

Aproximación a las Rasopatías en Pediatría

Alfredo Jordán García

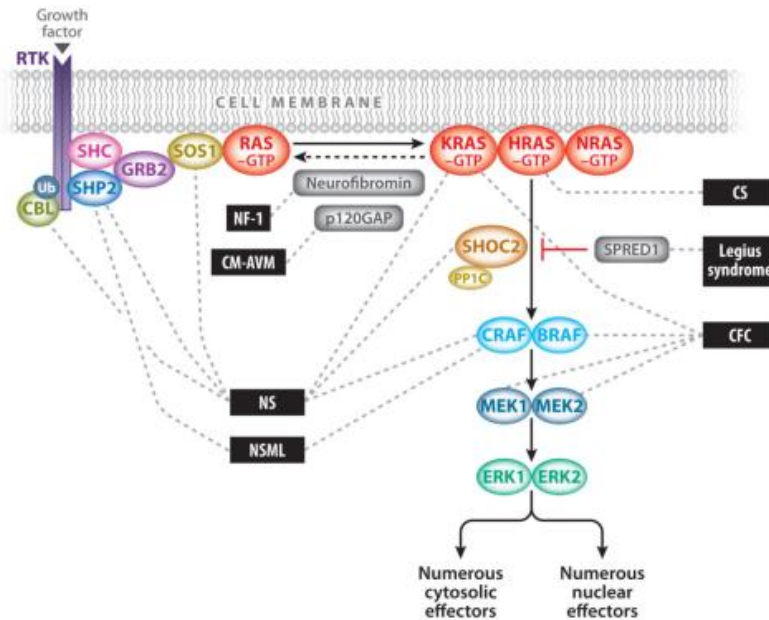
Tutor: Francisco Gómez Gosálvez

Sección: Neurología Infantil

Marzo 2017

Introducción

- La vía Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) juega un papel en el desarrollo a través de factores de crecimiento
- Papel en la oncogénesis



Las Rasopatías

- Mutaciones germinales en genes que codifican componentes de la vía Ras/MAPK
- La vía Ras/MAPK ha sido ampliamente estudiada y regula **ciclo celular, crecimiento, diferenciación celular**
- Su disregulación genera alteraciones en el desarrollo
- Cada Rasopatía tiene un fenotipo particular aunque todas comparten características como dismorfias faciales, malformaciones cardíacas, alteraciones cutáneas, musculoesqueléticas, oculares, alteración en el neurodesarrollo, hipotonía y aumento del riesgo de cáncer

Caso clínico

- Prenatal: 21 semanas de gestación **aumento translucencia nuchal**
- Amniocentesis: 46 XY
- **Recién nacido** a término que ingresa ante **rasgos dismórficos y soplo cardíaco** a estudio
- EF: frente abombada, occipucio aplanado, piel redundante en cuello, prominencia de trapecios, orejas de implantación baja y rotadas, hipertelorismo, raíz nasal ancha, criptorquidia bilateral, pezones separados, pectus excavatum
- Estudio genético: **mutación N308 (exón 8) PTPN 11**
- **Síndrome de Noonan**

Caso clínico

- **Retraso en lenguaje.** Apoyo en colegio, logopedia
- **Cardiopatía: estenosis de válvula pulmonar leve-moderada y CIA fosa oval.** Precisa valvuloplastia por cateterismo a los 2 años
- **Talla baja** en seguimiento por Endocrinología Pediátrica
- Operado **criptorquidia** a los 3 años y medio

Síndrome Noonan (SN)

- Autosómico dominante
- Prevalencia 1/1000-2500
- Todos los genes implicados afectan a componentes de la vía Ras/MAPK

Disfunción orgánica

- **Cardiopatía:** estenosis pulmonar 50-60%, cardiomiopatía hipertrófica 20%, CIA ostium secundum 6-10%, con frecuencia QRS ancho
- 25% fallece en el primer año por cardiopatía
- **Endocrino:** talla baja, pubertad retrasada. Déficit de GH y resistencia a GH. PTPN11 asociado con resistencia a GH. Tratamiento con GH aprobado por FDA, aunque controvertido. Aumento de riesgo de cardiomiopatía dilatada y problemas oncológicos. 80% criptorquidia uni o bilateral
- **Neurología:** CI 70-120. Dificultad para reconocer y expresar emociones. Alteraciones del humor, problemas sociales. Retraso en el lenguaje
- Anomalías en sistema cerebrovascular: malformación arteriovenosa, aneurismas

