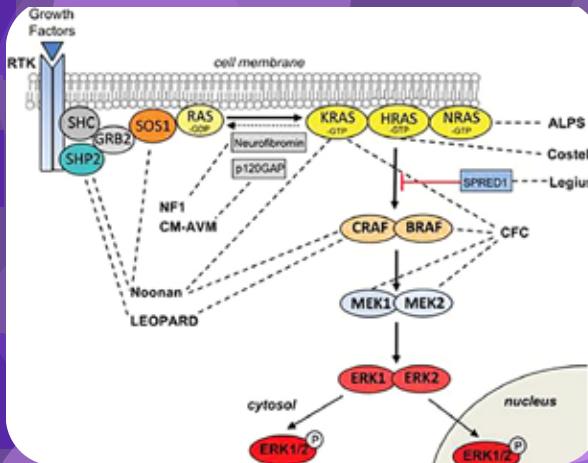


# Síndrome de NOONAN

GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES



## **Guía para pacientes con síndrome de Noonan y otras RASopatías y sus familiares**

**Autores:** Dr. Atilano Carcavilla Urquí. Endocrinólogo Pediatra.  
Hospital U. La Paz. Madrid. Dra. Begoña Ezquieta Zubicaray.  
Bioquímica Clínica. Laboratorio Diagnóstico Molecular. Hospital G. U.  
Gregorio Marañón. Madrid.

**Fecha: 13 de noviembre de 2015**

Entregada a:

- Presidenta de la Federación de Asociaciones de familias Noonan Inmaculada González García en noviembre de 2015. Editaron 1000 ejemplares. Depósito legal SA 622-2015, diciembre de 2015
- Manuel Posada e Ignacio Abaitua del Registro Nacional de Enfermedades Raras (Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto de Salud Carlos III).

## GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES

**AUTORES:** Begoña Ezquieta Zubicaray y Atilano Carcavilla Urquí

### BEGOÑA EZQUIETA ZUBICARAY



Doctora en Farmacia y especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica acreditada en Genética Humana por la AEGH.

Adjunta del Servicio de Bioquímica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y responsable del laboratorio de Diagnóstico Molecular.

Ha publicado extensamente en relación con el diagnóstico molecular de enfermedades hereditarias, particularmente el síndrome de Noonan y la Hipertrofia Suprarrenal Congénita (HSC), liderando diversos proyectos financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, en los que han colaborado grupos clínicos de diversos hospitales del ámbito nacional, que han permitido el desarrollo y validación analítica y clínica de metodología para el diagnóstico de las enfermedades mencionadas.

Ha organizado jornadas científicas y participado en mesas y encuentros con el experto en congresos y es miembro activo de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales en las que coordina o participa en los grupos de trabajo relacionadas con su actividad, HSC en SEEP y Genética Molecular en SEQC.

### ATILANO CARCAVILLA URQUÍ

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid.

Formación especializada de postgrado en Pediatría y Áreas específicas en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares con una tesis doctoral dedicada a las RASopatías.

Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Toledo, con dedicación fundamental a la Endocrinología Pediátrica.

**DEPOSITO LEGAL SA 622-2015**

**FECHA** Diciembre 2015

**Nº EJEMPLARES:** 1.000

**AUTORÍA:** Begoña Ezquieta Zubicaray y Atilano Carcavilla Urquí

**Coordinación:** Inmaculada González García

GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN  
Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES

- Consejera de Sanidad Gobierno de Cantabria.  
**MARÍA LUISA REAL GONZÁLEZ**
- Alcalde del Ayuntamiento de Torrelavega  
**JOSÉ MANUEL CRUZ VIADERO**
- Presidente FEDER, (Federación Española de Enfermedades Raras)  
**JUAN CARRIÓN TUDELA**

## ÍNDICE

GUÍA PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTRAS RASOPATÍAS Y SUS FAMILIARES		
<u>RASopatías: trastornos relacionados con el Síndrome de Noonan que afectan a la vía RAS</u>		
<b>1</b>	<b>SÍNDROME DE NOONAN</b>	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Problemas frecuentes en el Síndrome de Noonan</b>	<b>13</b>
<b>1.2</b>	<b>Causa Genética</b>	<b>22</b>
<b>1.3</b>	<b>Correlación genotipo-fenotipo (mutación-síntomas)</b>	<b>25</b>
<b>1.4</b>	<b>Recomendaciones en la atención a los pacientes con Síndrome de Noonan</b>	<b>28</b>
<b>2</b>	<b>SÍNDROME LEOPARD</b>	<b>32</b>
<b>2.1</b>	<b>Problemas frecuentes en el Síndrome LEOPARD</b>	<b>33</b>
<b>2.2</b>	<b>Causa Genética</b>	<b>36</b>
<b>2.3</b>	<b>Correlación genotipo-fenotipo</b>	<b>37</b>
<b>2.4</b>	<b>Particularidades en la atención a los pacientes con Síndrome LEOPARD</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>Problemas frecuentes en el Síndrome Cardiofaciocutáneo</b>	<b>40</b>
<b>3.2</b>	<b>Causa Genética</b>	<b>44</b>
<b>3.3</b>	<b>Correlación genotipo-fenotipo</b>	<b>44</b>
<b>3.4</b>	<b>Particularidades en la atención a los pacientes con Síndrome Cardiofaciocutáneo</b>	<b>44</b>

<b>4</b>	<b>SÍNDROME DE COSTELLO</b>	<b>46</b>
<b>4.1</b>	<b>Problemas frecuentes en el Síndrome de Costello</b>	<b>47</b>
<b>4.2</b>	<b>Causa Genética</b>	<b>49</b>
<b>4.3</b>	<b>Correlación genotipo-fenotipo</b>	<b>49</b>
<b>4.4</b>	<b>Particularidades en la atención a los pacientes con Síndrome de Costello</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1</b>	<b>51</b>
<b>5.1</b>	<b>Problemas frecuentes en Neurofibromatosis tipo 1</b>	<b>52</b>
<b>5.2</b>	<b>Causa Genética, correlación genotipo-fenotipo y criterios diagnósticos</b>	<b>55</b>
<b>5.3</b>	<b>Variantes de la Neurofibromatosis tipo 1: el Síndrome de Legius</b>	<b>55</b>
<b>5.4</b>	<b>Particularidades en la atención a los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>Referencias comentadas</b>	<b>56</b>



## MARÍA LUISA REAL GONZÁLEZ

Consejera de Sanidad,  
Gobierno de Cantabria



Con el nombre de 'Rasopatías' se engloba a un grupo de enfermedades poco frecuentes, por lo que pertenecen al grupo de las denominadas enfermedades raras. Son enfermedades de origen genético que se caracterizan por presentar una mutación que afecta a los genes que codifican las proteínas 'Ras', que desempeñan un importante papel en la proliferación y diferenciación de las células, así como en la supervivencia y muerte celular.

