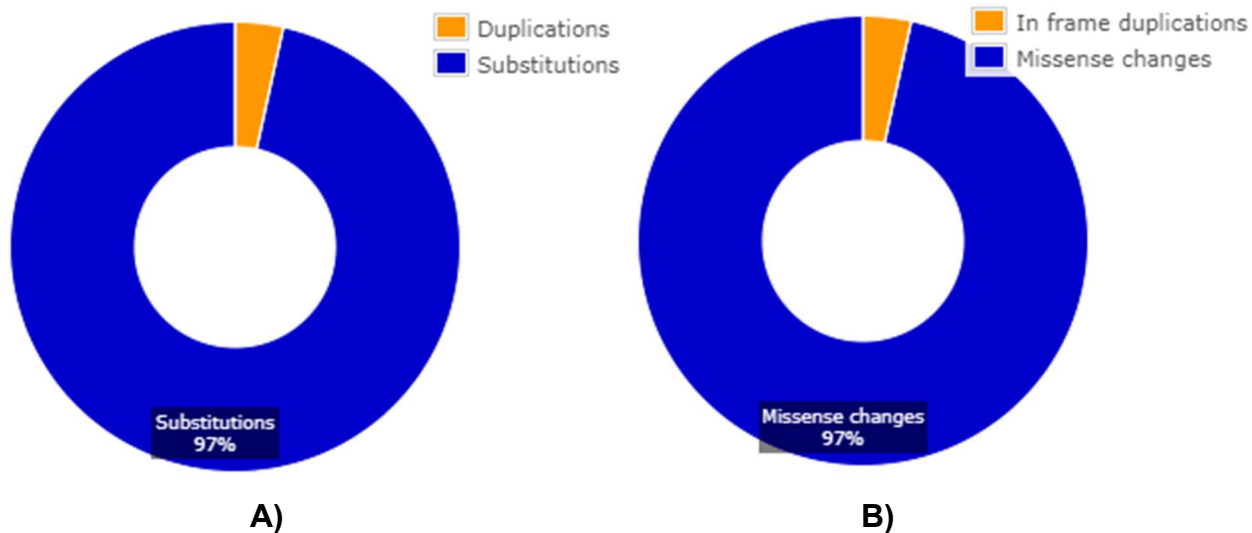


Figura 15. A) Tipos de variantes patogénicas en gen *NRAS* clasificadas por el cambio a nivel de DNA. B) Tipos de variantes patogénicas en gen *NRAS* clasificadas por su efecto a nivel proteico. Imágenes tomadas de LOVD (Leiden Open Variation Database) de acuerdo con el repositorio de variantes génicas en bases de datos públicas 2023.

## 2.6 CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO

**Tabla 4. Características fenotípicas diferenciales por Gen de pacientes con SN (1)(8)**

	<b>Físicas</b>	<b>Talla</b>	<b>Piel y anexos</b>
<b><i>PTPN11</i></b>	Facies característica Pectum Criptorquidia (94%)	Talla baja (93%) Anomalías esqueléticas	Línea capilar baja, vello escaso, uñas cortas y anchas, nevos melanocíticos
<b><i>SOS1</i></b>	Macrocefalia	Crecimiento normal o talla baja	Múltiples alteraciones ectodérmicas**
<b><i>LZTR1</i></b>	Hipoplasia medio facial, micrognatia,	Talla baja o talla normal.	Cabello rizado, cejas escasas
<b><i>KRAS/NRAS</i></b>	Macrocefalia, craneosinostosis	Talla baja	Múltiples alteraciones ectodérmicas
<b><i>RAF1</i></b>	Macrocefalia		Alteraciones ectodérmicas

\*\* *Queratosis pilaris, hiperqueratosis, lentigos, manchas café con leche, cabello escaso, rizado.*

**Tabla 5. Cardiopatías en pacientes con SN por gen (1)(8) (27)(28)**

<b><i>PTPN11</i></b>	Defectos cardíacos (74%), estenosis pulmonar, asociación negativa con miocardiopatía hipertrófica, CIA y coartación aortica
<b><i>SOS1</i></b>	Estenosis válvula pulmonar y comunicación interauricular
<b><i>LZTR1</i></b>	Cardiomiopatía hipertrófica y estenosis valvular pulmonar
<b><i>KRAS/NRAS</i></b>	Cardiopatías congénitas (85%) estenosis válvula pulmonar (más común), cardiomiopatía hipertrófica y comunicación interauricular
<b><i>RAF1</i></b>	Miocardiopatía hipertrófica (75%), tetralogía de Fallot y asociación negativa con estenosis válvula pulmonar, arritmias

**Tabla 6. Manifestaciones cognitivas de pacientes con SN por Gen (1)(8)**

---

<b><i>PTPN11</i></b>	Alteraciones cognitivas leves o ninguna
<b><i>SOS1</i></b>	Discapacidad intelectual leve o inteligencia normal
<b><i>LZTR1</i></b>	Discapacidad intelectual, dificultades aprendizaje
<b><i>KRAS/NRAS</i></b>	RGND, Mayor afectación cognitiva (DI leve a moderada)
<b><i>RAF1</i></b>	RGND, Discapacidad intelectual

---

**Tabla 7. Trastornos hematológicos de pacientes con SN por Gen (1)(8)**

---

<b><i>PTPN11</i></b>	Deficiencia de factor VIII, leucemia mielocítica juvenil, baja probabilidad de deficiencia de Factor XI, XII, XIII, enfermedad de von Willebrand, trombocitopenia, prolongación de tiempos de coagulación.
<b><i>SOS1</i></b>	Prolongación de tiempos de coagulación
<b><i>LZTR1</i></b>	Deficiencia del factor XI, TTPA prolongado, deficiencia de factor XI, XIII
<b><i>KRAS/NRAS</i></b>	Leucemia mielocítica juvenil

---

**Tabla 8. Displasia linfática en pacientes con SN por gen (15)**

---

<b><i>PTPN11</i></b>	3-15% incremento de la translucencia nucal, 16% linfedema
<b><i>SOS1</i></b>	7% derrames pleurales, 44% linfedema
<b><i>KRAS/NRAS</i></b>	Higroma quístico, incremento de la translucencia nucal.

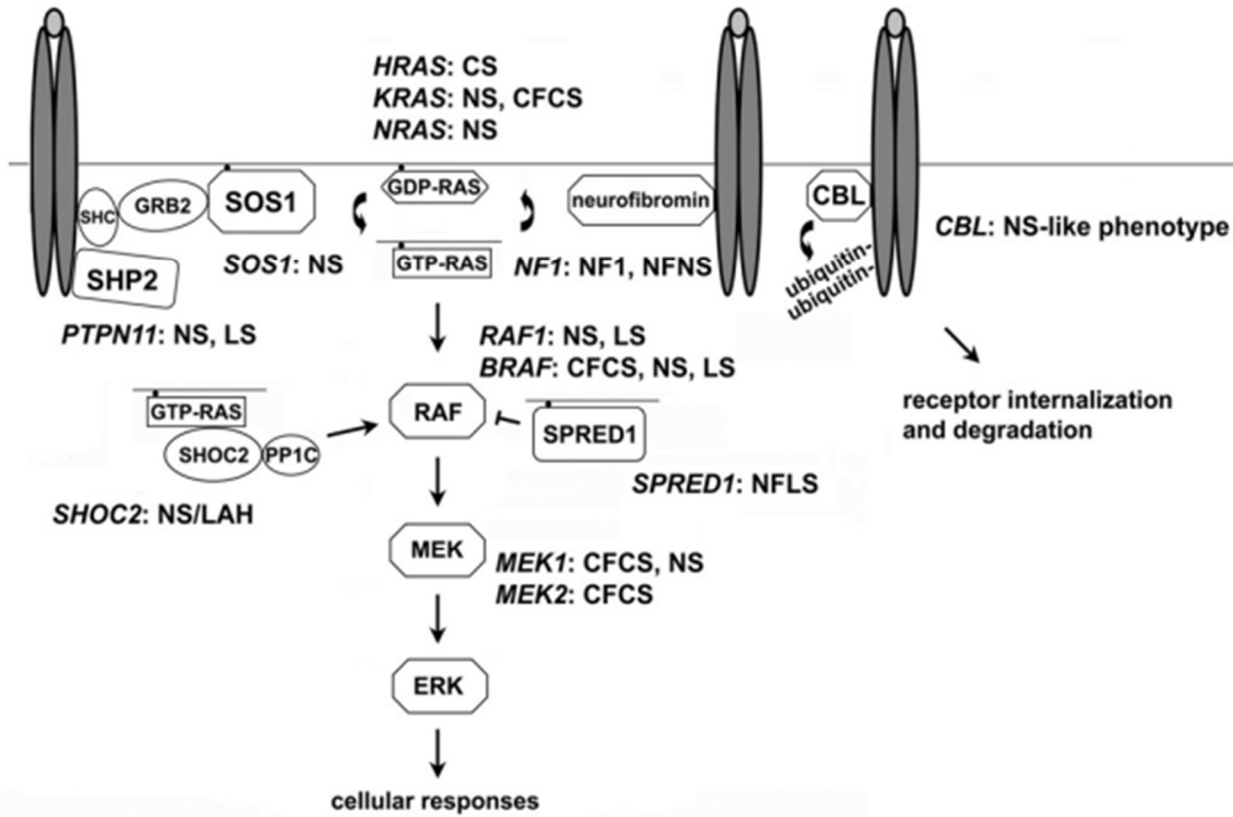
---

## **2.7 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES**

El síndrome de Noonan comparte características clínicas y patogenia con síndromes relacionados, en particular el síndrome de Noonan con múltiples lentigos, el síndrome de Noonan con cabello anagénico, el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Costello,

neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Legius. (5) Estos síndromes se superponen clínicamente con el síndrome de Noonan con respecto a los características faciales y cardíacos (27).

Este grupo de trastornos ahora se denomina RASopatías y todos son causados por mutaciones en los genes que codifican los componentes de la ruta de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (RAS/MAPK). (5)



**Figura 16. Diagnósticos diferenciales, asociados a la vía RAS.** Abv. NS síndrome de Noonan, LS síndrome de Leopard, CFCS síndrome cardio facio cutáneo, NFLS síndrome like a neurofibromatosis (Legius), NF1 Neurofibromatosis tipo 1, NFNS Neurofibromatosis-síndrome de Noonan, NS/LAH síndrome like Noonan con pérdida de cabello anáge

## 1. SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTÁNEO

El síndrome cardio-facio-cutáneo es un RASopatía con prevalencia de 1/810,000 recién nacidos vivos (29), es genéticamente heterogéneo, con mutaciones en los genes *BRAF* (75-80%), *KRAS*, *MEK1* y *MEK2* que ocurren en aproximadamente el 60-90% de los individuos afectados. (7)

**Tabla 9. Características clínicas del síndrome cardio-facio-cutáneo (7)(29)**

<b>Físicas</b>	<b>Talla</b>	<b>Piel y anexos</b>
Macrocefalia relativa/absoluta frente amplia, estrechamiento bitemporal y facies tosca en comparación con SN, hipertelorismo	Talla baja	Piel seca e hiperqueratósica, cabello escaso, friable y rizado, y ausencia/escasas cejas y pestañas. Cambios pigmentarios (como manchas cafés con leche, nevos o lentigos) y hemangiomas. Uñas distróficas, <i>queratosis pilaris</i>
<b>Cardiovascular</b>	<b>Otras</b>	
Estenosis pulmonar Miocardiopatía hipertrófica Defectos del tabique.	Hipotonía y convulsiones	

