

Síndrome de Noonan ¹

Ineke van der Burgt

Departamento de Genética Humana, Centro Médico Universitario de Nimega, Holanda

RESUMEN

El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por talla baja, rasgos faciales particulares y anomalías congénitas del corazón. La incidencia del SN se estima entre 1:1000 y 1:2500 nacimientos. Los rasgos faciales más característicos son hipertelorismo con hendiduras palpebrales de oblicuidad descendente, ptosis, y orejas de implantación baja con aumento de la rotación posterior y un hélix engrosado. Los defectos cardiovasculares más comunes asociados con esta condición son la estenosis pulmonar y la miocardiopatía hipertrófica. Otros rasgos asociados son el cuello corto y alado, la deformidad del tórax, el déficit intelectual leve, la criptorquidia, los problemas de alimentación en los primeros años de vida, la tendencia a las hemorragias y las anomalías del sistema linfático. El SN se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante. En aproximadamente el 50% de los casos, el SN es debido a mutaciones en el gen *PTPN11*, localizado en el cromosoma 12, lo que tiene como resultado un aumento de la función de la proteína tirosina fosfatasa SHP-2. Recientemente se han identificado mutaciones en el gen *KRAS* en una pequeña proporción de personas con SN. El análisis molecular de mutaciones del gen se puede realizar a través de muestras de sangre, de biopsia de vellosidad corial o de líquido amniótico. El diagnóstico de SN debe considerarse en todos aquellos fetos que presenten polihidramnios, derrame pleural, edema o aumento del pliegue nuchal, y cuyo cariotipo sea normal. Con una atención y asesoramiento adecuados, la mayoría de los niños con SN crecen y funcionan con normalidad en el mundo adulto. La atención debe dirigirse a los problemas de alimentación en los primeros años de

vida, la evaluación cardiológica, el crecimiento y el desarrollo psicomotor. Se debe ofrecer apoyo de fisioterapia y de logopedia si estuviese indicado. Debe también realizarse un examen de la vista y de la audición en los primeros años de escolarización. También se recomienda la realización de estudios de coagulación previos a una intervención quirúrgica. Los signos y síntomas característicos del SN tienden a disminuir y hacerse menos evidentes con la edad. La mayoría de adultos con SN no requieren una atención médica especial.

NOMBRE DE LA ENFERMEDAD Y SINÓNIMOS

Síndrome de Noonan (SN)

(Erróneamente: síndrome de Turner masculino, fenotipo de Turner con cariotipo normal, síndrome tipo Turner en mujeres)

DEFINICIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El síndrome de Noonan es un trastorno genético autosómico dominante, caracterizado por talla baja, rasgos faciales particulares y anomalías congénitas del corazón. El diagnóstico del SN es fundamentalmente clínico, y establecerlo con seguridad puede resultar difícil, especialmente en adultos. Hay una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas, y el fenotipo resulta menos evidente con la edad. Se han desarrollado diversos sistemas de puntuación para ayudar al diagnóstico. El más reciente se desarrolló en 1994 ² (tabla 1).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del SN se estima entre 1:1000 y 1:2500 nacimientos.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Los rasgos comunes al SN incluyen:

Rasgos faciales característicos que cambian con la edad. En el periodo postnatal, la frente es amplia y alta. Es frecuente el hipertelorismo con pliegues epicánticos, la oblicuidad descendente de las hendiduras palpebrales, las orejas de implantación baja y rotación posterior con un hélix engrosado, el paladar alto, la micrognatia, y el cuello corto con piel

¹ La publicación original (2007) está disponible en <http://www.QJRD.com/content/2/1/4>. La traducción al español ha sido realizada por Sixto García-Miñaur, especialista en Pediatría y en Genética Clínica del Hospital de La Paz de Madrid.

² Van der Burgt et al. *Am J Med Genet* (1994), 53:187-191.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome de Noonan.