Disfunción orgánica

- **Gastroenterología:** problemas de alimentación, fallo de medro. Reflujo gastroesofágico
- **Hematológico:** monocitosis transitoria, trombocitopenia, deficiencia de factor y problemas mieloproliferativos
- Problemas de sangrado 65%. Alargado TTPA 40%. Alteraciones en vía intrínseca 50%. Consultar con Hematólogo antes de realizar procedimiento invasivo
- **Oncológico:** leucemia mielomonocítica juvenil, leucemia mieloide, leucemia linfoblástica aguda-B
- Tumor células gigantes asociado con mutación PTPN11 o SOS1.
- En pocas ocasiones rhabdomyosarcoma embrionario asociado con mutación SOS1

Disfunción orgánica

- **Traumatología:** sinovitis villonodular pigmentada, frecuentemente poliarticular
- Pectus excavatum, pectus carinatum
- Pezones separados
- Cubitus valgus. Genu valgum en ocasiones
- **ORL:** déficit auditivo a bajas frecuencias 10% y 25% a altas frecuencias
- **Oftalmología:** estrabismo, problemas de refracción, nistagmo, ambliopía en 95%

Genética SN

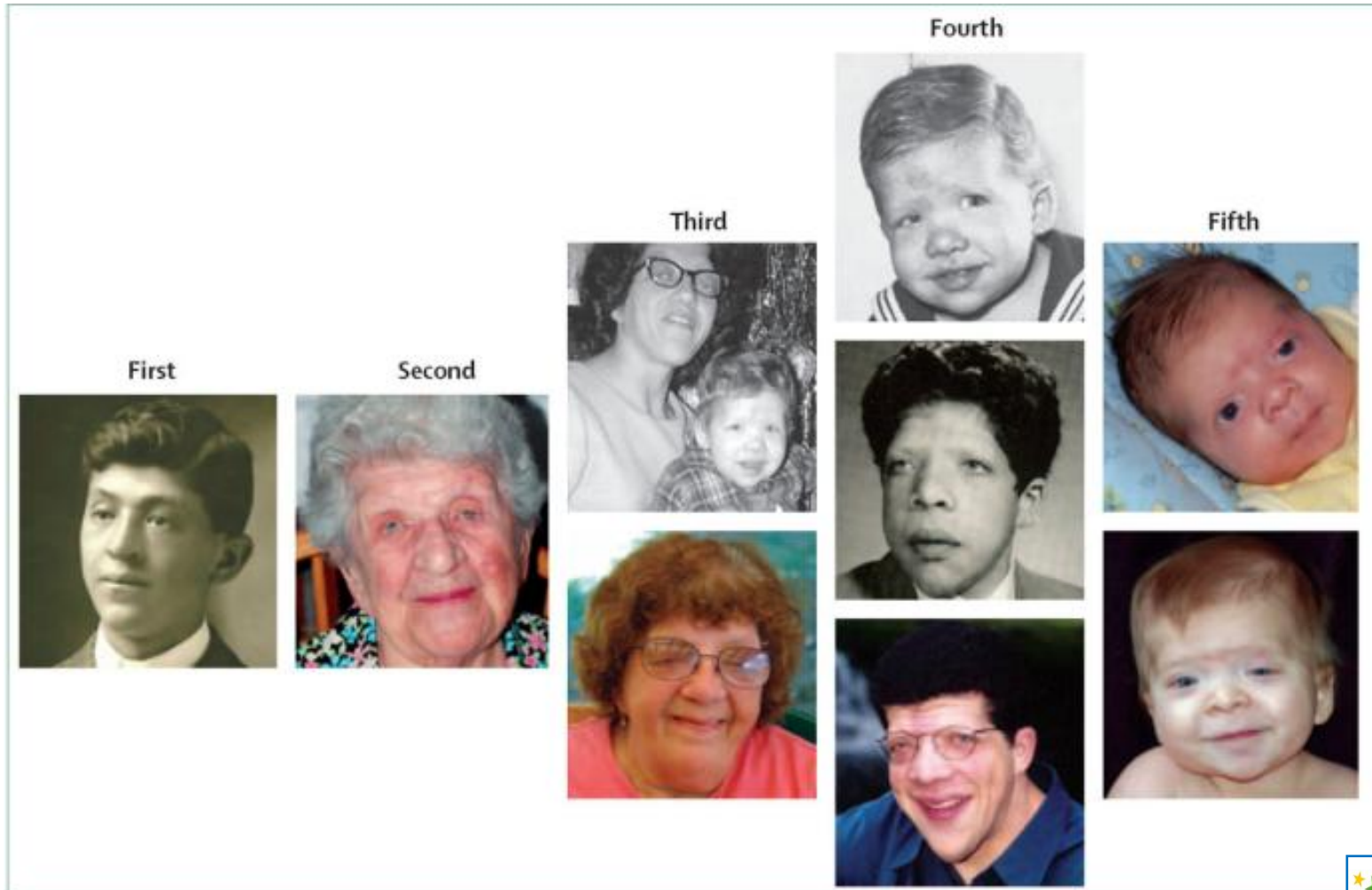
- **Vía RAS-MAPK:** PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, CBL