## 2. SÍNDROME DE NOONAN CON MÚLTIPLES LENTIGOS (SÍNDROME DE LEOPARD)

Entidad autosómico dominante que se superpone fenotípicamente con SN, alélica de SN, con un espectro restringido de mutaciones en *PTPN11* que representa la gran mayoría de los individuos afectados, SN se ha relacionado causalmente con mutaciones en *PTPN11*, *RAF1* o *BRAF*. (7)

**Tabla 10. Características clínicas del SN con múltiples lentigos (7) (29)**

<b>Físicas</b>	<b>Talla</b>	<b>Piel y anexos</b>
Dismorfismo craneofacial similar al SN, pero más leve Cuello corto Hipertelorismo ocular	Retraso del crecimiento (talla <p3 25%) (p<25-80%)	Lentigos Manchas cafés con leche, solas o asociadas a léntigos (70-80%)
<b>Cardiovascular</b>	<b>Auditivas</b>	<b>Otras</b>
Anomalías en la conducción del ECG, estenosis pulmonar Miocardiopatía hipertrófica (80%)	Sordera neurosensorial	Alteraciones en el desarrollo genital

### 3. SÍNDROME DE COSTELLO

Condición caracterizada por sobrecrecimiento prenatal seguido de retraso grave en el desarrollo, SC está causado por variantes patogénicas en el gen HRAS. (7)

**Tabla 11. Características clínicas del síndrome de Costello (29)**

<b>Físicas</b>	<b>Talla</b>	<b>Piel y anexos</b>
Dismorfismo craneofacial similar al SN	Retraso del crecimiento (talla <p3 25%) (p<25-80%)	Papilomas cutáneos benignos perinasal, perioral y/o perianal (15%)
Facies tosca 97%		Cutis laxa (99%)
Epicanto		Hiperpigmentación 76%)
Macrocefalia		Hiperqueratosis
<b>Cardiovascular</b>	<b>Otras</b>	
Cardiomiopatía hipertrófica 61%	Hiperlaxitud articular 87%	
Arritmias 53%		
Defectos septales y válvulares	Escoliosis	

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Noonan es una entidad genética frecuente con una prevalencia de 1/1000-2500 RNV, dentro del espectro de las RASopatías este síndrome se caracteriza por su penetrancia completa y alta variabilidad clínica con efecto pleiotrópico y expresividad variable además de una amplia heterogeneidad genética.

Se han descrito en el SN más de 10 genes con mutaciones heterocigóticas en línea germinal que codifican proteínas de la familia RAS GTPasas o moduladores de la función Ras y transductores de señal río abajo. Los datos disponibles indican que en la mayoría de las veces la heterogeneidad en las características clínicas observadas en SN podría atribuirse a la variante patogénica del gen causante.

Existen estudios previos donde se establece la importancia de realizar el establecimiento de una base molecular en pacientes quienes cumplen criterios clínicos de SN, además de una correlación genotipo-fenotipo ya que los defectos genéticos de las vías intracelulares relacionadas juegan un papel crucial en varias funciones fisiológicas importantes de diferentes órganos y sistemas.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el espectro de mutaciones en pacientes con síndrome de Noonan del Instituto Nacional de Pediatría?

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico clínico específico con la subsiguiente confirmación molecular dirigida en pacientes con sospecha de RASopatías permitirá determinar el espectro mutacional, los diferentes genotipos, así como, realizar una buena correlación con el fenotipo y por consiguiente, el seguimiento multidisciplinario y las intervenciones apropiadas, enfocadas a la relación con la frecuencia de ciertas manifestaciones de acuerdo a órganos y sistemas mayormente afectados en estas entidades, siendo más relevantes las manifestaciones hematológicas, cardíacas y el riesgo de neoplasias.

El establecimiento de una base de datos de pacientes con SN y sus diferentes mutaciones o espectro mutacional, proporcionará más evidencia de la relación genotipo-fenotipo y se considera una ventaja clínica poder realizar caracterización familiar dirigida, para mejorar la detección y la monitorización de comorbilidades, así como brindar un asesoramiento genético certero.

#### **6. OBJETIVOS**

##### **a) Objetivo General**

Describir el espectro de mutaciones de pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de síndrome de Noonan

##### **b) Objetivos Específicos**

1. Describir los datos clínicos de los pacientes con síndrome de Noonan que cuentan con diagnóstico molecular
2. Determinar la mutación y el gen afectado de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Noonan.
3. Determinar la prevalencia de las variantes patogénicas en los genes asociados a SN
4. Realizar una comprobación del fenotipo con el genotipo en pacientes con diagnóstico molecular de síndrome de Noonan de acuerdo con el gen afectado.

#### **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

##### **a) Clasificación de la investigación**

Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal

##### **b) Universo de estudio**

Población de estudio constituida por pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Noonan del Instituto Nacional de Pediatría.

**1. Población objetivo:** Pacientes que cumplen con criterios clínicos de síndrome de Noonan y cuenten con diagnóstico molecular.

**2. Población elegible:** Pacientes que cumplen con criterios clínicos de síndrome de Noonan y cuenten con diagnóstico molecular del Instituto Nacional de Pediatría del periodo de enero 2019 a junio del 2022

#### **A. Criterios de inclusión**

1. Pacientes que cumplen con criterios clínicos de síndrome de Noonan (SN).
2. Menores de 18 años
3. Cualquier género
4. Que los padres acepten firmar carta de consentimiento informado para toma de fotografías y toma de muestras para estudios genéticos.

#### **B. Criterios de exclusión**

1. Pacientes en quienes no se logró determinar una mutación en cualquiera de los genes causantes de síndrome de Noonan.
2. Pacientes en quienes no se acepte la toma de muestra de sangre periférica para extracción de DNA
3. Que no se cuente con DNA de buena calidad y cantidad.

#### **C. Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación**

De forma inicial, se incluirán todos los pacientes que cumplen con criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome de Noonan. Se les ofreció en su momento realizar estudio genético, específicamente panel de genes de rasopatías o cardiopatías de laboratorio Invitae para determinar el gen afectado y la mutación causante de la patología.

#### **D. Tabla de Variables**

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Ficha de identificación</b>			
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino.	Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Edad</b>	Número de años cumplidos	Numérica continua	Años cumplidos

<b>Prenatales y perinatales</b>			
<b>Edad materna</b>	Número de años cumplidos al momento del embarazo	Numérica continua	Años cumplidos
<b>Edad materna avanzada</b>	Madres con >35 años cumplidos al momento del embarazo	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Edad paterna</b>	Número de años cumplidos al momento del embarazo	Numérica continua	Años cumplidos
<b>Edad paterna avanzada</b>	Padres con >40 años cumplidos al momento del embarazo	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Semanas de gestación (SDG)</b>	Semanas de gestación al momento del nacimiento	Numérica continua	Semanas
<b>Talla al nacer</b>	Distancia entre vértex al calcáneo	Numérica continua	Centímetros
<b>Percentil de talla al nacer</b>	Talla expresada para SDG y sexo.	Nominal Politómica	<3 <10 >10 N/E
<b>Antecedente de polihidramnios</b>	Exceso de líquido amniótico	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Crecimiento</b>			
<b>Talla</b>	Distancia desde el vértex al suelo.	Numérica continua	Metros y centímetros
<b>Percentil de talla</b>	Talla expresada para edad y sexo.	Nominal Politómica	<3 <10 >10
<b>Déficit hormona del crecimiento</b>	Ausencia total o parcial de hormona y/o factores asociados en plasma.	Nominal Politómica	Presente Ausente N/E
<b>Neurodesarrollo</b>			

<b>Discapacidad intelectual</b>	Trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por déficits en el funcionamiento intelectual y adaptativo en >5 años	Nominal Politómica	Presente Ausente N/A
<b>Retraso global del neurodesarrollo</b>	Retraso en alcanzar hitos en el rango de edad esperado, en dos o más dominios del desarrollo en niños de <5 años	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Displasia linfática</b>			
<b>Hidrops fetal</b>	Acumulación de cantidades anormales de líquido en $\geq 2$ zonas del cuerpo de un feto o recién nacido.	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Aumento de translucencia nucal</b>	Aumento de la translucencia nucal por encima del percentil 95		
<b>Edema</b>	Acumulación excesiva de líquidos en tejidos corporales		
<b>Fenotipo</b>			
<b>Macrocefalia</b>	Circunferencia occipitofrontal mayor que el percentil 97.	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Facies en triangulo invertido</b>	Contorno facial de forma triangular, con amplitud frontal y estrechándose hacia el mentón.		
<b>Frente ancha y alta</b>	Aumento del ancho de la frente o de la distancia entre los frontotemporales.		
<b>Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo</b>	Inclinación hacia abajo de la fisura palpebral.		
<b>Ptosis</b>	Margen del párpado superior por debajo, cubriendo la parte superior del iris.		
<b>Epicanto</b>	Pliegue de piel que comienza por encima de la cara medial del párpado superior y se arquea hacia abajo para cubrir, pasar por delante y lateralmente al canto medial.		
<b>Telecanto</b>	Aumento de la distancia entre los cantos internos.		

<b>Hipertelorismo</b>	Aumento de la distancia interpupilar.		
<b>Labio superior en arco de cupido</b>	Picos paramedianos más pronunciados y muesca media.		
<b>Pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior</b>	Disminución de la inclinación y angulación posterior de la fisura palpebral.		
<b>Oftalmológico</b>			
<b>Miopía</b>	Punto de enfoque por delante de la retina porque la córnea tiene demasiada curvatura o la longitud axial del ojo es excesiva.	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Hipermetropía</b>	Punto de enfoque está por detrás de la retina porque la córnea tiene una curvatura demasiado aplanada o la longitud axial es demasiado corta.		
<b>Astigmatismo</b>	Curvatura no esférica de la córnea o el cristalino hace que los rayos luminosos de distintas orientaciones y se enfoquen en puntos diferentes.		
<b>Estrabismo</b>	Mala alineación de los ojos que causa desviación de la mirada, que se aparta del paralelismo normal.		
<b>Cuello</b>			
<b>Cuello corto</b>	Disminución de la distancia desde el punto donde se unen el cuello y los hombros hasta el margen inferior del hueso occipital	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Cuello ancho</b>	Aumento del ancho del cuello cuando se ve desde el frente o la espalda		
<b>Tórax</b>			
<b>Ancho</b>	Aumento del diámetro transversal del tórax	Nominal Politémica	Presente Ausente
<b>Teletelia</b>	Aumento de la distancia entre los pezones		
<b>Pectus Excavatum</b>	Hundimiento o desplazamiento del esternón hacia posterior		

<b>Pectus Carinatum</b>	Protrusión de la pared anterior del torax		
<b>Pectus carinatum-excavatum</b>	Desplazamiento de esternón hacia anterior y posterior.		
<b>Cardiopatías</b>			
<b>Estenosis pulmonar</b>	Enfermedad de las válvulas cardíacas que implica el estrechamiento de la válvula pulmonar.	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Miocardopatía hipertrófica</b>	Enfermedad congénita o adquirida que se caracteriza por hipertrofia ventricular marcada y disfunción diastólica sin aumento de la poscarga		
<b>Otras cardiopatías congénitas</b>	Comunicación interauricular	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
	Comunicación interventricular		
	Persistencia del conducto arterioso		
<b>Manifestaciones ectodérmicas</b>			
<b>Cabello delgado escaso</b>	Disminución del grosor y el número de cabello.	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Cejas escasas ausentes</b>	Disminución o ausencia de cejas		
<b>Uleritema ofriogenes</b>	Áreas de eritema y múltiples pápulas faciales que resultan en atrofia, cicatrización y alopecia.		
<b>Nevos</b>	Lesión benigna de la piel formada por melanocitos		
<b>Manchas cafés con leche</b>	Maculas planas color café claro		
<b>Lentigos</b>	Manchas de color marrón oscuro a negro		
<b>Queratosis pilar</b>	Trastorno de la queratinización en el cual hay tapones córneos que obstruyen los orificios de los folículos pilosos.		

