



Nota clínica

Síndrome cardiofaciocutáneo, un trastorno relacionado con el síndrome de Noonan: hallazgos clínicos y moleculares en 11 pacientes



Atilano Carcavilla^{a,*}, Sixto García-Miñaur^{b,c}, Antonio Pérez-Aytés^d, Teresa Vendrell^e, Isabel Pinto^f, Encarna Guillén-Navarro^{c,g}, Antonio González-Meneses^h, Yoko Aokiⁱ, Daniel Grinberg^{c,j} y Begoña Ezquieta^{c,k}

^aServicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^bInstituto de Genética Médica y Molecular, Hospital La Paz, Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red en enfermedades raras (CIBERER)

^dUnidad de Genética Clínica, Hospital La Fe, Valencia, España

^eUnidad de Genética Clínica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^fServicio de Pediatría, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^gUnidad de Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Arrixaca, Cátedra de Genética Médica, Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia, España

^hUnidad de Dismorfología, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

ⁱDepartamento de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Tohoku, Sendai, Japón

^jDepartamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), Barcelona, España

^kLaboratorio Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de marzo de 2014

Aceptado el 19 de junio de 2014

On-line el 4 de septiembre de 2014

Palabras clave:

Síndrome de Noonan

Síndrome cardiofaciocutáneo

Síndrome LEOPARD

Estenosis pulmonar valvular

Miocardiopatía hipertrófica

Vía RAS-MAPK

Rasopatía

PTPN11

BRAF

MAP2K1

Correlación genotipo-fenotipo

RESUMEN

Objetivos: Describir los hallazgos clínicos y moleculares de 11 pacientes españoles con síndrome cardiofaciocutáneo (CFC), y compararlos con una serie de 130 pacientes con otros trastornos neurocardiofaciocutáneos (111 pacientes con síndrome de Noonan [SN] y 19 con síndrome LEOPARD). **Pacientes y métodos:** Se obtuvieron datos clínicos de los pacientes remitidos para estudio genético. Se estudiaron los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF* y *MAP2K1* mediante secuenciación bidireccional de los exones donde se localizan las mutaciones más recurrentes, y todos los exones del gen *KRAS*.

Resultados: Se identificaron 6 mutaciones en *BRAF* en 9 pacientes, y 2 mutaciones en *MAP2K1*. La talla baja, el retraso psicomotor, los trastornos del lenguaje y las anomalías ectodérmicas fueron más frecuentes en el CFC que en el resto de los síndromes ($p < 0,05$). En al menos 2 casos el estudio genético contribuyó a reorientar el diagnóstico.

Discusión: Los pacientes con CFC muestran un fenotipo más grave, si bien se describe un paciente sin retraso psicomotor, lo que ilustra la variabilidad del espectro fenotípico asociado a las mutaciones en *BRAF*. El estudio genético es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial del CFC y de los trastornos relacionados con el SN.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiofaciocutaneous syndrome, a Noonan syndrome related disorder: Clinical and molecular findings in 11 patients

A B S T R A C T

Keywords:

Noonan syndrome

Cardiofaciocutaneous syndrome

LEOPARD syndrome

Pulmonary valve stenosis

Hypertrophic cardiomyopathy

Objectives: To describe 11 patients with cardiofaciocutaneous syndrome (CFC) and compare them with 130 patients with other RAS-MAPK syndromes (111 Noonan syndrome patients [NS] and 19 patients with LEOPARD syndrome).

Patients and methods: Clinical data from patients submitted for genetic analysis were collected. Bidirectional sequencing analysis of *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF*, and *MAP2K1* focused on exons carrying recurrent mutations, and of all *KRAS* exons were performed.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: atcarcavilla@gmail.com, acarcavilla@sescam.jccm.es (A. Carcavilla).

RAS-MAPK pathway
 Rasopathy
 PTPN11
 BRAF
 MAP2K1
 Genotype-phenotype correlation

Results: Six different mutations in *BRAF* were identified in 9 patients, as well as 2 *MAP2K1* mutations. Short stature, developmental delay, language difficulties and ectodermal anomalies were more frequent in CFC patients when compared with other neuro-cardio-faciocutaneous syndromes ($P < .05$). In at least 2 cases molecular testing helped reconsider the diagnosis.

Discussion: CFC patients showed a rather severe phenotype but at least one patient with *BRAF* mutation showed no developmental delay, which illustrates the variability of the phenotypic spectrum caused by *BRAF* mutations. Molecular genetic testing is a valuable tool for differential diagnosis of CFC and NS related disorders.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome cardiofaciocutáneo (CFC, OMIM 115150) es un trastorno caracterizado por malformaciones craneofaciales características, anomalías ectodérmicas, cardiopatía congénita, trastornos gastrointestinales, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual y alteraciones neurológicas, entre otras manifestaciones¹. La incidencia del síndrome es desconocida, y se han documentado cerca de 60 casos en la literatura médica, aunque existen más de 100 recogidos en las asociaciones de apoyo internacional².