Cada uno de los genes que codifican las proteínas de la vía RAS/MAPK, se localiza en un cromosoma distinto y codifica una proteína diferente y, por tanto, sus alteraciones van a provocar enfermedades bien distintas, como el Síndrome de Noonan, el Síndrome cardio-facio-cutáneo, el Síndrome de Costello, la Neurofibromatosis tipo 1, el Síndrome de Legius, el Síndrome Leopard, el Síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa, el Síndrome linfoproliferativo autoinmune y la Fibromatosis gingival tipo 1.

Todos los pacientes comparten un grado variable de retraso mental o dificultades de aprendizaje, trastornos cardíacos, dismorfismo facial, anomalías cutáneas y, en algunas instancias, predisposición al cáncer.

El hecho de que estas enfermedades sean poco frecuentes, poco conocidas, genera diagnósticos tardíos y muchas veces erróneos, que añaden dificultad al afrontamiento del problema por parte de las familias y cuidadores, ya que pueden sentirse desbordados por la situación.

Afrontar el diagnóstico de la enfermedad, con falta de perspectivas de resolución o con incertidumbre sobre su futuro, genera gran ansiedad y depresión y acelera un desgaste afectivo prolongado que, al asociarse al cansancio y agotamiento físico que conlleva el cuidado y la falta de colaboración y apoyo social, desencadena el denominado "síndrome del cuidador". Sin duda, una Guía de Orientación constituye una valiosa herramienta para todas esas familias que se ven afectadas cuando uno de sus miembros padece alguna de estas enfermedades poco frecuentes, al poner a su alcance valiosa información sobre recursos disponibles que, de manera individual y anónima, se verían enormemente dificultados para obtener, prestándoles, además, orientación para empoderarse como agentes activos en el proceso de enfermedad de su familiar.

La postura de la Consejería de Sanidad del Gobierno de Cantabria es la de apoyo constante a este colectivo y a sus familias con un programa especial de abordaje que tenga en cuenta su posición de partida con desventaja respecto a su detección, diagnóstico y tratamiento. El derecho a la salud de todos los ciudadanos cobra especial relevancia en estos pacientes, para quienes todo esfuerzo que acelere la detección precoz de su enfermedad, va a permitir una actuación integral sobre todos los patrones de desarrollo del niño o niña enfermos.

Todos juntos, enfermos, familiares, profesionales, instituciones y comunidad aunando esfuerzos, reforzamos nuestras capacidades, logrando mejores resultados en salud para los afectados por estas enfermedades.

Nuestro agradecimiento a los autores por el trabajo realizado en esta Guía de Orientación a las Familias de enfermos con Rasopatías por su esfuerzo noble y generoso que, sin duda, va a aportar a las familias un instrumento para la mejora de sus capacidades como cuidadoras y les ayudará a sentirse partícipes en el proceso de atención sanitaria de sus familiares. Ello redundará, sin duda, en una mejor calidad de vida para las personas enfermas.

**María Luisa Real González**  
**Consejera de Sanidad de Cantabria**



## JOSÉ MANUEL CRUZ VIADERO

Alcalde del Ayuntamiento  
de Torrelavega



*La Asociación de Síndrome de Noonan de Cantabria, viene distinguiéndose desde hace tiempo por su indesmalttable labor en pro de todas las personas afectadas por alguna de las patologías encuadradas en el grupo de las denominadas Enfermedades Raras o Poco Frecuentes. Son muchos los aspectos en los que hay que profundizar, para conseguir que los afectados reciban diagnósticos certeros, seguidos de tratamientos adecuados y eficaces, para que los familiares y cuidadores dispongan de los medios y recursos adecuados para afrontar su difícil tarea, para que los profesionales de la sanidad se familiaricen con los protocolos óptimos de actuación en estos casos y avancen en la detección y tratamiento de los mismos, en fin, para que el conjunto de la sociedad sea consciente de esta realidad no tan 'rara' como su nombre parece indicar, puesto que las estimaciones de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), cifran en tres millones de personas el colectivo afectado de una u otra forma por estas patologías en nuestro país.*

*Por eso es tan importante disponer de herramientas como la que aquí presentamos, esta Guía de Rasopatías, que clarifica conceptos, presenta itinerarios y dota a los familiares y cuidadores de una información muy necesaria para afrontar su tarea, al tiempo que les transmite un mensaje fundamental: el saber que no están solos, que existen muchas personas en su misma situación que han aprendido ya a intercambiar experiencias, a buscar los foros en los que plantear dudas y sugerencias y a trabajar conjuntamente para obtener los imprescindibles apoyos de las administraciones y concienciar a la opinión pública.*

*Las Rasopatías están en el origen de un amplio grupo de enfermedades, desconocidas en gran parte para la mayoría de la población. Hablamos del Síndrome de Noonan, el Síndrome cardio-facio-cutáneo, el Síndrome de Costello, la Neurofibromatosis tipo 1, el Síndrome de Legius, el Síndrome Leopard, el Síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa, el Síndrome linfoproliferativo autoinmune y la Fibromatosis gingival tipo 1.*

*Todo lo relativo a estas afecciones queda perfectamente explicado en esta guía, elaborada por los prestigiosos profesionales e investigadores especializados Begoña Ezquieta y Atilano Carcavilla, con solvencia profesional y claridad expositiva que van a resultar muy útiles para avanzar en la calidad de vida de enfermos y cuidadores.*

*El Ayuntamiento, y la sociedad de Torrelavega, es consciente de lo que supone convivir con esta problemática, y se ha mostrado siempre dispuesto a colaborar en lo posible para mejorar la situación de estas personas y conocer sus nombres, sus caras y sus circunstancias vitales, porque somos conscientes de que son personas como nosotros, con sus alegrías, ilusiones y ganas de vivir. Nuestro reconocimiento a la Asociación Síndrome de Noonan por su labor infatigable, sabéis que contáis con nuestro apoyo y colaboración para seguir avanzando.*

**José Manuel Cruz Viadero  
Alcalde de Torrelavega**



## JUAN CARRIÓN TUDELA

Presidente FEDER  
(Federación Española de  
Enfermedades Raras)



Queridos amigos:

Es para mí un honor poder saludaros a todos vosotros a través de esta Guía de Rasopatías de Orientación para las Familias mediante la cual miles de personas podrán acercarse un poco más a la realidad que rodea a este grupo de patologías y, concretamente, al Síndrome de Noonan.