<b>Hematológicas</b>			
<b>Deficiencia de factores de coagulación</b>	Disminución o ausencia de alguno de los factores asociados a la cascada de coagulación.	Nominal Dicotómica	Presente Ausente
<b>Enfermedad de von Willebrand</b>	Disminución o disfunción del factor de von Willebrand		
<b>Trombocitopenia</b>	Disminución del número de plaquetas <150,000 $\mu$ l		
<b>Alargamiento de tiempos de coagulación</b>	Aumento del tiempo de protrombina y/o del tiempo de tromboplastina parcial para la edad.		
<b>Urogenital</b>			
<b>Criptorquidia</b>	Falta del descenso testicular. (30)	Nominal Politómica	Presente Ausente N/A
<b>Renales</b>	Malformaciones congénitas y/o enfermedades renales	Nominal Politómica	Presente Ausente N/E

#### **e) Tamaño de la muestra.**

La muestra se estimó mediante cálculo no probabilístico, y tomando en cuenta el promedio de pacientes que se valoran en el servicio de Genética del INP en consulta de primera vez durante un año, se estima un promedio de 20-28 pacientes

Tamaño de muestra = (6-8 pacientes/año) (3 años y medio)

Tamaño de muestra = 20-28 pacientes

#### **f) Análisis estadístico**

La evaluación estadística se llevó a cabo de manera descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión correspondientes para el caso de variables cuantitativas y con razones y proporciones para las variables cualitativas. Los resultados serán presentados mediante tablas de frecuencia, porcentajes y gráficos.

## 8. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 24 pacientes del Instituto Nacional de Pediatría quienes cumplían criterios clínicos de síndrome de Noonan (SN) y contaban con estudio molecular positivo. Se realizó revisión del expediente clínico para recabar datos fenotípicos, manifestaciones clínicas y comorbilidades.

### 8.1 Demográficos

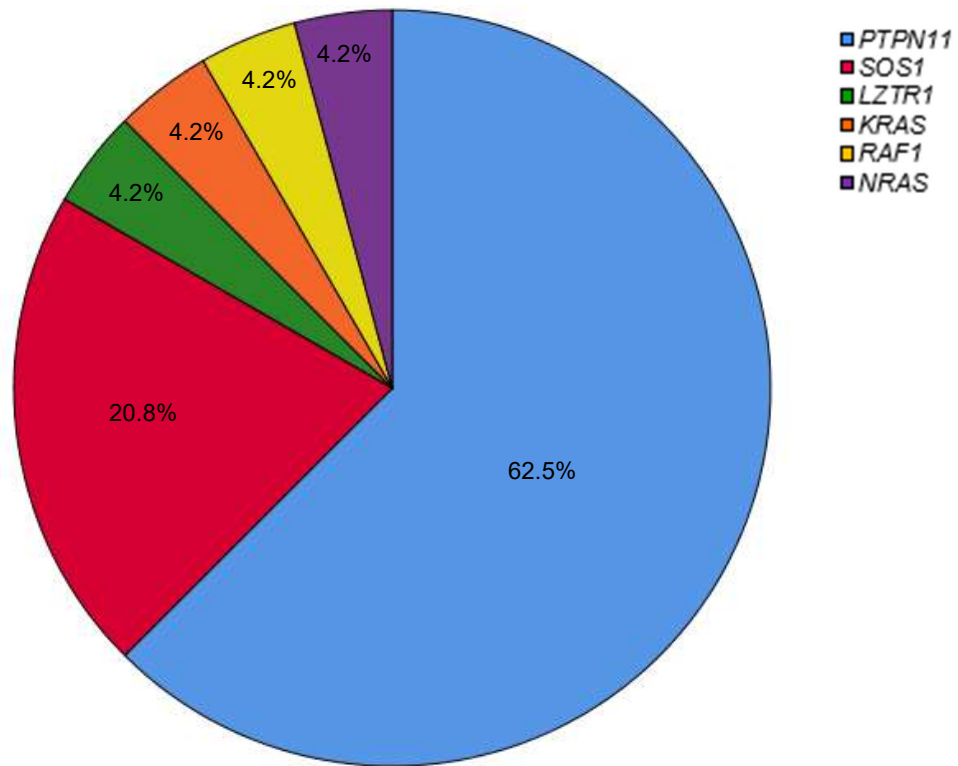
En total se analizaron veinticuatro pacientes con diagnóstico clínico y molecular de SN, diecisiete pacientes masculinos (70.8%), siete pacientes femeninas (29.2%), que se encontraban en un rango de edades de 1-14 años al momento del estudio con una media de 6.63 años con una desviación estándar de 3.66 años.

Con respecto a la edad materna se encontró en un rango de 18-38 años con una media de 27.75 años con una desviación estándar de 5.4 años y dos madres (8.3%) con edad materna avanzada; en referencia a la edad paterna se encontró en un rango de 16-50 años con una media de 31.67 años con una desviación estándar de 8.6 y seis padres (25%) con edad paterna avanzada.

### 8.2 Aspectos genéticos / moleculares

Se identificaron seis diferentes genes asociados al diagnóstico molecular de síndrome de Noonan *PTPN11*, *SOS1*, *LZTR1*, *KRAS*, *RAF1* y *NRAS*, en los veinticuatro pacientes analizados (**Gráfica 1**). Un total de veintitrés pacientes (96%) tenían variantes patogénicas en estado heterocigoto en genes asociados a un patrón de herencia autosómica dominante (*PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1* y *NRAS*) y un paciente (4%) con una variante de significado incierto en estado homocigoto en un gen asociado a un patrón de herencia autosómica recesiva (*LZTR1*).

Se encontraron diecisiete variantes génicas en los seis diferentes genes asociados a SN, diecisiete de ellas (100%) de tipo sustitución en referencia la secuencia de DNA y de sentido erróneo (*missense*) con respecto a su efecto proteico (Tabla 12).



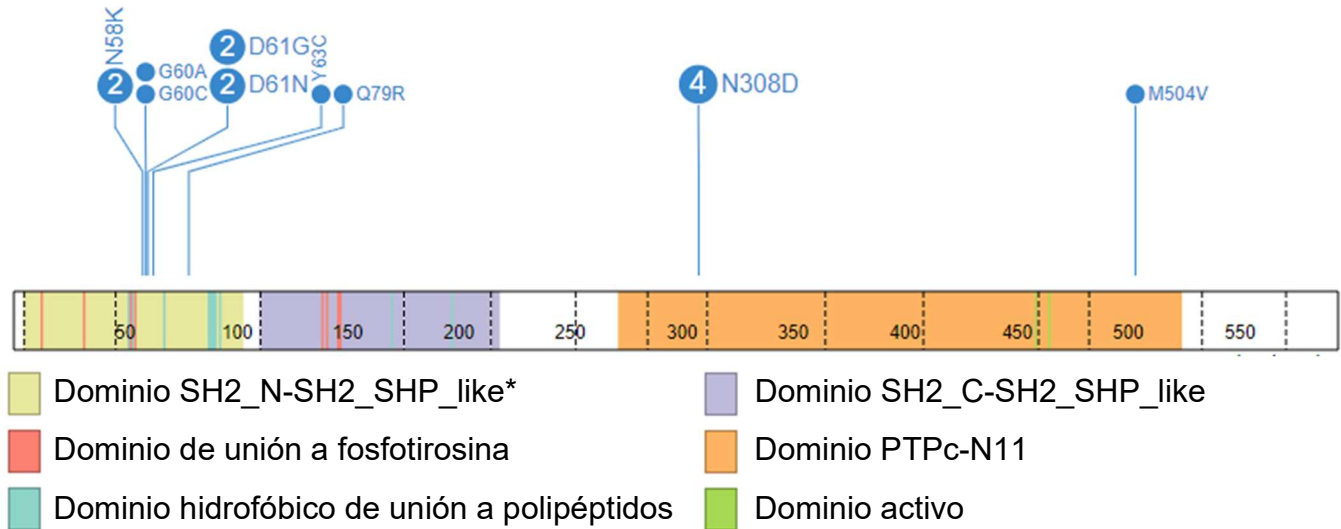
**Gráfica 1. Porcentaje de Genes identificados en 24 pacientes con diagnóstico molecular de síndrome de Noonan.** *PTPN11 (Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type, 11), SOS1 (SOS RAS/RAC guanine nucleotide exchange factor 1), LZTR1 (Leucine zipper-like transcriptional regulator 1), KRAS (KRAS protooncogene, GTPase), RAF1 RAF1 protooncogene, serine/threonine kinase), NRAS (NRAS protooncogene, GTPase).*

**Tabla 12. Frecuencia y porcentaje de variantes genéticas identificadas en 24 pacientes con diagnóstico molecular de síndrome de Noonan. Variantes en referencia al genoma GRCh37, siguiendo las recomendaciones de HGVS (Human Genome Variation Society) para la descripción de las variantes.**

<b>Gen</b>	<b>Frecuencia Gen n=24</b>	<b>Variantes</b>	<b>Frecuencia Total de la variante n=24</b>	<b>Porcentaje de la variante por Gen</b>
<b><i>PTPN11</i></b>	15	c.922A>G (p.Asn308Asp)	4 (16.7%)	26.7%
		c.181G>A (p.Asp61Asn)	2 (8.3%)	13.3%
		c.182A>G (p.Asp61Gly)	2 (8.3%)	13.3%
		c.174C>A (p.Asn58Lys)	2 (8.3%)	13.3%
		c.1510A>G (p.Met504Val)	1 (4.2%)	6.7%
		c.178G>T (p.Gly60Cys)	1 (4.2%)	6.7%
		c.179G>C (p.Gly60Ala)	1 (4.2%)	6.7%
		c.188A>G(p.Tyr63Cys).	1 (4.2%)	6.7%
		c.236A>G (p.Gln79Arg)	1 (4.2%)	6.7%
<b><i>SOS1</i></b>	5	c.1300G>A (p.Gly434Arg)	2 (8.3%)	40%
		c.1654A>G (p.Arg552Gly)	1 (4.2%)	20%
		c.1655G>A (p.Arg552Lys)	1 (4.2%)	20%
		c.2536G>A (p.Glu846Lys)	1 (4.2%)	20%
<b><i>LZTR1</i></b>	1	c.1964T>C (p.Met655Thr)	1 (4.2%)	100%
<b><i>KRAS</i></b>	1	c.458A>T (p.Asp153Val)	1 (4.2%)	100%
<b><i>RAF1</i></b>	1	c.788T>C (p.Val263Ala)	1 (4.2%)	100%
<b><i>NRAS</i></b>	1	c.173C>T (p.Thr58Ile)	1 (4.2%)	100%