Características	A = Criterio mayor	B = Criterio menor
1. Faciales	Rasgos faciales típicos	Rasgos faciales sugestivos
2. Cardíacas	Estenosis de la válvula pulmonar, miocardiopatía hipertrófica y/o anomalías del ECG típicas	Otro tipo de anomalía
3. Talla	Inferior al percentil 3	Inferior al percentil 10
4. Tórax	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
5. Historia familiar	Familiar de primer grado con diagnóstico definitivo de SN	Familiar de primer grado con rasgos sugestivos de SN
6. Otro	Déficit intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno cualquiera de estos tres hallazgos: déficit intelectual, criptorquidia, anomalías del sistema linfático

De acuerdo con este sistema de puntuación, para que se establezca el diagnóstico de SN se requiere:

- Un criterio mayor (“A”) más otro criterio mayor o dos menores ($2xA$ ó $A+2xB$)
- Un criterio menor (“B”) más dos criterios mayores o tres menores ($B+2xA$ ó $4xB$)

redundante en la nuca y una línea de implantación baja del cabello. El contorno de la cara se hace más triangular con la edad y en la infancia a menudo presenta unos rasgos algo toscos o parece incluso miopática, con ojos prominentes, ptosis (uni o bilateral) y labios gruesos con pliegues nasolabiales prominentes. En el adolescente y en el adulto joven, los ojos son menos prominentes y el cuello parece menos corto. A veces se observa un pliegue cutáneo marcado o un músculo trapecio prominente. Típicamente, los adultos mayores tienen unos pliegues nasolabiales prominentes, una línea alta de implantación del cabello, párpados caídos y piel arrugada. Los rasgos faciales pueden ser muy sutiles, especialmente a una edad avanzada.

El más común de los **defectos congénitos de corazón** es la estenosis de la válvula pulmonar con valvas displásicas (50%- 62%). La miocardiopatía hipertrófica obstructiva con hipertrofia asimétrica del tabique se presenta en un 20% de los pacientes. Los defectos del tabique interauricular ocurren en

un 6%-10% de los casos, los defectos del tabique interventricular en un 5% de los casos, y la persistencia del ductus arterioso en un 3%. Otras anomalías cardíacas frecuentes en el SN son el canal auriculoventricular asociado con una obstrucción subaórtica, y las anomalías estructurales de la válvula mitral.

El trazado del electrocardiograma (ECG) en personas con SN muestra un complejo QRS ancho con un patrón predominantemente negativo en las derivaciones precordiales izquierdas (62%). También son frecuentes la desviación izquierda del eje y las ondas Q gigantes.

El peso y la longitud son habitualmente normales al nacimiento. El peso al nacimiento puede ser algo mayor debido a edema subcutáneo. En tales casos se produce una pérdida de peso llamativa en la primera semana de vida. Las dificultades de alimentación y la escasa ganancia ponderal ocurren en un 63% de los pacientes. En general estos problemas de

alimentación se resuelven espontáneamente más adelante en la infancia. El crecimiento antes de la pubertad progresa a lo largo del percentil 3 de la población general, tanto en talla como en peso. El inicio de la pubertad se retrasa aproximadamente unos dos años con respecto a otros niños y el estirón de crecimiento en la pubertad puede ser reducido o incluso nulo. El promedio de la edad ósea también está retrasado unos dos años. La talla final media en adultos es 162,5 cm. en hombres y 157,2 cm. en mujeres. Ambos valores están por debajo del percentil 3. En 1988 se elaboraron unas curvas de crecimiento específicas para personas con SN. Los niveles de hormona del crecimiento (GH) se encuentran habitualmente dentro del rango de la normalidad. Los niveles de somatomedina pueden estar elevados en algunos casos. El tratamiento farmacológico con hormona del crecimiento puede utilizarse para acelerar el crecimiento durante los primeros años de vida. Los resultados preliminares de los estudios sobre su efecto a largo plazo muestran efectos beneficiosos. Los pacientes con SN con una mutación confirmada en el gen *PTPN11* responden peor al tratamiento con hormona del crecimiento que aquellos en los que no se logra identificar una mutación en dicho gen.

La **deformidad del tórax** característica consiste en una prominencia superior del esternón (*pectus carinatum*) o un hundimiento inferior del mismo (*pectus excavatum*). Estas anomalías del esternón están presentes en el 70-95% de los casos. El tórax es amplio con un aumento de la distancia intermamilar. Alrededor de un 15% de los pacientes desarrollan escoliosis torácica. Los hombros son algo más redondeados y caídos de lo normal, con una escápula prominente o alada. Otras manifestaciones esqueléticas frecuentes incluyen el cúbito valgo (50%), la sinostosis radiocubital (2%), la clinobraquidactilia (30%), la hiperlaxitud articular (50%) y el talipes equinovaro (12%). En algunos pacientes se han descrito lesiones óseas de la mandíbula (tumor de células gigantes), parecidas a las que también se observan en el querubismo.