Desde la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) aplaudimos este tipo de iniciativas que apuestan por la información y el conocimiento; sólo así podemos superar las barreras con las que nos enfrentamos a diario las personas y familias que convivimos con Enfermedades Poco Frecuentes.

Por eso, esta guía no sólo se configura como una fuente informativa sino como un espacio de intercambio de experiencias para la promoción de la autonomía personal, sanitaria y social del paciente.

Además, este proyecto cubre diferentes enfermedades crónicas como la Neurofibromatosis tipo I, Síndrome de Legius, el Síndrome LEOPARD, Síndrome de Costello, Síndrome Cardiofaciocutáneo, Fibromatosis Gingival, Malformación Capilar Arteriovenosa, y Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune. Como resultado, son muchas las personas que podrán beneficiarse de esta iniciativa de la Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria.

De hecho, gracias a esta guía, los profesionales y especialistas así como la sociedad en general, podrán conocer más a fondo la realidad que rodea a las rasopatías y agilizar los procesos sanitarios.

Es muy necesario continuar materializando este tipo de iniciativas, tomar ejemplo como buenas prácticas y hacerlas extensibles a todos los puntos de la geografía española. El trabajo conjunto de todos en una misma dirección es imprescindible si queremos normalizar la imagen de las Enfermedades Poco Frecuentes y de quienes que conviven con ellas; porque las raras son las patologías, no las personas.

Es ineludible el trabajo de la Asociación de Síndrome de Noonan de Cantabria, a quien quiero reiterar mi agradecimiento en nombre de todo el colectivo al que representamos; un colectivo que suma más de tres millones de personas en nuestro país.

Un saludo.

**Juan Carrión Tudela**  
**Presidente de la Federación Española**  
**de Enfermedades Raras (FEDER).**



# Síndrome de Noonan

## Guía para pacientes con Síndrome de Noonan y otras Rasopatías y sus familiares

### Cómo leer esta guía

Esta guía está dirigida a pacientes con RASopatías y sus familias. Pretende aportar información útil para entender los problemas que pueden surgir en la evolución de este grupo de enfermedades, y herramientas para mejorar la comunicación entre las personas con el síndrome, sus personas queridas, y los distintos médicos y demás personal sanitario implicados en su cuidado. Por ese mismo motivo puede ser de utilidad también para el personal sanitario, sea como repaso general para el especialista poco familiarizado con estos trastornos, sea como aproximación centrada en el paciente para aquel más habituado. Se ha pretendido desarrollar en un lenguaje fácil de comprender para todos, pero como toda obra divulgativa, el equilibrio entre rigor y accesibilidad es delicado: puede que a veces el texto sea difícil de entender, otras puede que caiga en simplificaciones. Los autores asumen la completa responsabilidad por estos errores. De cualquier manera, y dado que algunas cuestiones aquí tratadas son complejas, se ha intentado explicar de manera progresiva a medida que iban apareciendo en el texto. Por ese motivo la mayoría de cuestiones generales se explican en el primer capítulo, dedicado al síndrome de Noonan, y posteriormente se van incorporando explicaciones de otros conceptos en las distintas RASopatías. Nuestra recomendación por lo tanto es leerla entera, desde el principio, para que los últimos capítulos sean más fáciles de entender, a la luz de lo explicado en los primeros.

La guía está estructurada en 5 capítulos, uno por cada una de las RASopatías descritas: síndrome de Noonan, síndrome LEOPARD, síndrome cardiofaciocutáneo, síndrome de Costello y Neurofibromatosis tipo 1. En cada uno de los capítulos se repasan los problemas frecuentes y distintivos de cada una de las RASopatías, su causa genética, los datos conocidos de correlación genotipo-fenotipo, y un resumen de las recomendaciones en la atención médica de estos pacientes. Las recomendaciones en el síndrome de Noonan se explican con más detalle, y en las otras RASopatías se repasan las particularidades específicas de cada una de ellas. El objetivo de esta sección no es servir de guía para el seguimiento médico de los pacientes, sino aportar explicaciones que hagan comprensible al paciente y sus familiares las exploraciones necesarias y los especialistas que es probable que sean consultados. El texto de los distintos capítulos está salpicado de cuadros como este que explican detalles de

interés. Para terminar se incluye un listado de referencias bibliográficas comentadas para aquellos que quieran profundizar en los temas desarrollados, más enfocado al personal sanitario.

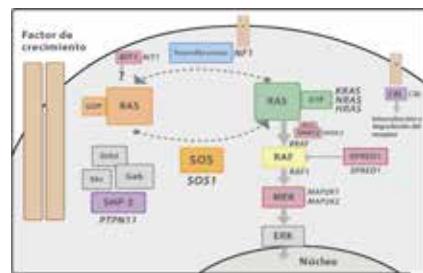
### Cuadro 1: Una guía dirigida a todos y a todas

La presente guía pretende dirigirse a todos/as los/as pacientes con síndrome de Noonan y sus familiares: niños, niñas, mayores, jóvenes, altos, bajos, españoles/as, de otros países...sin embargo, la riqueza de manifestaciones, la diversidad de expresiones del síndrome y las particularidades de cada persona no pueden ser recogidas en una guía. No podríamos incluir la pluralidad de manifestaciones que pueden presentarse en una persona con una RASopatía ni aunque elaboráramos un documento de miles de páginas. Y lo más importante, en cada persona la expresión de estas enfermedades varía en función del resto de su dotación genética, el ambiente en el que se ha desarrollado desde el útero, las experiencias que ha vivido...en una palabra, de su biografía. Más allá de la alteración genética responsable y de la expresión clínica del síndrome, cada persona con una RASopatía es única e irrepetible, y su descripción no se agota en el hecho de padecer un síndrome. En definitiva no es un síndrome, ni una enfermedad, ni una RASopatía. Es una PERSONA que vive CON una RASopatía.