## Gen PTPN11

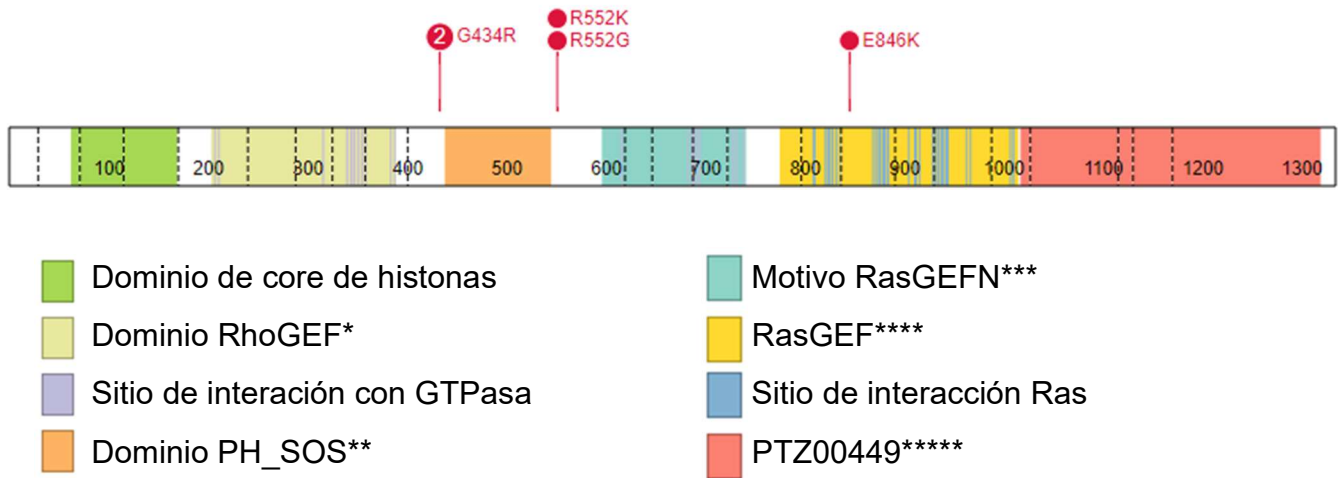
De las 9 variantes patogénicas encontradas en el gen PTPN11, siete variantes (77.77%) se localizaron en el exón 3 en el dominio funcional SH2\_N-SH2\_SHP\_like y dos variantes (22.22%) en dominio funcional PTPc-N11, una en el exón 8 y otra en el exón 13 (**Figura 17**)



**Figura 17. Localización de 9 variantes diferentes encontradas en 15 pacientes con diagnóstico de síndrome de Noonan por variantes patogénicas en PTPN11.** \*N-terminal Src homology 2 (N-SH2) domain found in SH2 domain Phosphatases (SHP) proteins, \*\* catalytic domain of tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11. Imagen realizada en ProteinPaint, de variantes reportadas en ClinVar de acuerdo con el genoma de referencia hg19, y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteadas.

## Gen SOS1

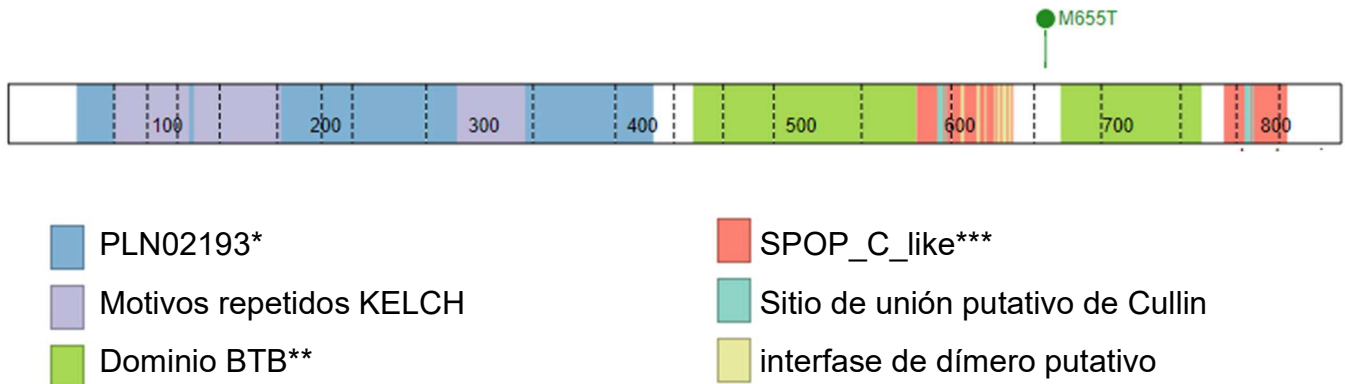
De las 4 variantes patogénicas encontradas en el gen SOS1, tres se localizaron en el exón 10, una en el exón 16 en el dominio RasGEF (**Figura 18**).



**Figura 18. Localización de 4 variantes diferentes encontradas en 5 pacientes con diagnóstico de síndrome de Noonan por patogénicas en gen SOS1.** \*Guanine nucleotide exchange factor for Rho/Rac/Cdc42-like GTPases, \*\* Son of Sevenless (SOS) Pleckstrin homology (PH), \*\*\*Guanine nucleotide exchange factor for Ras-like GTPases; N-terminal motif, \*\*\*\* Guanine nucleotide exchange factor for Ras-like small GTPases, \*\*\*\*\* 104 kDa microneme/rhoptry antigen. Imagen realizada en ProteinPaint, de variantes reportadas en ClinVar de acuerdo con el genoma de referencia hg19 y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteada

## LZTR1

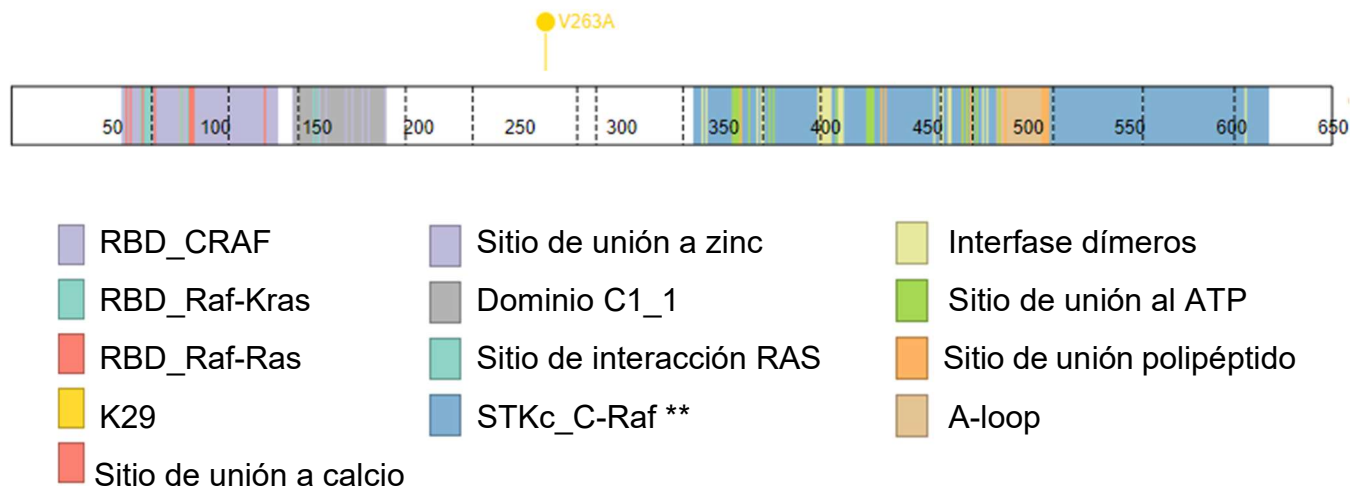
La variante patológica encontrada en el gen *LZTR1* se localizó en el exón 17 (**Figura 19**)



**Figura 19. Localización de variante encontrada en un paciente diagnóstico de síndrome de Noonan por variantes patológicas en gen *LZTR1*.** \*nitrile-specifier protein, \*\*BTB/POZ, \*\*\*BACK-like Domain C-terminal to BTB in speckle-type POZ protein (SPOP) and similar proteins. Imagen realizada en ProteinPaint, de variantes reportadas en ClinVar de acuerdo con el genoma de referencia hg19 y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteadas.

## RAF1

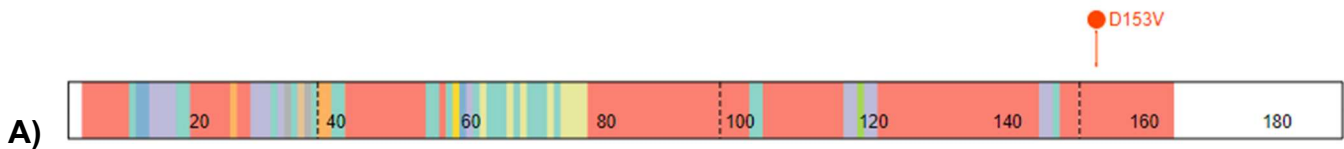
La variante patológica encontrada en el gen *RAF1* se localizó en el exón 7 (**Figura 20**).



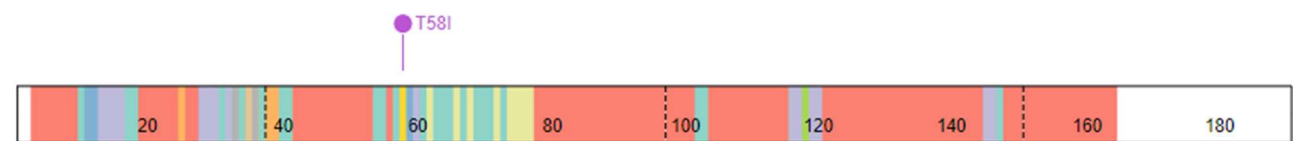
**Figura 20. Localización de variante encontrada en un paciente diagnóstico de síndrome de Noonan por variantes patológicas en gen *RAF1*.** \* Ras-binding domain (RBD) found in RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase RAF1/CRAF, \*\*Catalytic domain of the Serine/Threonine Kinase, C-Raf kinase. . Imagen realizada en ProteinPaint, de variantes reportadas en ClinVar de acuerdo con el genoma de referencia hg19 y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteadas.

## Gen *KRAS* y *NRAS*

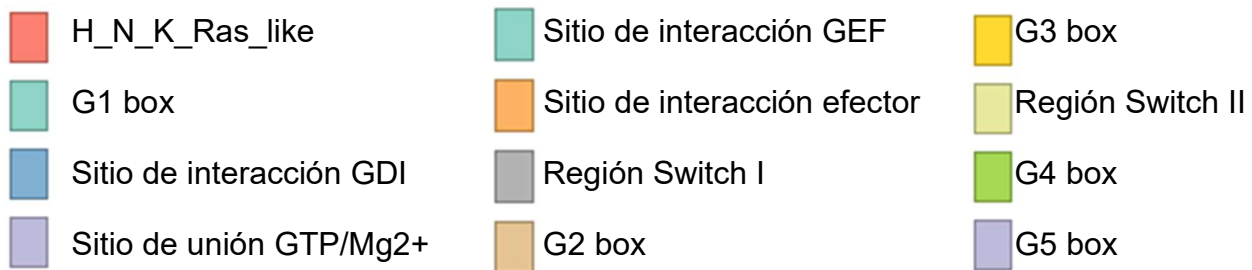
La variante patogénica encontrada en el gen *KRAS* se localizó en el exón 5 en el dominio H\_N\_K\_Ras\_like. (Figura 21A).



La variante patogénica encontrada en el gen *NRAS* se localizó en el exón 3, en el dominio H\_N\_K\_Ras\_like. (Figura 21B).



B)



**Figura 21. Localización de variantes patogénicas en gen *KRAS* y *NRAS* en pacientes diagnóstico de síndrome de Noonan.** \**Ras GTPase family containing H-Ras, N-Ras and K-Ras4A/4B*. Imagen realizada en ProteinPaint, de variantes reportadas en ClinVar de acuerdo con el genoma de referencia hg38 y escritas a nivel proteico en código de una sola letra. Exones separados por líneas punteadas.

### 8. 3 Antecedentes heredofamiliares familiares

De los 24 casos reportados, once casos (45.83%) se asumieron *de novo*, con pendiente confirmación molecular, tres (12.5%) fueron confirmados *de novo* mediante estudio de extensión familiar, cuatro casos (16.66%) se sospechan como casos familiares y cinco (20.83%) fueron confirmados como casos familiares y solo en un caso no se especificó (4.1%).