- **PTPN11** la más frecuente. Asociado con leucemia.

Asociado con estenosis pulmonar, CIA, menor asociación con cardiomiopatía hipertrófica y coartación de aorta

- KRAS asociado con retraso mental
- SOS1 asociado con talla baja, CIA y menor retraso mental
- RAF1 asociado con cardiomiopatía hipertrófica. Fallo de medro, talla baja
- SHOC2 asociado con déficit de hormona de crecimiento, alteraciones de comportamiento. Displasia de válvula mitral
- CBL asociado a problemas de crecimiento, criptorquidia. Válvula aórtica bicúspide, insuficiencia mitral. Predisposición a leucemia mielomonocítica juvenil

5 generaciones en familia con SN, mutación SOS1



Síndrome de Costello (SC)

- **Características físicas:** pelo fino y rizado. Epicantus, pestañas largas, punta nasal ancha, lóbulos de orejas carnosos, boca ancha. Desviación cubital de la mano. Hiperpigmentación difusa, voz de caballo, personalidad amigable habitualmente



Manifestaciones SC

- **Prenatal y perinatal:** polihidramnios. Peso aumentado a expensas de edema. No ganancia de peso por importantes dificultades para la alimentación
- **Crecimiento posnatal:** talla baja. Déficit GH, macrocefalia relativa, malformación Chiari I
- **Piel:** suave, hiperpigmentada, pliegues palmares y plantares profundos, papilomas faciales y perianales a lo largo de la infancia. Envejecimiento prematuro de piel y pérdida de pelo. Almohadillas de los dedos como espátulas, uñas anormales
- **Musculoesquelético:** hipotonía, hiperlaxitud articular, desviación cubital de dedos y muñeca, displasia de cadera, tendón de aquiles corto, pie talo, cifoescoliosis, pectus carinatum, pectus excavatum, asimetría de costillas

Manifestaciones SC

- **Cardiovascular:** hipertrofia cardíaca, cardiopatía (estenosis válvula pulmonar), arritmia (taquicardia supraventricular, taquicardia auricular multifocal, taquicardia auricular ectópica), dilatación aórtica
- **Neurológico:** retraso en neurodesarrollo, retraso mental, malformación Chiari I, hidrocefalia, disrafia espinal, convulsiones, nistagmo
- **Oncológico:** rabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumor células transicionales en vejiga
- **Otros:** criptorquidia