### RASopatías: trastornos relacionados con el síndrome de Noonan que afectan a la vía RAS

El síndrome de Noonan se conoce desde los años 60 del pasado siglo, pero desde que se identificó su causa genética en 2001 se ha avanzado exponencialmente en el conocimiento de los mecanismos que lo causan. De la mano de esos conocimientos se ha podido dar explicación a otros síndromes con características clínicas compartidas o solapadas como son el síndrome LEOPARD, el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Costello, la Neurofibromatosis tipo 1, y otros problemas menos frecuentes. Por su parecido clínico, este grupo de trastornos ha sido llamado en el pasado “familia de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos”.

El conocimiento de las causas genéticas de estos síndromes ha permitido demostrar que en todos ellos el sustrato común es la alteración en la regulación de una vía de señalización intracelular llamada “vía de las RAS-MAPKinasas”. Las células usan sistemas de señales moleculares encadenadas (“cascadas de señal-



zación") para transmitir y amplificar las señales que les llegan desde el exterior, como los factores de crecimiento, hasta el núcleo celular. La vía de las RAS-MAPKinasas se encuentra implicada en señales que tienen que ver con la multiplicación, crecimiento y muerte celular. Pues bien, todos estos síndromes parecen tener en común un aumento de la señalización a través de esta vía, lo que parece explicar manifestaciones tan dispares de los mismos como el deterioro del crecimiento, los problemas de corazón, o la predisposición a desarrollar tumores. Basados en ese origen común, algunos autores han denominado a este grupo de enfermedades "RASopatías". Aunque esta denominación no está exenta de limitaciones no cabe duda de que en la actualidad es la más utilizada en el ámbito médico, y la más escueta, motivo por el que la usamos en esta guía para denominar a la familia de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos.

## 1

## SÍNDROME DE NOONAN

### Cuadro 2. Síndrome, trastorno, enfermedad...

Cuando se habla de personas con problemas complejos y multifacéticos de causa genética utilizamos la palabra "síndrome". Síndrome en realidad no significa otra cosa que una conjunción de síntomas (molestias referidas por el paciente) y signos (datos clínicos observados por un médico). Como sinónimos de la palabra "síndrome" esta guía y otros documentos usan palabras como enfermedad, trastorno, entidad...que son puramente descriptivas, y no deben resultar ofensivas para nadie. Lo importante es que hablamos de personas con síndromes, personas con trastornos, personas con enfermedades...no de sindrómicos, trastornados, o enfermos. El hecho de que ocasionalmente se utilice la palabra "paciente" es debido al contexto asistencial del que emanan estas recomendaciones, aunque entendemos que la persona con una RASopatía que acude a consultas puede y debe ser una persona activa, con autonomía y participación en la toma de decisiones, es decir, un "agente" en su contexto social, familiar y laboral.

El síndrome de Noonan es una condición de causa genética. Se debe a alteraciones en la secuencia (mutaciones) de una de las copias de un gen o alelos (aunque para cada gen recibimos dos copias -alelos- de nuestros progenitores, la alteración en solo uno de ellos origina la enfermedad). Se hereda de forma autosómica dominante, lo que significa que las personas que lo padecen lo transmiten a un 50% de su descendencia, con independencia del sexo de ambos. Se considera que su penetrancia es completa, lo que significa que prácticamente no existen portadores sanos. Sin embargo, su expresividad es variable, lo que explica que haya personas con formas muy graves del síndrome, y otras en las que ha pasado desapercibido hasta que le es diagnosticado a uno de sus hijos. Se han descrito casos familiares, en los que los pacientes

uso de audífonos de ser necesario.

- El crecimiento, el desarrollo puberal y la periodicidad de las reglas en las mujeres en edad fértil deben ser controlados como en el síndrome de Noonan. La mayoría de pacientes con síndrome LEOPARD crecerán bien y no será preciso valorar tratamiento con hormona de crecimiento. En aquellos con pobre crecimiento, aunque no hay datos para pensar que el tratamiento pueda tener diferente eficacia o seguridad que en los pacientes con síndrome de Noonan, debe destacarse que no hay estudios publicados de pacientes con síndrome LEOPARD tratados con hormona de crecimiento. Parece razonable en estos pacientes una monitorización ecocardiográfica estrecha, máxime si padecen miocardiopatía hipertrófica.

En el caso de oligoamenorrea en la mujer (ausencia de reglas o reglas cada más de 45 días) o escaso desarrollo testicular en el varón, se debe considerar un estudio analítico que permita descartar un “hipogonadismo” (escasa función de las gónadas –testículos en el varón y ovarios en la mujer). Se debe recordar que los varones con antecedente de criptorquidia pueden tener problemas de fertilidad.

- En el caso de lentiginosis múltiple o manchas café con leche está indicada la protección solar total. En estos pacientes debe vigilarse que la dieta aporta suficiente cantidad de calcio y vitamina D, y recomendar aportes farmacológicos de vitamina D si se objetiva déficit (esto es debido a que una fuente importante de la vitamina D procede de la exposición al sol; la radiación ultravioleta de la luz solar produce la transformación del colesterol de la sangre en vitamina D, y la protección total impide esta producción).

Aunque no existen recomendaciones para el seguimiento de adultos con síndrome LEOPARD, la mayoría no requieren cuidados médicos especiales. Como en el síndrome de Noonan son recomendables las revisiones periódicas en el cardiólogo (cada 5 años) incluso en personas sin problema de corazón diagnosticado, o antes en el caso de presentar síntomas cardiológicos como dolor de pecho, mareos o desmayos, por la posibilidad de desarrollar miocardiopatía hipertrófica a cualquier edad.

## 3

## SÍNDROME CARDIOFACIOCUTÁNEO

El síndrome cardiofaciocutáneo fue descrito originalmente por Raynolds en 1986, y desde el principio ha resultado difícil establecer si realmente se trataba de un trastorno diferente del síndrome de Noonan, dado su parecido. Con el paso del tiempo, las manifestaciones originalmente señaladas por Raynolds siguen siendo sus rasgos más distintivos: apariencia facial, discapacidad intelectual, afectación del crecimiento y manifestaciones de la piel y el cabello. Su

parecido clínico es marcado con el síndrome de Noonan, como hemos comentado, y con el síndrome de Costello, por lo que su diagnóstico constituye un reto, particularmente en el periodo de recién nacido.