## 8.4 Antecedentes pre y perinatales

Dentro de los antecedentes pre y perinatales estudiados se encontraron 3 pacientes (12.5%) con antecedente de polihidramnios, dos de ellos con variante en gen *PTPN11* y otro en gen *SOS1*; un paciente (4.2%) con diagnóstico de *hidrops fetal*, un paciente (4.2%) con antecedente de detección de aumento de la translucencia nucal y un paciente (4.2%) con edema al nacimiento, últimos tres con variantes en gen *PTPN11*.

Con respecto a las semanas de gestación (SDG) al momento del nacimiento está se encontró en un rango de 27.3-41 SDG con una mediana de 38 SDG (**Tabla 13**).

**Tabla 13. Frecuencia y porcentaje total y por gen de antecedente de nacimiento pretérmino, a término y postérmino en 24 pacientes con diagnóstico de síndrome de Noonan.** RN (*Recién nacido*) \* RN pretérmino nacido antes de las 36 SDG, \*\*RN a término de las 36.1 SDG a las 40.6 SDG, \*\*\*RN postérmino de las mayor o igual a 41 SDG.

	Frecuencia Total n=24	<i>PTPN11</i> n=15	<i>SOS1</i> n=5	<i>LZTR1</i> n=1	<i>KRAS</i> n=1	<i>RAF1</i> n=1	<i>NRAS</i> n=1
RN Pretérmino*	8 (33%)	7 (47%)	1 (20%)	-	-	-	-
RN A término**	15 (63%)	8 (53%)	3 (60%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
RN Postérmino***	1 (4%)	-	1 (20%)	-	-	-	-

Los pacientes presentaron talla al nacimiento en un rango de 36-52 cm con una mediana 49 cm y en referencia al percentil de talla al nacimiento se encontraron cuatro pacientes (16.7%) con talla al nacimiento por debajo del percentil 3, considerándose talla baja prenatal (**Tabla 14**) y dieciocho pacientes (75%) entre percentil 3-95, considerándose como talla dentro de límites normales, solo en dos pacientes (8.3%) no se especificó la talla al nacimiento.

## 8.5 Crecimiento

La media de talla al momento del estudio fue de 102.19 cm con una desviación estándar de 22.89 cm y en referencia al percentil de talla se encontraron veintiún pacientes (87.5%) con un percentil de talla por debajo del percentil 3 considerándose talla baja postnatal (**Tabla 14**) y tres pacientes con percentil de talla entre 3-95 (12.5%), considerándose talla dentro de límites normales.

Solo se obtuvo la determinación de factores de crecimiento en ocho pacientes (33.3%), seis de ellos (75%) fueron candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento, dos pacientes (25%) no presentaron déficits hormonales; en el resto de los dieciséis pacientes (66.7%) que no se especificó deficiencia fue por edad y/o por pendiente valoración endocrinológica.

**Tabla 14. Frecuencia y porcentaje total y por gen de talla baja prenatal y/o postnatal de 24 pacientes con diagnóstico de síndrome de Noonan. \*Talla baja prenatal definido talla por debajo del percentil 3 para la edad gestacional, \*\*Talla baja postnatal definida como talla para la edad por debajo del percentil 3 que se presenta después del nacimiento.**

	Frecuencia Total n=24	<i>PTPN11</i> n=15	<i>SOS1</i> n=5	<i>LZTR1</i> n=1	<i>KRAS</i> n=1	<i>RAF1</i> n=1	<i>NRAS</i> n=1
Talla baja prenatal*	4 (16.7%)	3 (20%)	1 (20%)	-	-	-	-
Talla baja postnatal**	21 (87.5%)	14 (93.3%)	4 (80%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	-

## 8.6 Neurodesarrollo

Con respecto al neurodesarrollo 15 pacientes (62.5%) presentaron retraso global del neurodesarrollo, 5 pacientes (17%) continuaron con diagnóstico de discapacidad intelectual (tabla) y en 7 pacientes (30%) no aplico la determinación de coeficiente intelectual por ser menores de 5 años. **(Tabla 15)**

**Tabla 15. Frecuencia y porcentaje total y por gen de alteraciones en el neurodesarrollo de 24 pacientes con síndrome de Noonan. \*RGND (retraso global del neurodesarrollo), \*\*DI (discapacidad intelectual).**

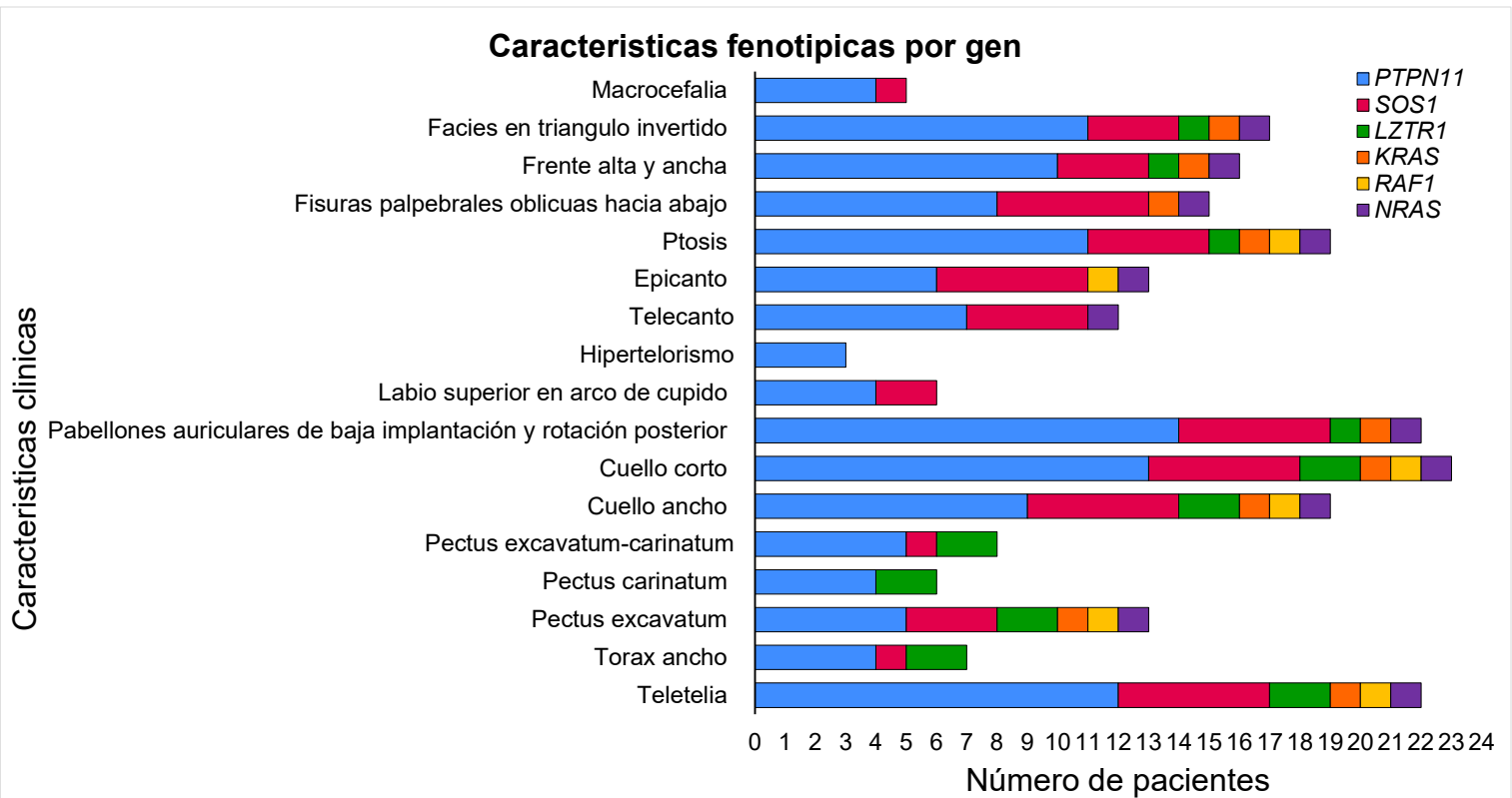
	Frecuencia Total n=24	<i>PTPN11</i> n=15	<i>SOS1</i> n=5	<i>LZTR1</i> n=1	<i>KRAS</i> n=1	<i>RAF1</i> n=1	<i>NRAS</i> n=1
RGND*	15 (62.5%)	7 (46.7%)	4 (80%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
DI**	5 (17%)	3 (20%)	-	-	1 (100%)	-	-

## 8.7 Características fenotípicas

Se analizaron las características fenotípicas más frecuentemente reportadas en pacientes con síndrome de Noonan **(Tabla 16, Gráfica 2)**

**Tabla 16. Frecuencia y porcentaje total y por gen de características fenotípicas en 24 pacientes con diagnóstico de síndrome de Noonan. Características escritas de acuerdo con la nomenclatura estandarizada del HPO (The Human Phenotype Ontology). \*Teletelia (pezones muy separados HPO)**

	<b>Frecuencia Total n=24</b>	<b>PTPN11 n=15</b>	<b>SOS1 n=5</b>	<b>LZTR1 n=1</b>	<b>KRAS n=1</b>	<b>RAF1 n=1</b>	<b>NRAS n=1</b>
<b>Macrocefalia</b>	5 (20.8%)	4 (26.7%)	1 (20%)	-	-	-	-
<b>Facies triangular</b>	17 (70.8%)	11 (73.3%)	3 (60%)	1 (100%)	1 (100%)	.	1 (100%)
<b>Frente alta y ancha</b>	16 (66.7%)	10 (66.7%)	3 (60%)	1 (100%)	1 (100%)	-	1 (100%)
<b>Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo</b>	15 (62.5%)	8 (53.3%)	5 (100%)	-	1 (100%)	-	1 (100%)
<b>Ptosis</b>	19 (79.2%)	11 (73.3%)	4 (80%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>Epicanto</b>	13 (54.2%)	6 (40%)	5 (100%)	-	-	1 (100%)	1 (100%)
<b>Telecanto</b>	12 (50%)	7 (46.7%)	4 (80%)	-	-	-	1 (100%)
<b>Hipertelorismo</b>	3 (12.5%)	3 (20%)	-	-	-	-	-
<b>Labio superior en arco de cupido</b>	6 (25%)	4 (26.7%)	2 (40%)	-	-	-	-
<b>Pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior</b>	22 (91.7%)	14 (93.3%)	5 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	-	1 (100%)
<b>Cuello corto</b>	21 (87.5%)	13 (86.7%)	5 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>Cuello ancho</b>	17 (70.8%)	9 (60%)	5 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<b><i>Pectus excavatum-carinatum</i></b>	6 (25%)	5 (33.3%)	1 (20%)	-	-	-	-
<b><i>Pectus carinatum</i></b>	4 (16.7%)	4 (26.7%)	-	-	-	-	-
<b><i>Pectus excavatum</i></b>	11 (45.8%)	5 (33.3%)	3 (60%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>Torax ancho</b>	5 (20.8%)	4 (26.7%)	1 (20%)	-	-	-	-
<b>Teletelia**</b>	20 (83.3%)	12 (80%)	5 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)