La **falta de descenso de los testículos a la bolsa escrotal al nacimiento** es frecuente en varones (77%). En varones prepuberales se observan niveles elevados de hormonas LH y FSH. En algunos

adultos se han observado niveles altos de FSH y seminogramas alterados, lo que sugiere un fallo de la espermatogénesis en los pacientes con falta de descenso testicular. En ambos sexos el desarrollo de la pubertad se retrasa. La edad media de la menarquia en mujeres con SN es 14,6 años. La fertilidad, sin embargo, no se ve afectada en estas mujeres.

Las **malformaciones de las vías urinarias** se presentan en un 10% de los casos, tratándose mayormente de estenosis pieloureteral y/o hidronefrosis.

La **tendencia a hacerse moratones o magulladuras y a sangrar** es frecuente, especialmente en la infancia. Hasta un 55% de los casos tienen una tendencia leve-moderada a sangrar. Las hemorragias graves son poco frecuentes y ocurren en un 3% de los casos. Los estudios de coagulación muestran un tiempo prolongado de sangrado, déficit de los factores VIII, XI y XII, plaquetopenia y defectos de la función plaquetaria. Estas manifestaciones pueden aparecer de forma aislada o en combinación. En los pacientes con SN no hay una correlación entre los resultados de las pruebas de coagulación y la tendencia a hacerse moratones con facilidad. Por ello, estas pruebas no sirven para predecir el riesgo de hemorragia en personas con SN. Dado que muchos pacientes pueden necesitar una o más intervenciones quirúrgicas, hay que tener un especial cuidado para prevenir las hemorragias durante y después de la intervención. Se debe contar con productos hematológicos necesarios en caso de que surja cualquier complicación .

Se han descrito algunos casos con **leucemia aguda y trastornos mieloproliferativos**. La mutación 218C>T (Thr73Ile) en el gen *PTPN11* se asocia con predisposición al desarrollo de trastornos mieloproliferativos, que en la mayoría de los casos se resuelven de forma espontánea. En casos excepcionales se puede desarrollar un trastorno mieloproliferativo grave, del tipo de la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). En cualquier caso, el pronóstico en los casos de LMMJ en personas con SN es mejor que en las que no lo tienen.

Las **anomalías de los vasos linfáticos** son un hallazgo frecuente en pacientes con SN (20%). Pueden dar lugar a linfedema generalizado o periférico, y a linfangiectasia pulmonar o intestinal. La manifestación más común es el linfoedema en el dorso del pie, que habitualmente desaparece durante la infancia. Durante la vida intrauterina se pueden presentar grados variables de edema o incluso hidrops (edema generalizado). La exploración ecográfica puede mostrar un higroma quístico al inicio de la gestación. Esta hinchazón puede desaparecer posteriormente y dar lugar a un exceso de piel en la zona de la nuca y a cuello alado o *pterygium colli*. Otras manifestaciones debidas a la interrupción de la migración de tejidos y desarrollo normal de los órganos por el edema fetal son la criptorquidia o falta de descenso testicular, el tórax ancho con aumento de la distancia intermamilar, las orejas de implantación baja y rotación posterior, el hipertelorismo y la oblicuidad descendente de las hendiduras palpebrales.

El quilotórax espontáneo puede ocurrir en la infancia y el derrame quiloso es una complicación conocida de la cirugía cardíaca y de la cirugía para corregir la deformidad del tórax.

Las **anomalías de la pigmentación de la piel** en personas con SN incluyen los nevos pigmentados (25%), las manchas de color café con leche (10%) y las lentigines (3%). El uleritema ofriógeno (queratosis pilosa de la cara en la región de las cejas) se presenta en un 14% de los casos y puede conducir a la ausencia de cejas. El SN está también a menudo acompañado de queratosis pilosa de los brazos. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes tiene un pelo grueso y rizado mientras que un 10% tiene un pelo fino y escaso. La presencia de pulpejos fetales en los dedos de las manos y de los pies también es frecuente (67%).

Las **anomalías oftalmológicas** más frecuentes son el estrabismo (48%- 63%), los defectos de la refracción (61%) y la ambliopía (33%). Son frecuentes los hallazgos en la cámara anterior (63%) y en el fondo del ojo (20%). Un 10% de pacientes con SN presentan nistagmo.