La frecuencia del síndrome cardiofaciocutáneo es desconocida, aunque en un estudio realizado en Japón en 2012 se calculó una prevalencia (casos diagnosticados, nuevos y antiguos de todas las edades en un momento dado) de 1 por cada 810000 personas. De acuerdo a este estudio, y a juzgar por el número de casos descritos hasta la fecha, el síndrome cardiofaciocutáneo sería el cuarto tipo de RASopatía más frecuente, por detrás del síndrome de Noonan, la neofibromatosis tipo 1, y el síndrome LEOPARD.

Salvo una familia aislada, todos los casos descritos son esporádicos, debidos a mutaciones “de novo” identificadas por primera vez en la persona “índice”, y no presentes en ninguno de sus progenitores.

### 3.1. Problemas frecuentes en el síndrome cardiofaciocutáneo

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo presentan con frecuencia alteraciones en las ecografías prenatales que se hacen durante el embarazo, como se ha explicado para el síndrome de Noonan (ver cuadro 9). Es particularmente frecuente el “polihidramnios” (presencia excesiva de líquido amniótico en la placenta). También es más frecuente la prematuridad (que los niños nazcan 3 semanas o más antes de la fecha probable de parto).

#### Cara típica

Los pacientes comparten rasgos faciales propios del síndrome de Noonan como los párpados caídos e inclinados, los ojos separados o las orejas bajas y rotadas. En general, se describe que la configuración facial de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo le da un aspecto más tosco a la cara de estos pacientes. Algunas de las manifestaciones faciales específicas del síndrome cardiofaciocutáneo incluyen:

- Macrocefalia (perímetro craneal mayor de lo normal).
- Frente alta y prominente con estrechamiento del cráneo a nivel de las sienes.
- Cara ancha y con pliegues profundos.
- Barbillita pequeña.

#### Problemas de corazón

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo tienen problemas de corazón parecidos a los descritos en el síndrome de Noonan, aunque aparentemente con menos frecuencia que en este (75% frente a 90%). A diferencia de otras RASopatías, la frecuencia de las dos cardiopatías más frecuentes es similar; la estenosis pulmonar está presente en un 45% de los pacientes (menos que en el síndrome de Noonan) y la miocardiopatía hipertrófica en un 40% (más que en

el síndrome de Noonan pero menos que en el síndrome LEOPARD). El resto de trastornos, incluidas las arritmias, son menos frecuentes en el síndrome cardiofaciocutáneo.

### Problemas de la piel

Los problemas de la piel son una característica distintiva en el síndrome cardiofaciocutáneo, y por ello la exploración cuidadosa de las alteraciones de la piel y el pelo son esenciales para hacer un diagnóstico correcto. **En general, en las RASopatías la exploración de la piel es altamente informativa, algo que debe recordarse al atender a personas con estos síndromes.** Algunas de las manifestaciones son:

- Cabello escaso, frágil y rizado.
- Hiperqueratosis folicular en la cara y extremidades. La hiperqueratosis es el acúmulo de queratina en las capas externas de la piel (parecida al engrosamiento de la piel que se produce en los talones cuando se resecan) y al producirse en los folículos pilosos, el canal de salida del pelo, actúa como un tapón que impide su correcta formación.
- Cejas escasas o ausentes, con frecuencia en relación con hiperqueratosis de los folículos del pelo. Este trastorno recibe el nombre de “uleritema ofriógenos”.
- Lunares (nevus melanocíticos), a veces presentes en número mayor a 100, no necesariamente en zonas expuestas al sol.

### Problemas neurológicos

Las manifestaciones neurológicas se encuentran presentes en prácticamente todos las personas con síndrome cardiofaciocutáneo, variando en gravedad de unos a otros pacientes. Algunas de las más frecuentes son el retraso motor, el retraso del habla, las dificultades de aprendizaje y la hipotonía.

Otras manifestación neurológica común en el síndrome cardiofaciocutáneo son las alteraciones del cerebro, el cerebelo y la médula espinal (que en conjunto se denominan sistema nervioso central) identificadas a menudo en los estudios de resonancia nuclear magnética, cuando estos se realizan (ver cuadro 15). Se sospecha que este tipo de alteraciones (hidrocefalia, atrofia de la corteza cerebral, anomalías de la mielinización...ver cuadro 16) son más frecuentes de lo que se creía previamente, dado que no a todos los pacientes con el síndrome se les realiza una resonancia nuclear magnética cerebral que permita descartarlas.

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo pueden tener diversos tipos de epilepsia, desde episodios de espasmos hasta convulsiones de difícil control con medicamentos antiepilepticos.

### Cuadro 15. Scanner, TAC, resonancia...¿qué es cada cosa?

Las pruebas de imagen que se usan para estudiar la anatomía del sistema nervioso central de forma rutinaria son fundamentalmente tres:

**Ecografía transfontanelar:** Es una exploración del cerebro mediante ultrasonidos a través de la fontanela, el orificio de la parte anterior del cráneo que tienen los lactantes hasta los 12 meses aproximadamente. Permite identificar anomalías congénitas, hemorragias, infartos, y es muy útil en la evaluación del recién nacido con riesgo neurológico. No emite radiación ni tiene efectos secundarios conocidos.

**TAC (tomografía axial computerizada) o escáner:** Utiliza radiación X para obtener imágenes de secciones del sistema nervioso central. Es una prueba rápida de realizar, y de elección para la valoración de estructuras óseas. Requiere la colaboración del paciente y en los niños pequeños la sedación para que no se mueva. Somete a radiación ionizante en cantidad no despreciable, por lo que debe restringirse su uso.

**Resonancia nuclear magnética o “resonancia”:** Utiliza campos magnéticos para obtener imágenes del sistema nervioso central. No somete al paciente a radiación, y no se le conocen efectos adversos. El paciente debe introducirse en un tubo sin moverse y la prueba es ruidosa y prolongada, por lo que algunas personas, sobre todo los niños y aquellas con fobia a los espacios cerrados, precisan sedación.