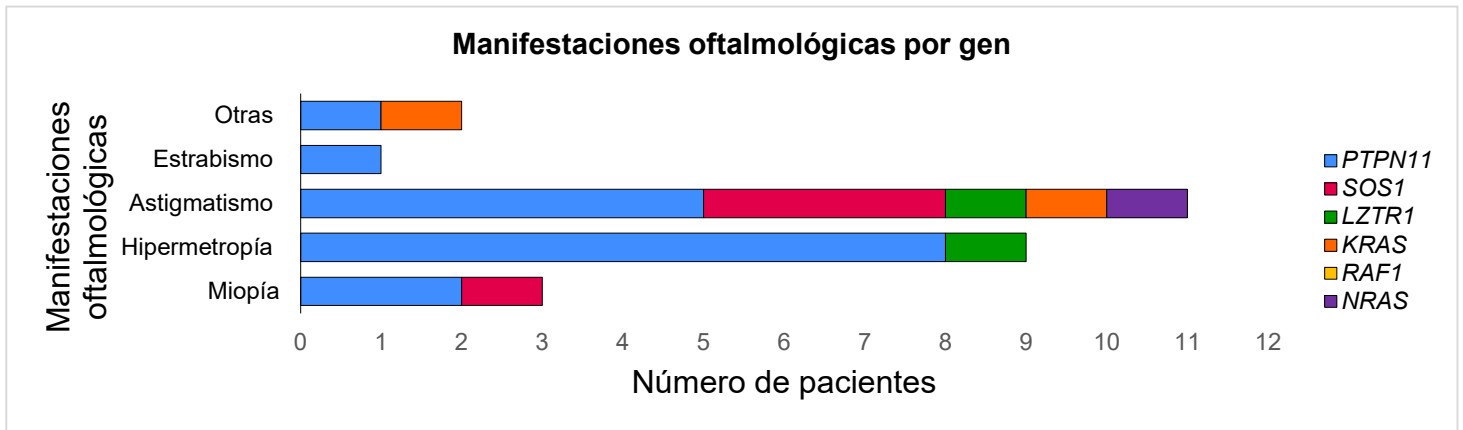
**Gráfica 2. Expresión diferencial del número de pacientes con características fenotípicas de acuerdo con el gen asociado.**

### 8.8 Manifestaciones oftalmológicas

Diecisiete pacientes (70.8%) presentaron manifestaciones oftalmológicas refractivas (**Tabla 17 y Gráfica 3**), once pacientes (64.70%) con una sola manifestación y seis pacientes (35.29%) con 2 manifestaciones. Otras manifestaciones no frecuentes fueron microftalmia, coloboma de iris, nervio óptico y retina bilateral en un paciente con variante en gen *PTPN11* y atrofia óptica unilateral derecha en un paciente con variante en gen *KRAS*.

**Tabla 17. Frecuencia y porcentaje de manifestaciones oftalmológicas en total y por gen en 24 pacientes con síndrome de Noonan. Las manifestaciones fueron tomadas individualmente, por patrones de presentación heterogéneos.**

	Frecuencia Total	<i>PTPN11</i>	<i>SOS1</i>	<i>LZTR1</i>	<i>KRAS</i>	<i>RAF1</i>	<i>NRAS</i>
	n=24	n=15	n=5	n=1	n=1	n=1	n=1
Miopía	3 (12.5%)	2 (13.3%)	1 (20%)	-	-	-	-
Hipermetropía	9 (37.5%)	8 (53.3%)	-	1 (100%)	-	-	-
Astigmatismo	11 (45.8%)	5 (33.3%)	3 (60%)	1 (100%)	1 (100%)	-	1 (100%)
Estrabismo	1(4.2%)	1 (6.7%)	-	-	-	-	-
Otras		1 (6.7%)			1 (100%)		



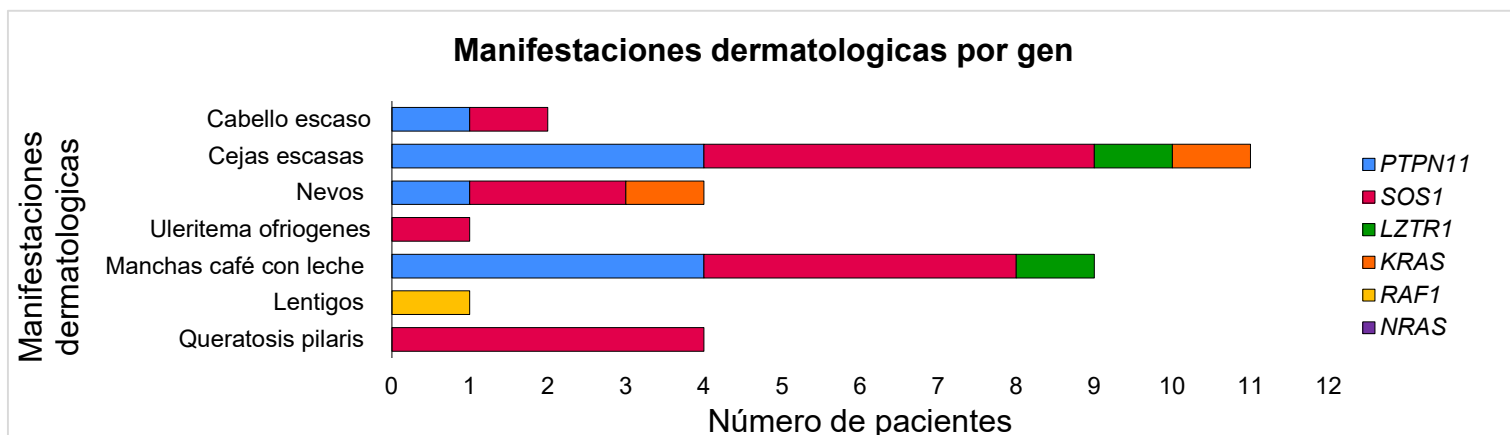
**Gráfica 3. Expresión diferencial del número de pacientes con manifestaciones oftalmológicas de acuerdo con el gen asociado.**

### 8.9 Manifestaciones dermatológicas

Quince pacientes (62.5%) presentaron manifestaciones dermatológicas (**Tabla 18 y Gráfica 4**), ya sea de presentación única en cinco pacientes (33%) o múltiple con  $\geq 2$  manifestaciones en diez pacientes (66.66%).

**Tabla 18. Frecuencia y porcentaje de manifestaciones dermatológicas en total y por gen en 24 pacientes con síndrome de Noonan. Las manifestaciones fueron tomadas individualmente, por patrones de presentación heterogéneos.**

	Frecuencia Total n=24	PTPN11 n=15	SOS1 n=5	LZTR1 n=1	KRAS n=1	RAF1 n=1	NRAS n=1
Cabello delgado escaso o rizado	2 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (20%)	-	-	-	-
Cejas escasas	11 (45.8%)	4 (26.7%)	5 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	-	-
<i>Uleritema ofriogenes</i>	1 (4.2%)	-	1 (20%)	-	-	-	-
Nevos	4 (16.7%)	1 (6.7%)	2 (40%)	-	1 (100%)	-	-
Manchas café con leche	9 (37.5%)	4 (26.7%)	4 (80%)	1 (100%)	-	-	-
Lentigos	1 (4.2%)	-	-	-	-	1 (100%)	-
<i>Queratosis pilaris</i>	4 (16.7%)	-	4 (80%)	-	-	-	-



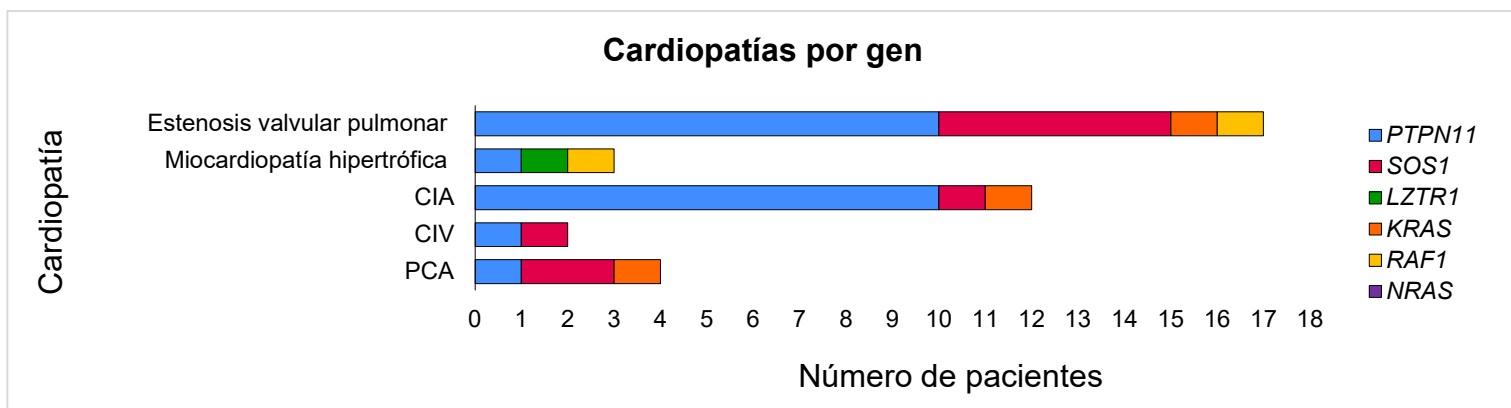
**Gráfica 4. Expresión diferencial del número de pacientes con manifestaciones dermatológicas de acuerdo con el gen asociado.**

### 8.10 Cardiopatías

Veintiún pacientes (87.5%) presentaron cardiopatías del tipo congénitas y/o miocardiopatía hipertrófica (**Tabla 19, Gráfica 5**), ya sea de manera aislada en 6 pacientes (28.57%) o de presentación múltiple ( $\geq 2$  cardiopatías) en 15 pacientes (71.42%).

**Tabla 19. Frecuencia y porcentaje de cardiopatías en total y por gen en 24 pacientes con síndrome de Noonan. Las manifestaciones fueron tomadas individualmente, por patrones de presentación heterogéneos.**

	Frecuencia Total	PTPN11	SOS1	LZTR1	KRAS	RAF1	NRAS
	n=24	n=15	n=5	n=1	n=1	n=1	n=1
Estenosis valvular pulmonar	17 (70.8%)	10 (66.7%)	5 (100%)	-	1 (100%)	1 (100%)	-
Miocardiopatía hipertrófica	3 (12.5%)	1 (6.7%)	-	1 (100%)	-	1 (100%)	-
CIA	14 (58.3%)	10 (66.7%)	3 (60%)	-	1 (100%)	-	-
CIV	2 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (20%)	-	-	-	-
PCA	4 (16.7)	1 (6.7%)	2 (40%)	-	1 (100%)	-	-



**Gráfica 5. Expresión diferencial del número de pacientes con cardiopatías de acuerdo con el gen asociado.**

### 8.11 Manifestaciones renales y urogenitales

Cinco pacientes (20.8%) presentaron manifestaciones renales, entre ellos, dos pacientes (40%) con acidosis tubular renal, uno de ellos con variante en gen *PTPN11* y otro con variante en gen *SOS1*, dos pacientes (40%) con doble sistema pielocalicial y ureteral derecho ambos con variante en gen *PTPN11*, un paciente (20%) con nefrocalcinosis e hidronefrosis unilateral derecha con variante en gen *PTPN11*.