Muchas de sus manifestaciones clínicas se solapan considerablemente con las de otras entidades, como el síndrome de Noonan (SN, OMIM 163950) o el síndrome de Costello (SC, OMIM 218040). Estas y otras entidades relacionadas, como el síndrome LEOPARD (SL, OMIM 151100) o la neurofibromatosis tipo I (OMIM 162200), se deben a alteraciones en la línea germinal en la regulación de la cascada de señalización intracelular RAS-MAPK (fig. 1), y han sido denominadas conjuntamente «síndromes neurocardiofaciocutáneos»³, trastornos RAS-MAPK⁴ o rasopatías⁵. Los estudios moleculares en pacientes con CFC han permitido identificar mutaciones en *BRAF*⁶⁻¹⁰, *MAP2K1*, *MAP2K2*^{11,12}, y algún caso aislado en *KRAS*¹³.

Presentamos la descripción fenotípica de una serie de pacientes con diagnóstico de CFC, caracterizados mediante estudio genético

mutacional de los genes *BRAF* y *MAP2K1*, y su comparación estadística con una serie amplia de pacientes con otros síndromes neurocardiofaciocutáneos con mutación confirmada en los genes *PTPN11*, *SOS1*, *BRAF* y *RAF1*.

Pacientes y método

La recogida de datos clínicos y el análisis de mutaciones se realizó conforme a lo descrito en Carcavilla et al.¹⁴ y Ezquieta et al.¹⁵. La talla fue evaluada en desviaciones estándar respecto a la población de referencia¹⁶, y considerada baja cuando era inferior a -2 desviaciones estándar para la edad y el sexo. Se incorporaron los resultados del estudio de los genes *BRAF* y *MAP2K1* realizado en otros 2 centros en sendos pacientes con diagnóstico clínico de CFC. Los pacientes fueron diagnosticados de SN ($n = 111$), SL ($n = 19$) y CFC de acuerdo con criterios clínicos. Entre los pacientes con CFC, un caso fue remitido con sospecha clínica de otro síndrome neurocardiofaciocutáneo, y en otros 5 resultó difícil establecer con seguridad el tipo de rasopatía desde un punto de vista clínico.

Resultados

El estudio incluyó 11 pacientes, 5 de ellos mujeres, con edades comprendidas entre los 7 meses y los 7 años de edad en el

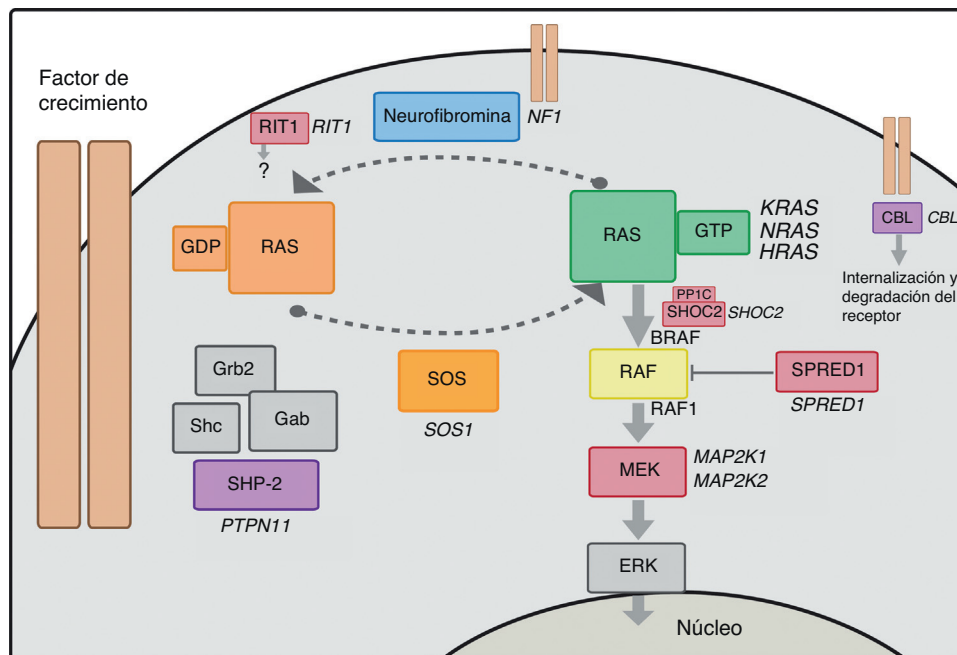


Figura 1. Cascada de señalización RAS-MAPK. La unión de un factor de crecimiento a un receptor de tirosina-cinasa activa efectores intracelulares como SHP2, que a su vez seleccionan intercambiadores de guaninas como SOS1, que promueven el intercambio GDP/GTP en las proteínas RAS, las cuales se activan por fosforilación. RAS-GTP activa consecuentemente las distintas isoformas de RAF (RAF1, BRAF), MEK (MEK1, MEK2) y, por último, ERK. Reproducida con modificaciones de Carcavilla et al.¹⁴.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3798155>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3798155>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)