La **pérdida de audición** debida a episodios repetidos de otitis media es una complicación

frecuente (15%-40%). La pérdida de audición de origen neurosensorial es menos frecuente, pero afecta a las frecuencias bajas en un 10% de los pacientes, y a las frecuencias altas en un 25% de ellos. Las anomalías estructurales del oído interno se han descrito de forma ocasional, y las anomalías vestibulares en un único caso.

La **hepatoesplenomegalia** no relacionada con un fallo cardíaco se presenta con frecuencia en la infancia (26%-51%). Es menos frecuente en niños mayores. No se han descrito anomalías de la función del hígado o del bazo asociadas al crecimiento de estos órganos.

En general, los niños con SN muestran un leve **retraso en su desarrollo motor**, que puede ser en parte atribuido a la falta de tono muscular que se presenta frecuentemente en la infancia precoz. La edad media a la que se sientan sin apoyo es 10 meses, 21 meses para andar sin ayuda y 31 meses para el desarrollo del lenguaje. Son frecuentes las dificultades para la articulación del lenguaje (72%). En un 15-35% de los casos puede haber un déficit intelectual que suele ser habitualmente leve. Se caracteriza por problemas específicos de la construcción visual y por una discrepancia en la función verbal. El coeficiente intelectual promedio es de 85, pero el nivel de inteligencia es muy variable. Los trastornos de comportamiento más frecuentes son la torpeza, los problemas de alimentación, los episodios de intranquilidad o de terquedad, la ecolalia y la irritabilidad. También se han descrito en ocasiones problemas de integración social y trastornos de déficit de atención. A pesar de este amplio abanico de trastornos del comportamiento, la mayoría de los especialistas con experiencia en la atención de personas con SN considera que estos niños pueden ser criados y educados por sus padres, sin necesidad de ninguna intervención externa especial.

ETIOLOGÍA

El SN ocurre de forma esporádica o siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante con un predominio de la transmisión por vía materna.

En aproximadamente un 50% de los pacientes con un diagnóstico clínico de SN se encuentran

mutaciones en el gen *PTPN11*, localizado en el cromosoma 12. Este gen contiene las instrucciones para la síntesis de la proteína tirosina fosfatasa SHP-2. Dicha proteína participa en una amplia gama de vías de señalización intracelular de receptores de factores de crecimiento, citocinas y hormonas. Es también necesaria en diferentes procesos del desarrollo embrionario. Las mutaciones en *PTPN11* que causan SN dan lugar a una proteína SHP-2 anómala, más activa de lo habitual. En cerca de la mitad de los casos con un diagnóstico clínico inequívoco de SN se encuentran mutaciones de ganancia de función de esta proteína. En los casos familiares la probabilidad de detectar una mutación es de un 59%, mientras que en los casos esporádicos es de un 37%. La mayoría de las mutaciones son recurrentes y se agrupan en los exones 3, 8 y 13 del gen. La estenosis de la válvula pulmonar es más frecuente entre las personas con SN que tienen una mutación en *PTPN11*, mientras que la miocardiopatía lo es entre aquellas sin una mutación identificada en *PTPN11*. La mutación más frecuente en el SN es la transición de A a G en el nucleótido 922 del gen *PTPN11*. Esta transición supone un 25% de todas las mutaciones del gen *PTPN11* y da lugar a una sustitución Asn308Asp (N308D). Esta mutación se encuentra frecuentemente en casos familiares y no se asocia a retraso del desarrollo psicomotor. Se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo entre la transición C a T en el nucleótido 218 (Thr73Ile, T73I) y la predisposición a trastornos mieloproliferativos. Estos trastornos se resuelven habitualmente de forma espontánea. En algunos casos de SN se han identificado recientemente mutaciones en el gen *KRAS* que forma parte, al igual que *PTPN11*, de la ruta RAS. Estos hallazgos confirman que la causa de las anomalías del SN es debida a la hiperactividad de la ruta RAS.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El SN es un trastorno genético heterogéneo pero clínicamente reconocible, que se puede asociar a múltiples anomalías congénitas. Se han diseñado sistemas de puntuación para ayudar a establecer el diagnóstico. El SN ocurre de forma esporádica, la mayor parte de las veces, o de forma hereditaria siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante con predominio de transmisión por vía