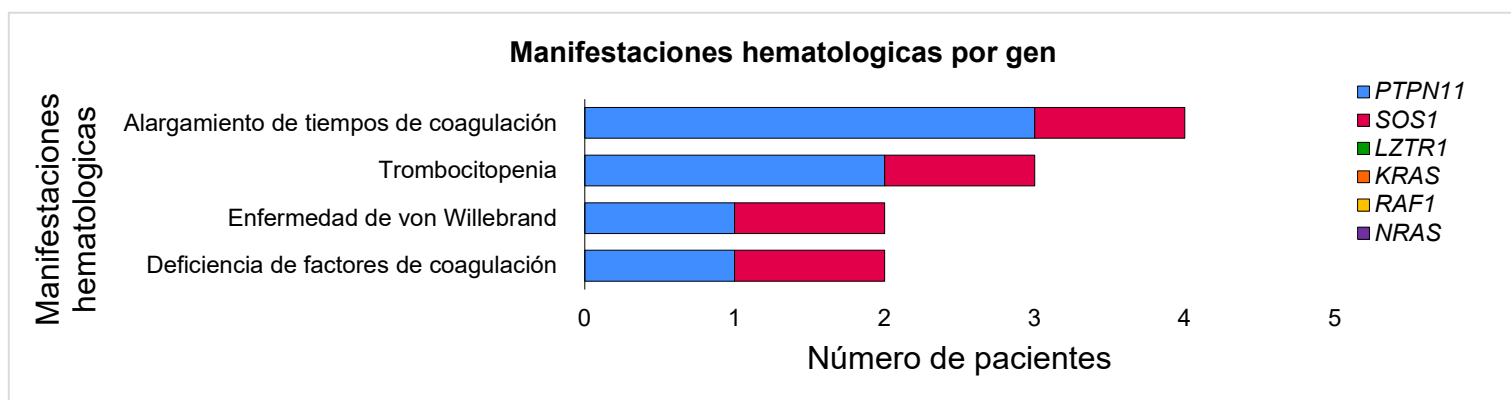
Doce de los pacientes masculinos (70.6%) presentaron criptorquidia, diez pacientes criptorquidia bilateral (83.3%) y dos pacientes con criptorquidia unilateral (16.66%), ocho (66.6%) de los pacientes con criptorquidia tenían variantes en gen *PTPN11* y cuatro (33.3%) en gen *SOS1*.

### 8.12 Manifestaciones hematológicas

Siete pacientes presentaron manifestaciones hematológicas (29.16%) (**tabla 20 y gráfica 6**), ya sea de presentación aislada en cinco pacientes (71.42%) o  $\geq 2$  manifestaciones en dos pacientes (28.57%). Los factores de coagulación deficientes en los tres pacientes reportados (12.5%) fue el factor XII (100%) y solo un paciente (33%) con variante patogénica en *PTPN11* presentó deficiencia de otros factores como factor VII, IX y XI. Respecto a la prolongación de tiempos de coagulación en cuatro pacientes (16.7%), tres pacientes presentaron alargamiento de TTPa (12.5%) y un paciente (4.1%) presentó alargamiento de TTPa y TP.

**Tabla 20. Frecuencia y porcentaje de manifestaciones hematológicas en total y por gen en 24 pacientes con síndrome de Noonan. Las manifestaciones fueron tomadas individualmente, por patrones de presentación heterogéneos.**

	Frecuencia Total n=24	<i>PTPN11</i> n=15	<i>SOS1</i> n=5	<i>LZTR1</i> n=1	<i>KRAS</i> n=1	<i>RAF1</i> n=1	<i>NRAS</i> n=1
Deficiencia factores de coagulación	3 (12.5 %)	2 (13.3%)	1 (20%)	-	-	-	-
Enfermedad de von Willebrand	2 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (20%)	-	-	-	-
Trombocitopenia	3 (12.5%)	2 (13.3%)	1 (20%)	-	-	-	-
Alargamiento de tiempos de coagulación	4 (16.7%)	3 (20%)	1 (20%)	-	-	-	-



**Gráfica 6. Expresión diferencial del número de pacientes con manifestaciones hematológicas de acuerdo con el gen asociado.**

## 9. DISCUSIÓN

El síndrome de Noonan (SN), es un trastorno genético de herencia autosómica dominante, caracterizado por afectación multisistémica con alta heterogeneidad y expresividad clínica variable. En este estudio se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico clínico y molecular de síndrome de Noonan.

La mayoría de los pacientes fueron del género masculino (70.8%). El 58.3% de los casos fueron considerados *de novo* a diferencia a lo previamente estimado del 37% (Christou E et al 2022), aunque solo tres casos es decir el 16.6% se confirmó *de novo*, mediante estudio molecular de extensión familiar. Cabe señalar que el 35% de los casos considerados *de novo* se asociaron a edad paterna avanzada y solo el 14.2% a edad materna avanzada, lo que sugiere una asociación de la edad paterna con mayor riesgo de variantes *de novo* en SN como se ha descrito previamente en la literatura (Christou E et al 2022).

Se identificaron 6 genes causantes del fenotipo de SN: *PTPN11*, *SOS1*, *LZTR1*, *KRAS*, *RAF1* y *NRAS*, 96% de los genes encontrados tienen un patrón de herencia autosómico dominante y solo el 4% de herencia autosómica dominante y recesiva (*LZTR1*). Todas las variantes encontradas fueron de tipo sustitución en referencia la secuencia de DNA y de sentido erróneo (*missense*) con respecto a su efecto proteico, concordante con el espectro mutacional más frecuentemente reportado de cada uno de los genes en base de datos LOVD.

El gen más frecuentemente identificado fue *PTPN11* en el 62.5% de los pacientes, superando el porcentaje previamente descrito en la literatura del 50% (Allanson et al, 2021), en dicho gen se encontraron nueve variantes diferentes, todas clasificadas como patogénicas según los criterios del ACMG, las variantes se localizaron en los exones 3, 8 y 13, en el dominio proteico SH2\_N-SH2\_SHP\_like en un 77.7% de los casos, seguido del dominio PTPc-N11 en el 22.2%, regiones previamente descritas como puntos calientes mutacionales. (Allanson et al, 2021). La variante más prevalente en un 26.7% de los pacientes con variantes en *PTPN11* fue c.922A>G (p.Asn308Asp) reportada como una variante frecuente asociada a SN en ClinVar (Roberts A, 2022). Las manifestaciones clínicas relacionadas con variantes en *PTPN11*:

- Hallazgos pre y perinatales se encontró que la mayoría de los pacientes (63%) fueron recién nacidos a término, además fue el gen mayormente encontrado asociado a polihidramnios y displasia linfática manifestada desde aumento de la translucencia nucal, hidrops fetal y edema al nacimiento. En cuanto al crecimiento y neurodesarrollo la talla baja postnatal se encontró en un 93.3% de los pacientes y en 26% de los casos los pacientes fueron candidatos a hormona del crecimiento, aunque cabe recalcar que en 66.7% de los pacientes no se contó con determinación de factores de crecimiento; en el 46.7% de los casos hubo antecedente de retraso global del neurodesarrollo, aunque solo un 20% tuvieron discapacidad intelectual.
- Las manifestaciones fenotípicas más frecuentes fueron facies triangular (73.3%), frente alta y ancha (66.7%), fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo (53.3%), ptosis palpebral (73.3%), pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior (93.3%), cuello ancho y corto (86.7 y 60% respectivamente), *pectus* ya sea excavatum, carinatum o ambos (93.3%) y teletelia (80%).

- De las comorbilidades **oftalmológicas** la hipermetropía fue el hallazgo más frecuente y se presentó en un 53.3%, aunque reportamos un paciente con diagnóstico de microftalmia manifestación no previamente reportada a SN, por lo que consideramos se trate de un hallazgo co-incidental. Las dos manifestaciones **dermatológicas** más frecuentes fueron las cejas escasas y las manchas café con leche en el 26.7% de los pacientes. Las **cardiopatías** más frecuentes fueron la estenosis pulmonar en el 66.7%, que se ha reportada hasta en una frecuencia del 80% en pacientes con SN por variantes en *PTPN11* (Léa Linglart et al.) y la comunicación interventricular en un 66.7% de los casos. Siguiendo con las **manifestaciones renales**, fue el gen mayormente asociado y entre ellas se encontraron acidosis tubular renal, doble sistema pielocalicial y ureteral, nefrocalcinosis e hidronefrosis. En referencia a las **manifestaciones genitourinarias** el 88.9% de los pacientes masculinos presentaron criptorquidia. **Otras de las manifestaciones** estudiadas fueron las hematológicas, siendo el gen mayormente asociado a estas y encontrando como principal manifestación la prolongación de los tiempos de coagulación (20%) seguido de la deficiencia de factores de coagulación principalmente de los factores VII, IX, X y XII y la trombocitopenia ambas en un 13.3% y solo un paciente presentó enfermedad de von Willebrand.

El segundo gen más frecuentemente identificado fue *SOS1* en el 20.8% de los pacientes, frecuencia similar a lo previamente descrito (Allanson et al, 2021), se encontraron cuatro variantes diferentes, todas clasificadas como patogénicas según los criterios del ACMG, el 75% de las variantes se localizaron en el exón 10 y el 50% de ellas involucraron el residuo Arg522 el cual representa el 30% de las mutaciones totales según lo descrito previamente (Roberts et al 2013). La variante más frecuentemente encontrada en un 40% de los pacientes con variantes en *SOS1* fue c.1300G>A (p.Gly434Arg), una variante previamente reportada en ClinVar. Las manifestaciones clínicas más prevalentes por variantes en gen *SOS1* fueron:

- De los hallazgos pre y perinatales se encontró una proporción similar entre pacientes nacidos a término (53%) y nacidos pretérmino (47%), solo un paciente tuvo antecedente de polihidramnios. En cuanto al crecimiento y neurodesarrollo la talla baja postnatal se encontró en un 80% de los pacientes y en el 40% de los casos los pacientes fueron candidatos a tratamiento con hormona de crecimiento; 80% de los pacientes tuvieron retraso global del neurodesarrollo, pero ninguno discapacidad intelectual similar a lo previamente reportado (Roberts et al. 2013).
- Las manifestaciones fenotípicas más frecuentes fueron facies triangular (60%), frente alta y ancha (60%), fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo (100%), ptosis palpebral (80%), epicanto (100%), telecanto (80%), pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior (100%), cuello ancho y corto (100%), pectus excavatum (60%), teletelia (100%).
- Dentro de las comorbilidades **oftalmológicas** el astigmatismo fue el hallazgo más frecuente y se presentó en un 60% de los pacientes. Las manifestaciones **dermatológicas** fueron muy frecuentes en pacientes con variantes en gen *SOS1* como se ha descrito previamente (Roberts 2013) y entre ellas cejas escasas en el 100%, manchas cafés con leche y *queratosis pilaris* en el 80% de los pacientes y en menor proporción la presencia de nevos (40%) y *uleritema ofriogenes* solo en un paciente. Las **cardiopatías** más frecuentes fueron la estenosis pulmonar 100%, lo que concuerda con

la alta frecuencia de esta en pacientes con SN con variantes en gen *SOS1*, reportado previamente (Lepri et al., 2011) y la comunicación interauricular en un 60% de los casos. Solo un paciente presento **manifestación renal** del tipo acidosis tubular renal. En referencia a las **manifestaciones genitourinarias** el 80% de los pacientes masculinos presentaron criptorquidia. Siguiendo con las **manifestaciones hematológicas** se presentaron deficiencia de factores de coagulación, enfermedad de von Willebrand, trombocitopenia y alargamiento de tiempos de coagulación todas en una proporción del 20%.

Los genes *LZTR1*, *KRAS*, *RAF1* y *NRAS* y se encontraron en una proporción individual del 4.2%. Con referencia al gen *LZTR1*, se encontró una variante (c.1964T>C (p.Met655Thr)) en estado homocigoto, clasificada como variante de significado incierto, por lo que se aplicaron criterios del ACMG (Richards, et al 2015), entre los que cumplió PM2 por una frecuencia alélica baja (0.00001) según bases de datos poblacionales gnomAD, PP2 debido a que el mecanismo de patogenicidad más frecuente es por variantes sin sentido (missense) según base de datos LOVD; sin embargo una limitante para la reclasificación fue la no realización de estudio molecular de segregación familiar a ambos padres, ya que al tratarse de una variante asociada a una entidad autosómica recesiva es importante detectar que dicha variante se encuentre en *trans*, lo cual nos daría un criterio más de patogenicidad. Las manifestaciones clínicas encontradas en el paciente con variantes en gen *LZTR1* fueron:

- Antecedentes pre y perinatales de recién nacido a término, con talla baja postnatal y antecedente de retraso global del neurodesarrollo. Con fenotipo caracterizado por facies triangular, frente alta y ancha, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, ptosis palpebral, pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior.
- Dentro de las comorbilidades **oftalmológicas** presento astigmatismo hipermetropico. En cuanto a las manifestaciones **dermatológicas** cejas escasas y manchas café con leche. Con diagnóstico **cardiológico** de miocardiopatía hipertrófica y estenosis aortica. El paciente no presento manifestaciones renales, urogenitales o hematológicas.