Genética SC

- Mutación germinal en exon 2: proto-oncogen **HRAS** 80-90%.
Si no se encuentra mutación secuenciar regiones intrónicas
- Pérdida de heterocigosidad en locus 11p15.5 en Rbdomiosarcomas
- Podría haber mayor tasa de tumores en mutación p.Gly12Ala (57%) vs p.Gly12Ser (12%)
- P.Gly13Cys: pestañas largas, pérdida de pelo en fase anagénica, papilomas, taquicardia auricular multifocal, pocos corta estatura, no se ha observado tumores

Manejo orientado a SC

- Neonatal hipoglucemia. A veces debuta como convulsión
- Reflujo gastroesofágico
- Dificultad para alimentación
- Déficit GH. Posibilidad tratamiento sustitutivo
- Atención temprana a problemas musculoesqueléticos
- Densidad mineral ósea disminuida
- Posibilidad postnatal Chiari I
- Estrategias individualizadas para problemas de aprendizaje, retraso del lenguaje. Evaluación auditiva
- Ansiedad ocurre con más frecuencia que la población general
- Seguimiento cardiológico individualizado
- ECO abdominal y pélvica cada 3-6 meses hasta los 8-10 años

Síndrome Cardio-Facio-Cutáneo (SCFC)

- Autosómico dominante o nueva mutación
- Genes BRAF (75%), MEK1, MEK2 o más raro KRAS (vía Ras/MAPK)
- Prevalencia 1/810000 (en Japón)
- Los hallazgos más frecuentes: dismorfia craneofacial, cardiopatía, alteraciones cutáneas, alteraciones en el crecimiento, problemas gastrointestinales, retraso en el neurodesarrollo y convulsiones

Manifestaciones clínicas SCFC

- **Cardíacas:** estenosis válvula pulmonar (principal): BRAF 50%, MEK 37%. A veces también asocia válvula pulmonar displásica. Cardiomiopatía hipertrófica (40%) asociada con frecuencia a mutaciones BRAF
- **Dermatológicas:** pelo rizado, escaso, poco crecimiento de pelo. Cejas casi ausentes (90%). Múltiples nevus (no asociado a malignización), keratosis pilaris, sudoración excesiva, eczemas, acantosis nigricans, papilomas nasales y perianales
- **Neurológicas:** hipotonía, retraso en desarrollo motor, lenguaje, dificultad en aprendizaje, macrocefalia. En ocasiones alteraciones estructurales (hidrocefalia, atrofia cortical, ventriculomegalia...). Convulsiones 40-50%

Manifestaciones clínicas SCFC

- **Cognitivo y desarrollo:** retraso mental 90-100% (con frecuencia BRAF y KRAS). Conductas obsesivas, déficit de atención, trastorno espectro autista
- **Gastrointestinal:** fallo de crecimiento (universal), dificultad para la alimentación, reflujo gastroesofágico, aversión oral... problemas respiratorios asociados
- **Endocrino:** talla baja. Déficit GH o resistencia. No indicado tratamiento con GH. Tiroiditis autoinmune
- **Musculoesquelético:** hipotonía global, poca masa muscular. Escoliosis (33%), pectus excavatum, carinatum, contracturas articulares.

Manifestaciones clínicas SCFC

- **Oftalmológicas:** estrabismo, problemas de refracción, nistagmo, ptosis, hipoplasia nervio óptico. Hipertelorismo, fisura palpebral baja, epicantus
- **ORL:** exceso cerumen. No se recomienda cribado especial para hipoacusia neurosensorial. Raíz nasal ancha, punta bulbosa. Boca ancha con filtrum largo. Orejas bajas y rotadas
- **Hematooncología:** cribado recomendado para defectos plaquetarios y Enfermedad Von Willebrand en caso de sangrado abundante. No está claro que tengan más riesgo que la población general para problemas oncológicos
- **Dentales:** maloclusión, mordida posterior, paladar ojival, bruxismo
- **Prenatal:** aumento radiolucencia nocal, polihidramnios prematuridad



Conclusiones

- Alteración vía Ras/MAPK
- Dismorfia facial característica junto con alteraciones de crecimiento, cutáneas, neurodesarrollo, cardiopatías características, esqueléticas, aumento de riesgo oncológico
- Importancia de la genética
- Importancia del trabajo multidisciplinar, conocer características de cada enfermedad y actuar de forma precoz