materna. Las mutaciones nuevas del gen *PTPN11* ocurren predominantemente en la copia paterna del cromosoma 12. Existen algunos indicios de que podría haber alguna otra forma poco frecuente con un patrón de herencia autosómica recesiva.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen diversas entidades con un fenotipo muy similar al del SN. La primera de ellas es el síndrome de Turner, una anomalía cromosómica (45,X0) bien conocida en niñas. Existe un grupo de síndromes específicos con fenotipos que se solapan parcialmente entre sí son debidos a mutaciones en diferentes genes de la ruta RAS. Estos incluyen el síndrome **cardio-facio-cutáneo (CFC)**, **Costello**, **neurofibromatosis tipo 1 (NF1)**, y el síndrome **LEOPARD** (manchas lentiginosas múltiples, trastornos del ritmo cardiaco, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera). Algunos individuos con LEOPARD tienen mutaciones características en el gen *PTPN11* que dan lugar a una proteína SHP-2 con una actividad disminuida. El síndrome de Costello es debido a mutaciones en *HRAS*, la NF1 a mutaciones en el gen Neurofibromina, y el CFC a mutaciones en los genes *BRAF*, *KRAS*, *MEK1* y *MEK2*.

Existen otros síndromes que se caracterizan por rasgos faciales particulares, talla baja y anomalías cardíacas que en ocasiones pueden resultar difíciles de diferenciar del SN, como son los síndromes de Williams y Aarskog.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Antes del nacimiento, la consulta con los padres debe atender los siguientes aspectos, según se considere necesario:

- Explicar el mecanismo por el que se ha producido, y establecer la probabilidad o el riesgo de recurrencia en la familia.
- Comentar la evolución natural y las manifestaciones del SN, mencionando la variabilidad de las mismas.
- Discutir los estudios que deberán hacerse, particularmente aquellos durante el periodo de recién nacido, que permitan confirmar el diagnóstico. En caso de interrupción de la gestación, espontánea o de forma intencionada,

también es importante la confirmación del diagnóstico clínico.

- Comentar las posibles intervenciones y tratamientos disponibles.
- Explorar las opciones disponibles a la familia para la atención y seguimiento del niño.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

La posibilidad de SN debe considerarse en todos aquellos fetos con polihidramnios, derrame pleural, edema y aumento del pliegue nuchal que tengan un cariotipo normal. Si hay evidencia clínica de SN o un familiar de primer grado lo tiene, está indicado una exploración ecográfica a las 12-14 y a las 20 semanas de gestación, y más adelante en el tercer trimestre del embarazo. Está igualmente indicada una ecocardiografía fetal a las 18-20 semanas de gestación. Si se sospecha el diagnóstico de SN en el feto se recomienda un examen físico detallado de los padres en busca de características del síndrome. Dado que los rasgos faciales característicos se hacen más leves con la edad, suele resultar útil ver fotografías de los padres a diferentes edades durante la infancia. Es posible realizar el estudio molecular para detectar la presencia de la mutación previamente identificada en un progenitor a partir de una muestra de sangre, vellosidad corial o líquido amniótico. De igual modo, en esta situación también se podría realizar el estudio genético preimplantación.

ATENCIÓN Y SEGUIMIENTO MÉDICO

La mayoría de niños con SN crecerán y funcionarán con normalidad en el mundo adulto. Sin embargo, necesitan una atención y apoyo adecuados. A continuación se muestra una guía diseñada para ayudar a los médicos que atienden a personas con SN y a sus familias. Es importante que los genetistas clínicos, cardiólogos, cirujanos, anestesiólogos, ginecólogos, pediatras y dermatólogos estén familiarizados con las manifestaciones clínicas y con las posibles complicaciones asociadas al SN.

Aspectos específicos que deben ser atendidos

Desde el nacimiento al primer mes de vida

- Confirmar el diagnóstico clínico.
- Solicitar un estudio cardiológico completo, incluyendo una exploración ecocardiográfica.

- Realizar los estudios genéticos correspondientes, incluyendo un análisis de cromosomas y análisis molecular (análisis de mutaciones en *PTPN11*), si es posible.
- Valorar y documentar los parámetros de crecimiento.
- Determinar la presencia o no de hepatoesplenomegalia.
- Determinar si los testículos han descendido correctamente a la bolsa escrotal. En caso contrario, referir al especialista para valoración y tratamiento.
- Valorar si se ha producido una pérdida de peso excesiva en la primera semana.
- Valorar la presencia de hipotonía, problemas de alimentación o escasa ganancia ponderal.
- Ofrecer asesoramiento genético a los padres.