Con respecto al gen *KRAS*, se encontró una variante ( c.458A>T (p.Asp153Val) clasificada como patogénica según los criterios de la ACMG, dicha variante se localizó en el dominio H\_N\_K\_Ras\_like, en el exón 5, un exón con una frecuencia baja de variantes, con solo cuatro reportadas, a diferencia de los exones 1 y 2 con alta frecuencia de variantes reportadas en ClinVar. Las características fenotípicas más comúnmente encontradas en el paciente con variante en *KRAS* fueron:

- Antecedentes pre y perinatales de recién nacido a término, con talla baja postnatal y antecedente de retraso global del neurodesarrollo actualmente con discapacidad intelectual. Con fenotipo caracterizado por facies triangular, frente alta y ancha, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, ptosis palpebral, pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior, cuello corto, ancho, pectus excavatum y teletelia.
- Dentro de las comorbilidades **oftalmológicas** presento astigmatismo y atrofia óptica. En cuanto a las manifestaciones **dermatológicas** los hallazgos fueron cejas escasas y nevos. Con diagnóstico **cardiológico** de estenosis valvular pulmonar,

comunicación interventricular y PCA. El paciente no presentó manifestaciones renales, urogenitales o hematológicas.

Siguiendo con el gen *RAF1*, se encontró en una variante (c.458A>T (p.Asp153Val)) clasificada como patogénica según los criterios de la ACMG, dicha variante se localizó en el exón 7, exón con mayor frecuencia de variantes patogénicas reportadas en ClinVar. Las manifestaciones clínicas encontradas en el paciente con SN por variantes en gen *RAF1* fueron:

- Antecedentes pre y perinatales de recién nacido a término, con talla baja postnatal y antecedente de retraso global del neurodesarrollo. Con fenotipo caracterizado por ptosis palpebral, epicanto, cuello corto y ancho, pectus excavatum, teletelia.
- Dentro de las manifestaciones **dermatológicas** fue el único paciente con presencia de lentigos. En referencia al diagnóstico **cardiológico** este fue miocardiopatía hipertrófica como cardiopatía más frecuente (75%) reportada previamente en pacientes con variantes en ge *RAF1* (pierpont 2018) y estenosis valvular pulmonar. El paciente no presentó manifestaciones oftalmológicas, renales, urogenitales o hematológicas.

En referencia al gen *NRAS*, se encontró una variante (c.173C>T (p.Thr58Ile)) clasificada como patogénica según los criterios de la ACMG, dicha variante se localizó en el dominio H\_N\_K\_Ras\_like, en el exón 3, un exón con alta frecuencia de variantes reportadas en Clinvar. Las características fenotípicas encontradas en la paciente con variante en *NRAS* fueron:

- Antecedentes pre y perinatales de recién nacido a término, con talla baja postnatal y antecedente de retraso global del neurodesarrollo actualmente con discapacidad intelectual. Con fenotipo caracterizado por facies triangular, frente alta y ancha, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, ptosis palpebral, epicanto, telecanto, pabellones auriculares de baja implantación y rotación posterior, cuello corto, ancho, pectus excavatum y teletelia.
- Dentro de las comorbilidades **oftalmológicas** presentó astigmatismo. Con diagnóstico **cardiológico** de estenosis valvular pulmonar, comunicación interventricular y PCA. La paciente no presentó manifestaciones dermatológicas, renales o hematológicas.

## 10. CONCLUSIÓN

Este estudio consistió en describir el espectro mutacional en pacientes con síndrome de Noonan y asociarlo con el fenotipo.

Pudimos observar que, los genes mayormente asociados fueron *PTPN11* y *SOS1*, respecto a las características fenotípicas, los pacientes presentaron fenotipos sobrelapantes, con características clínicas compartidas, sin embargo, dentro de las comorbilidades se encontraron diferencias en las manifestaciones neurocognitivas, cardiológicas y dermatológicas.

Los únicos dos genes en donde se obtuvo un número de pacientes importante para inferir por proporción la correlación del gen con el fenotipo, las características clínicas y las comorbilidades fueron los genes *PTPN11* y *SOS1* (**Tabla 21**).

**Tabla 21. Porcentaje diferencial de asociación de manifestaciones con genes *PTPN11* y *SOS1*.** *RGND* retraso global del neurodesarrollo, *DI* discapacidad intelectual, *CMH* cardiomiopatía hipertrófica.

	Neurocognitivas		Cardiológicas		Dermatológicas
	RGND	DI	EVP	CMH	
<i>PTPN11</i>	46.7%	20%	66%	6.7%	50%
<i>SOS1</i>	80%	-	100%	-	100%

Cabe recalcar además que *PTPN11* fue el gen mayormente asociado a manifestaciones prenatales como polihidramnios, aumento de translucencia nucal e hidrops fetal, así como a manifestaciones renales y hematológicas.

Sin embargo, una de las limitaciones fue el número de pacientes con variantes en el resto de los genes *LZTR1*, *RAF1*, *KRAS* y *NRAS*, con solo un paciente reportado por cada gen.

Consideramos importante en futuros estudios aumentar el tamaño de la muestra, para realizar un análisis estadístico de correlación y obtener las características clínicas significativas por cada gen asociado a SN.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Carey J. Battaglia A. Viskochil D. Cassidy S. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes. 4ta edición. UK: Wiley; 2020. 651-669p
2. Carcavilla, A., Suárez-Ortega, L., Rodríguez Sánchez, A., Gonzalez-Casado, I., Ramón-Krauel, M., Labarta, J. I., ... López-Siguero, J. P. (2020). Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *Anales de Pediatría*, 93(1), 61.e1-61.e14.
3. Christou, E. E., Zafeiropoulos, P., Rallis, D., Baltogianni, M., Asproudis, C., Stefaniotou, M., ... Asproudis, I. (2022). A Narrative Review of the Ocular Manifestations in Noonan Syndrome. *Seminars in Ophthalmology*. Taylor and Francis Ltd.
4. Bhambhani, V., & Muenke, M. (2014). Noonan syndrome. *American Family Physician*, 89(1), 37–43.
5. Yart, A., & Edouard, T. (2018, February 1). Noonan syndrome: An update on growth and development. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Lippincott Williams and Wilkins.
6. Seo, G. H., & Yoo, H. W. (2018, December 1). Growth hormone therapy in patients with noonan syndrome. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. Korean society of pediatric endocrinology.
7. Tartaglia, M., Gelb, B. D., & Zenker, M. (2011). Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall
8. Roberts, A. E., Allanson, J. E., Tartaglia, M., & Gelb, B. D. (2013). Noonan syndrome. *The Lancet*. Elsevier B.V.
9. Pierpont, E. I. (2016). Neuropsychological Functioning in Individuals with Noonan Syndrome: a Systematic Literature Review with Educational and Treatment Recommendations. *Journal of Pediatric Neuropsychology*, 2(1–2), 14–33.
10. Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye (Lond)*. 1992;6 ( Pt 3):328-34.
11. Ziegler, A., Loundon, N., Jonard, L., Cavé, H., Baujat, G., Gherbi, S., ... Marlin, S. (2017). Noonan Syndrome: An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis? *Otology and Neurotology*, 38(8), 1081–1084.
12. Ziegler, A., Loundon, N., Jonard, L., Cavé, H., Baujat, G., Gherbi, S., ... Marlin, S. (2017). Noonan Syndrome: An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis? *Otology and Neurotology*, 38(8), 1081–1084.
13. Linglart, L., & Gelb, B. D. (2020). Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 184(1), 73–80.
14. Calcagni, G., Adorisio, R., Martinelli, S., Grutter, G., Baban, A., Versacci, P., ... Marino, B. (2018, April 1). Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Failure Clinics*. Elsevier Inc.

15. Sleutjes, J., Kleimeier, L., Leenders, E., Klein, W., & Draaisma, J. (2022, February 1). Lymphatic Abnormalities in Noonan Syndrome Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Molecular Syndromology*. S. Karger AG.
16. Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
17. Nugent, D. J., Romano, A. A., Sabharwal, S., & Cooper, D. L. (2018). Evaluation of bleeding disorders in patients with noonan syndrome: A systematic review. *Journal of Blood Medicine*, 9, 185–192.
18. Alfayez, M., Issa, G. C., Patel, K. P., Wang, F., Wang, X., Short, N. J., ... Borthakur, G. (2021). The Clinical impact of PTPN11 mutations in adults with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 35(3), 691–700.
19. Timeus, F. (2020, December 1). Noonan Syndrome and Acute Myeloid Leukemia in Adults: The Importance of a Correct Multidisciplinary Approach during Childhood. *Acta Haematologica*. S. Karger AG.
20. SOS1 SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1 [ Homo sapiens (human) ] [Updated 2023 Aug 2]. Gene NIH [Internet].
21. Zenker, M., Horn, D., Wieczorek, D., Allanson, J., Pauli, S., Van Der Burgt, I., ... Kutsche, K. (2007). SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 44(10), 651–656.
22. Motta, M., Fidan, M., Bellacchio, E., Pantaleoni, F., Schneider-Heieck, K., Coppola, S., ... Tartaglia, M. (2019). Dominant Noonan syndrome-causing LZTR1 mutations specifically affect the Kelch domain substrate-recognition surface and enhance RAS-MAPK signaling. *Human Molecular Genetics*, 28(6), 1007–1022.
23. Johnston, J. J., van der Smagt, J. J., Rosenfeld, J. A., Pagnamenta, A. T., Alswaid, A., Baker, E. H., ... Biesecker, L. G. (2018). Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genetics in Medicine*, 20(10), 1175–1185.
24. RAF1 Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase [ Homo sapiens (human) ] [Updated 2023 Aug 2]. Gene NIH [Internet].
25. KRAS KRAS proto-oncogene, GTPase [ Homo sapiens (human) ] [Updated 2023 Aug 2]. Gene NIH [Internet].
26. NRAS NRAS proto-oncogene, GTPase [ Homo sapiens (human) ] [Updated 2023 Aug 1]. Gene NIH [Internet].
27. Pierpont, M. E., & Digilio, M. C. (2018). Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins.
28. Aly, S. A., Boyer, K. M., Muller, B. A. A., Marini, D., Jones, C. H., & Nguyen, H. H. (2020). Complicated ventricular arrhythmia and hematologic myeloproliferative disorder in RIT1-associated Noonan syndrome: Expanding the phenotype and review of the literature. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, 8(7).
29. Jafry, M., & Sidbury, R. (2020). RASopathies. *Clinics in Dermatology*, 38(4), 455–461.
30. Mosby. (2010). *Diccionario MOSBY POCKET de medicina, enfermería y ciencias de la salud*. Editorial: Elsevier.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

2021	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
<b>Actividad</b>												
<b>Seminario de investigación médica</b>												
2022	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
<b>Búsqueda bibliográfica</b>												
<b>Redacción de antecedentes</b>												
<b>Planteamiento del problema y justificación</b>												
<b>Objetivos y definición de variables</b>												
<b>Recolección de información de pacientes</b>												
<b>Análisis e interpretación de resultados</b>												
<b>Análisis estadístico</b>												
<b>Discusión y redacción de conclusiones</b>												