### Cuadro 16. Algunas alteraciones del sistema nervioso central identificadas en la resonancia y su significado

- **Ventriculomegalia.** Aumento de tamaño de los ventrículos laterales, unos espacios dentro del cerebro donde se forma y por los que circula el líquido cefalorraquídeo o cerebroespinal, el cual recorre, nutre y protege el sistema nervioso central y rellena el espacio subaracnoideo (espacio que reviste el sistema nervioso central) como si fuera un sistema de amortiguación; la ventriculomegalia no es estrictamente un diagnóstico, sino un signo clínico común a distintas causas.
- **Hidrocefalia.** Ventriculomegalia debida a un aumento de presión secundaria a un aumento en la cantidad de líquido cefalorraquídeo. Toda hidrocefalia tendrá ventriculomegalia; no toda ventriculomegalia será debida a hidrocefalia.
- **Atrofia o adelgazamiento de la corteza cerebral** (manto de tejido nervioso que cubre la superficie del cerebro y donde entre otras cosas se procesan los estímulos visuales y auditivos y se encuentran las neuronas relacionadas con procesos como la memoria, el lenguaje y el aprendizaje).

- Espacios de Virchow-Robin dilatados. Los espacios de Virchow-Robin son espacios alrededor de los vasos sanguíneos a lo largo de su recorrido desde el espacio subaracnoideo hacia el tejido cerebral; la dilatación de estos espacios no suele tener trascendencia clínica, aunque es importante distinguirlos de otras lesiones como infartos o esclerosis múltiple, con los que se puede confundir.
- Anomalías de la mielinización. La mielinización es un proceso en el que los axones o proyecciones nerviosas de las neuronas -a través de las cuales mandan sus mensajes- son revestidas de mielina, una proteína aislante que mejora la conducción del impulso nervioso.

### Desarrollo intelectual

La inmensa mayoría de personas descritas con síndrome cardiofaciocutáneo tienen algún grado de discapacidad intelectual, aunque se han descrito algunos casos aislados con cociente intelectual normal o muy próximo al normal. En general, los llamados hitos psicomotores se presentan con un retraso importante, en parte debido a la alta frecuencia de hipotonía: de media los niños empiezan a andar a los 3 años (aunque se estima que un 18% no consiguen iniciar la marcha), y a decir sus primeras palabras a los 2 años (aunque entre un 9 y un 31% no empiezan a hablar y en ocasiones el proceso de desarrollo del lenguaje se extiende hasta la adolescencia).

Como en el caso del síndrome de Noonan, se ha intentado delimitar si existe un patrón de comportamiento o conducta propio de las personas con síndrome cardiofaciocutáneo. De nuevo la variabilidad y el escaso número de pacientes estudiados dificulta esta labor y nos recuerda que cada persona con síndrome cardiofaciocutáneo es diferente también (quizá sobre todo) en este aspecto. De cualquier forma algunos investigadores han encontrado cierta tendencia a la irritabilidad, la dificultad para prestar atención, la tozudez y las conductas obsesivas y ocasionalmente agresivas. También puede haber un mayor riesgo de desarrollar un trastorno del espectro autista.

### Problemas de alimentación y de crecimiento

Los problemas para la succión y la deglución y la escasa ganancia de peso en los primeros meses de vida son más frecuentes y acusados que en el síndrome de Noonan. Son frecuentes los casos de reflujo gastroesofágico y no es raro que estos pacientes necesiten ser alimentados por sonda nasogástrica o gastrostomía, o incluso que precisen cirugía para resolver el reflujo.

Los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo a menudo tienen talla baja, con un patrón similar al de los pacientes con síndrome de Noonan. No existen estudios sobre la respuesta de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo a la hormona de crecimiento, cuyo uso debería quedar limitado a pacientes con déficit demostrado de esta hormona.

### Trastornos de la sangre y cáncer

En el síndrome cardiofaciocutáneo la facilidad para el sangrado y la aparición de moratones no parece ser tan común como en el síndrome de Noonan. No está claramente definido si la frecuencia de leucemia y otros tumores es menor. En un estudio de 2011 se pudo comprobar que el tipo de tumores identificados en los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo no difería esencialmente de aquellos con síndrome de Noonan. Aunque son necesarios más estudios para aclarar esta cuestión y no existe un protocolo concreto de seguimiento de este problema en el síndrome cardiofaciocutáneo, parece apropiada una actitud vigilante como la recomendada en el síndrome de Noonan.

### Otros problemas

Algunas de las otras manifestaciones propias de las RASopatías como la alteraciones de los ojos, los problemas dentales, los problemas de audición y las alteraciones renales se presentan con unas características y frecuencia similares a las del síndrome de Noonan.

## 3.2. Causa genética

Los estudios genéticos permiten identificar una mutación causal en un 70-90% de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome cardiofaciocutáneo. De ellos, el 75% de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo con estudio genético positivo tienen mutaciones en el gen BRAF. Se han descrito mutaciones en los genes MEK1 y MEK2 en cerca de un 25% de los pacientes con estudio genético positivo, y algunos casos con mutación en el gen KRAS.

## 3.3. Correlación genotipo-fenotipo

Se ha observado que los pacientes con mutación en el gen BRAF tienen una frecuencia de estenosis pulmonar valvular de un 50%, frente al 37% de aquellos con mutación en MEK1 o MEK2. Aunque no hay suficientes casos para asegurarla, parece también que los pacientes con mutación en MEK1 o MEK2 tienen mayor frecuencia de prematuridad, defectos del septo interventricular, deformidades torácicas, anomalías urogenitales y dermatológicas, y aquellos con mutación en BRAF mayor frecuencia de miocardiopatía hipertrófica, defectos del septo interauricular, discapacidad intelectual moderada-grave, y dificultades para la alimentación.

## 3.4. Particularidades en la atención a los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo

### Genética clínica:

Se recomienda realizar estudio genético guiado por genetista clínico en todos

los pacientes con sospecha clínica de síndrome cardiofaciocutáneo, dadas las implicaciones pronósticas del diagnóstico.

### **Cardiología /cardiología pediátrica:**

- Recomendaciones parecidas a las del síndrome de Noonan. Si el paciente no tiene cardiopatía en la evaluación inicial se recomienda valoración con eco-cardiograma cada 2-3 años hasta los 20 años, y cada 3-5 años a partir de esa edad, o antes si aparecen síntomas.

### **Dermatología:**

- Se recomienda la valoración por un dermatólogo al diagnóstico, con especial atención a la presencia de nevus y hemangiomas.
- El seguimiento dermatológico es importante y debe incluir medidas para mejorar la sequedad e hiperqueratosis de la piel, evaluación anual de las lesiones névicas y vigilar la aparición de linfedema. En caso de linfedema se recomienda cuidado meticoloso de la piel y tratamiento antibiótico precoz en el caso de infección.