Desde el primer mes al primer año de vida

- Valorar el crecimiento y desarrollo general.
- Comprobar si se producen episodios repetidos de otitis media.
- Evaluación cardiológica.
- Valorar la alimentación y determinar si existen trastornos de la misma.
- Determinar las necesidades y el apoyo disponible para la familia.
- Valorar el desarrollo motor (es de esperar un leve retraso motor en la mayoría de estos niños, aunque tan solo una minoría de ellos presenta un retraso significativo del desarrollo psicomotor).

Desde el primer hasta el quinto año de vida

- Valorar el crecimiento y desarrollo general.
- Evaluación cardiológica, si procede.
- Valorar el desarrollo del habla.
- Valorar si existen posibles trastornos de la coagulación.
- Explorar y documentar la presencia de hallazgos cutáneos.
- Determinar si existe un déficit parcial de hormona del crecimiento.
- Considerar la posibilidad de tratamiento con hormona del crecimiento en niños con retraso importante del crecimiento y/o déficit parcial de esta hormona.
- Valorar si existen trastornos de comportamiento.

De los cinco a los trece años

- Valorar la integración social.
- Valorar el crecimiento y determinar la edad ósea, si procede.
- Considerar el tratamiento con hormona del crecimiento, si procede.
- Evaluación cardiológica, si procede
- Valorar el rendimiento escolar y la capacidad intelectual.
- Solicitar una exploración de la visión y de la audición.
- Comprobar el inicio de la pubertad (se produce con unos dos años de retraso en comparación con el resto de los niños).
- Ofrecer y facilitar el contacto con otras personas con SN (puede resultar especialmente valioso a esta edad).
- Determinar el rendimiento escolar.

De los trece a los veintiún años

- Valorar los parámetros de crecimiento.
- Evaluación cardiológica, si procede.
- Valorar posibles trastornos de la coagulación (los trastornos que se pueden presentar durante la infancia desaparecen habitualmente con la edad).
- Tratamiento con hormona del crecimiento, si está indicado, hasta que se alcance la talla adulta.
- Determinar el rendimiento escolar y procurar el apoyo en la elección de estudios y formación profesional.
- Asesoramiento genético en la adolescencia o en la juventud.

PRONÓSTICO

No hay que esperar que surjan problemas médicos nuevos en la edad adulta. Los varones que nacieron con falta de descenso testicular pueden tener problemas de fertilidad. No hay ninguna evidencia de que existan problemas ginecológicos u obstétricos en mujeres con SN. Algunos pacientes pueden tener problemas de salud debidos a las anomalías cardiacas congénitas, displasia de los vasos linfáticos, malformaciones de las vías

urinarias, trastornos hematológicos u otras anomalías asociadas a SN. La mayoría de adultos con SN no requieren un cuidado médico especial.

CUESTIONES POR RESOLVER

Está claro que existe una gran variabilidad en la expresión fenotípica del SN y que quedan aún muchas cuestiones por resolver. El fenotipo puede variar desde un adulto con rasgos faciales leves y una estenosis mínima de la válvula pulmonar a un recién nacido con rasgos faciales muy llamativos y cardiopatía grave. Existe además una gran variabilidad en el grado de inteligencia y de adaptación social, cuya explicación aún no se conoce. Los estudios que intentan establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo están empezando a arrojar alguna luz a este respecto.

El reciente hallazgo en algunos pacientes con SN de mutaciones en *KRAS*, uno de los genes clave en la ruta RAS, plantea nuevos interrogantes. Hay una serie de rasgos o manifestaciones clínicas que comparten el síndrome de Costello, el CFC y el SN, pero también hay manifestaciones diferentes y muy específicas en cada uno de ellos. El descubrimiento de mutaciones que dan lugar a una ganancia de función en genes de la ruta RAS/MAPK en pacientes con SN, Costello y CFC, asigna inesperadamente un papel en el desarrollo humano a una serie de genes mejor conocidos por su efecto en la alteración de la señalización intracelular en células tumorales.

La etiología del SN en personas sin mutaciones identificadas en *PTPN11* o *KRAS* (cerca del 50%) permanece desconocida. La investigación en busca de otro(s) posible(s) gen(es) continúa.

Otros aspectos sin dilucidar son la práctica ausencia de familias con numerosos miembros con SN, el hecho de que todas las cohortes de pacientes con SN estudiadas incluyan más varones que mujeres, y el que los resultados de los estudios de coagulación no permitan predecir el riesgo de hemorragia en personas con SN.