### **Neurología / neurología pediátrica:**

- Se recomienda la valoración por un pediatra neurólogo al diagnóstico. El especialista valorará realizar resonancia nuclear magnética cerebral ante la presencia de aumento rápido del perímetrocefálico, espasmos en el lactante, cambios en la exploración neurológica, o regresión de las habilidades. En general se recomienda la solicitud precoz de pruebas de imagen del sistema nervioso central (ver cuadro 15). En caso de convulsiones el pediatra neurólogo solicitará un EEG y pautará los medicamentos antiepilepticos indicados.
- Es recomendable que el paciente acuda a los servicios de atención temprana para estimulación. Como en el síndrome de Noonan se recomienda prestar atención al desarrollo del lenguaje y la articulación del mismo, y remitir al logopeda según sus necesidades, considerar el apoyo de terapeuta ocupacional y fisioterapeuta, realizar una evaluación neuropsicológica completa antes de la escolarización y diseñar, en conjunto con el equipo educativo del centro, un plan educativo individualizado.

### **Gastroenterología / gastroenterología pediátrica:**

- El niño con síndrome cardiofaciocutáneo deberá ser remitido al gastroenterólogo infantil en caso de dificultad para las tomas, sospecha de reflujo gástricoesofágico o pobre ganancia de peso. El gastroenterólogo infantil valorará la conveniencia de emplear medicamentos para el reflujo gástricoesofágico (como los inhibidores de la bomba de protones), estudios para evaluar la deglución, pHmetrías, o estudios endoscópicos según necesidad.
- En caso de dificultades graves para la alimentación el gastroenterólogo infantil y el servicio de nutrición, si estuviera disponible, considerará las alternativas

disponibles (cerca de un 40-50% de pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo necesitan nutrición enteral, sea por sonda nasogástrica o gastrostomía, mientras que esta situación es infrecuente en el síndrome de Noonan).

El resto de problemas (crecimiento, sangrado, ORL, oftalmología, ecografía renal, criptorquidia, problemas dentales...) requiere un manejo que no difiere de lo descrito para el síndrome de Noonan.

## 4

## SÍNDROME DE COSTELLO

La descripción original del síndrome de Costello data de 1971, cuando el doctor Costello describió en un congreso científico los casos de dos personas sin relación de parentesco que tenían discapacidad intelectual, peso elevado al nacimiento, problemas de alimentación en la etapa neonatal, pelo rizado, cara tosca, papilomas nasales y piel redundante en las manos. Posteriormente, en 1991, Der Kaloustian describió otro caso y acuñó el nombre de “síndrome de Costello”, con el que le conocemos hasta ahora. La descripción original recuerda indudablemente al síndrome cardiofaciocutáneo; si consideramos que las manifestaciones faciales incluyen los ojos separados, los párpados caídos e inclinados hacia abajo y las orejas bajas, que presentan con frecuencia problemas de corazón como la estenosis pulmonar y la miocardiopatía hipertrófica... el solapamiento con el resto de RASopatías es patente. Fue dicho parecido el que permitió identificar las mutaciones en el gen HRAS en pacientes con síndrome de Costello en el año 2005.

Una de las características más sobresalientes del síndrome de Costello es que a diferencia del resto de las RASopatías, su predisposición al cáncer es alta, lo que influye considerablemente en la evolución de estos pacientes.

Como en otras RASopatías, su incidencia es desconocida. El estudio japonés de 2012 mencionado a propósito del síndrome cardiofaciocutáneo arroja un dato de prevalencia (casos diagnosticados, nuevos y antiguos de todas las edades en un momento dado) del síndrome de Costello de 1 en 1290000, lo que situaría al síndrome de Costello en el quinto lugar en frecuencia dentro de las RASopatías (el menos frecuente, si excluimos las variantes aisladas de otras RASopatías como el “síndrome de Legius” o el “síndrome parecido al síndrome de Noonan con pelo anágeno suelto”). Otros grupos proponen que la prevalencia puede ser mayor, de cerca de 1 en 300000-500000.

### Cuadro 17. Utilización de nombres propios en medicina

El uso de nombres propios para denominar las enfermedades, o epónimos, es común en medicina. Un ejemplo clásico es la enfermedad de Alzheimer, denominada así por el médico que la describió; el síndrome de Noonan es otro

no se dan neurofibromas, nódulos de Lysch, ni malformaciones óseas, por lo que requieren un manejo menos intensivo. Se asocia a mutaciones en el gen SPRED1, un inhibidor también implicado en la vía RAS-MAPKinasa, y hasta la fecha se han descrito más de 200 casos.

#### 5.4. Particularidades en la atención a los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1

De manera muy resumida, en los pacientes con Neurofibromatosis tipo1 se recomienda:

- Evaluar en el niño la aparición de nuevos neurofibromas y la progresión de neurofibromas antiguos. Explorar cuidadosamente la piel buscando irregularidades que permitan detectar neurofibromas plexiformes subyacentes (que sobresalgan en la piel o la depriman).
- Control anual de tensión arterial.
- Evaluación periódica del desarrollo neuropsicológico.
- Evaluación anual por oftalmólogo.
- Evaluación anual de problemas esqueléticos: escoliosis, deformidad de extremidades, aumento de tamaño de extremidades (que si es asimétrico podría ser secundario a neurofibromas plexiformes en el miembro afecto).
- Ofrecer a los pacientes y sus familias los recursos disponibles (familias de niños con Neurofibromatosis tipo 1, grupos de apoyo, panfletos informativos, páginas web, unidades de referencia).

## 6

## REFERENCIAS COMENTADAS

**van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;14:2:4.**

Excelente y sintética revisión sobre el síndrome de Noonan con descripción de sus características más sobresalientes y recomendaciones de manejo. El artículo es muy práctico, aunque en algunos aspectos puede estar ya algo desfasado.

**Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2010;126(4):746-59.**

Guía indispensable desarrollada en 2010 por algunos de los expertos más reconocidos en el síndrome de Noonan (entre ellos la doctora Noonan) y que ofrece un resumen de las manifestaciones del síndrome de Noonan y unas recomendaciones de manejo por aparatos.

**DYSCERNE-Noonan Syndrome Guideline Development Group. Manage-**

ment of Noonan Syndrome. A Clinical Guideline. 2010 ([http://www.wess-land.com/Dyscerne\\_Noonan\\_Syndrome.pdf](http://www.wess-land.com/Dyscerne_Noonan_Syndrome.pdf)).

Guía de atención al paciente con síndrome de Noonan fácil de seguir, extensa y al mismo tiempo brillantemente resumida. Desarrollada por Dyscerne, una red de centros con experiencia en dismorfología desarrollada en Manchester.

**Carcavilla A, López-Siguero J, Ezquieta B. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014;5(1):12- 28.**

Revisión no sistemática de los estudios publicados sobre el uso de hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan. Escrito en castellano.

**Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Noonan Syndrome: A Systematic Review. Horm Res Paediatr 2015;83:167-176.**

Revisión sistemática de los artículos científicos sobre el uso de hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan y su impacto en la talla adulta.

**Hernandez-Martin A, Torrelo A. Rasopatías: trastornos del desarrollo con predisposición al cancer y manifestaciones cutáneas. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(6):402-16.**

Revisión concienzuda de las manifestaciones cutáneas de las RASopatías. Existe versión en castellano.

**Ezquieta B, Santome JL, Carcavilla A, Guillen-Navarro E, Perez-Aytes A, Sanchez del Pozo J, et al. Alterations in RAS-MAPK genes in 200 Spanish patients with Noonan and other neuro-cardio-facio-cutaneous syndromes. Genotype and cardiopathy. Rev Esp Cardiol. 2012;65(5):447-55.**

Estudio de genotipo y relación entre genotipo y cardiopatía de una muestra de pacientes españoles con síndrome de Noonan y otras RASopatías. Existe versión en castellano.

**Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. LEOPARD syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2008;3:13.**

Revisión de las manifestaciones del síndrome LEOPARD y algunas recomendaciones para la atención de estos pacientes desarrollada por una de las mayores expertas en este síndrome a nivel mundial: Anna Sarkozy.

**Carcavilla A, Santome JL, Pinto I, Sanchez-Pozo J, Guillen-Navarro E, Martin- Frias M, et al. LEOPARD Syndrome: A Variant of Noonan Syndrome Strongly Associated With Hypertrophic Cardiomyopathy. Rev Esp Cardiol. 2013;66(5):350- 6.**

Estudio clínico y genético de una muestra de pacientes españoles con síndrome LEOPARD. Existe versión en castellano.

**Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. Pediatrics. 2014;134(4):e1149-62.**

Revisión reciente de las manifestaciones clínicas y recomendaciones de seguimiento en el síndrome cardiofaciocutáneo, desarrollada a partir de una conferencia de expertos auspiciada por la asociación CFC International.

**Carcavilla A, Garcia-Minaur S, Perez-Aytes A, Vendrell T, Pinto I, Guillen-Navarro E, et al. Síndrome cardiofaciocutáneo, un síndrome relacionado con el síndrome de Noonan: hallazgos clínicos y moleculares en 11 pacientes. Med Clin (Barc). 2015;20;144(2):67-72.**

Estudio clínico y genético de una muestra de pacientes españoles con síndrome cardiofaciocutáneo Existe versión en castellano.

**Gripp KW, Lin AE. Costello syndrome: a Ras/mitogen activated protein kinase pathway syndrome (rasopathy) resulting from HRAS germline mutations. Genet Med. 2012;14(3):285-92.**

Resumen de las manifestaciones clínicas y recomendaciones de atención a los pacientes con síndrome de Costello firmada por una de las mayores expertas de este síndrome a nivel mundial: la doctora Karen Gripp.

**Martínez-González V, Lapunzina P. Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP). Instituto de Genética Médica y Molecular –INGEMM. Síndrome de Costello.**

<http://www.csgpgrupo.org/wp-content/uploads/2015/02/CSGP-Costello.pdf>

Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síndrome de Costello desarrollada por especialistas en genética clínica del Instituto de Genética Médica del Hospital La Paz.

**Hersh JH; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. Pediatrics. 2008;121(3):633-42.**

Guía clásica sobre las manifestaciones y recomendaciones en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1.

**Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014 Aug;13(8):834-43.**

Revisión reciente con algunas consideraciones acerca de las manifestaciones propias de la Neurofibromatosis tipo 1.

### Agradecimientos:

**A MARÍA LUISA REAL GONZÁLEZ.** Consejera de Sanidad Gobierno de Cantabria.

**A JOSÉ MANUEL CRUZ VIADERO.** Alcalde del Ayuntamiento de Torrelavega

**A JUAN CARRIÓN TUDELA.** Presidente FEDER, (Federación Española de Enfermedades Raras)

**A LA DRA. BEGOÑA EZQUIETA ZUBICARAY.** Asesora Genética, Responsable de examen diagnóstico, Investigadora del Síndrome de Noonan. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario Gregorio Marañón.

**AL DR. ATILANO CARCAVILLA URQUÍ.** Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares con una tesis doctoral dedicada a las Rasopatías. Médico adjunto del Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario de Toledo.

**A JESÚS TORIBIO GONZÁLEZ.** Asociación Síndrome Noonan de Cantabria.

**A ULISES TORIBIO GONZÁLEZ.** Asociación Síndrome Noonan de Cantabria.

**A EUNICE TORIBIO GONZÁLEZ.** Asociación Síndrome Noonan de Cantabria.

**A LAURA FERNÁNDEZ CAMPO.** Técnica Administrativa A.S.N.C.



## Asociación Síndrome Noonan de Cantabria

Urb. La Soloba, (Eulogio Merino), 43 E  
39530 Puente San Miguel. Reocín. Cantabria  
Tlf./Fax 942 82 06 64 - Móvil 649 02 47 40  
[asindromenoonancantabria@yahoo.es](mailto:asindromenoonancantabria@yahoo.es)  
[www.noonancantabria.es](http://www.noonancantabria.es)



Síndrome de Noonan  
Cantabria Asociación



@SINDROMENOONANC



GOBIERNO  
de  
CANTABRIA

CONSEJERÍA DE SANIDAD



GOBIERNO  
de  
CANTABRIA

DIRECCIÓN GENERAL DE  
ORDENACIÓN Y ATENCIÓN SANITARIA



AYUNTAMIENTO  
TORRELAVEGA



COMPLEJO HOSPITALARIO  
DE TOLEDO

