

Mutación en el gen *SOS1* como nueva causa de síndrome de Noonan

M.M. Serrano-Martín^a, M.J. Martínez-Aedo^a, M. Tartaglia^b y J.P. López-Siguero^a

^aServicio de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. España. ^bDepartamento de Biología Celular y Neurociencia. Instituto Superior de Sanidad. Roma. Italia.

El síndrome de Noonan, caracterizado generalmente por talla baja, dismorfia facial, defectos cardíacos y criptorquidia en varones, es una enfermedad autosómica dominante, genéticamente heterogénea. Su origen se encuentra en el 50% en mutaciones en el gen *PTPN11*, que codifica la proteína tirosinfosfatasa (SHP2) y da lugar a un aumento de su función y en el 5% a mutaciones del gen *KRAS*. Recientemente, se ha identificado una nueva mutación en el gen *SOS1*, que se relaciona aproximadamente con el 20% de los síndromes de Noonan sin mutación en el gen *PTPN11*. Esta diferencia en el genotipo produce diferencias fenotípicas que debemos conocer. Presentamos un caso de síndrome de Noonan por una mutación en el gen *SOS1* en el que se describe su fenotipo y evolución a lo largo de la infancia y la pubertad.

Palabras clave:

Enfermedades congénitas. Síndrome de Noonan. Genética. *SOS1*.

SOS1 MUTATION: A NEW CAUSE OF NOONAN SYNDROME

Noonan syndrome, characterized by short stature, facial anomalies, heart disease and cryptorchidism in males, is an autosomal dominant, genetically heterogeneous disease. Approximately 50% of Noonan syndrome cases are caused by gain-of-function mutations in *PTPN11*, encoding the tyrosine phosphatase (SHP2) and 5% are caused by *KRAS* mutations. Recently, a new mutation in *SOS1* gene has been identified in approximately 20% of cases of Noonan syndrome without *PTPN11* mutation. That difference in genotype has a relationship with phenotype that we must investigate. We report a case of Noonan syndrome due to an *SOS1* mutation; we describe his phenotype and subsequent outcome.

Key words:

Congenital abnormalities. Noonan syndrome. Genetics. *SOS1*.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan, presente en 1 de cada 1.000-2.500 recién nacidos, fue descrito por primera vez en 1968 por Noonan¹ y Noonan y Ehmke^{1,2}, aunque la primera descripción fenotípica concordante data de 1883 por Kobilinsky.

Este síndrome, de herencia autosómica dominante, se caracteriza por talla baja proporcionada, rasgos faciales característicos como hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, orejas rotadas y pelo con implantación baja, *cubitus valgus*, defectos cardíacos congénitos (sobre todo estenosis valvular pulmonar y miocardiopatía hipertrófica), deformidades torácicas y vertebrales, retraso mental leve, alteraciones hematológicas, retraso puberal y criptorquidia en varones. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, para lo que nos son útiles los criterios propuestos por Van der Burgt et al³.

Aproximadamente, el 50% de los casos son explicados por mutaciones en el gen *PTPN11*⁴ y hasta hace pocos meses el resto de los casos diagnosticados clínicamente solían quedar sin diagnóstico genético de certeza. Actualmente, una nueva mutación en el gen de la proteína *SOS1*⁵ nos abre un campo más amplio al comprobarse su relación con el síndrome de Noonan en aproximadamente el 20% de los casos que no presentan mutación del *PTPN11*.

El fenotipo asociado a los defectos de *SOS1* tiene características distintivas como podemos comprobar en el caso que mostramos y que nos pueden facilitar la orientación de su diagnóstico genético.

Correspondencia: Dr. Juan Pedro López Siguero.
Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya.
Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga. España.
Correo electrónico: jsiguero@sarenet.es

Recibido en junio de 2007.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.



Figura 1. Alteraciones ectodérmicas (*ulerythema ophryogenes*).



Figura 2. Alteraciones ectodérmicas (queratosis pilar).

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 15 años remitido a los 2, 3/12 años de edad a nuestro servicio por presentar un fenotipo característico.

Entre sus antecedentes personales destacaba un embarazo a término, nacimiento por cesárea con un peso de recién nacido adecuado a su edad gestacional (2.800 g). Como incidencias presentó edema de pies y manos autolimitado en el período neonatal y precisó ingreso durante 9 días por un síndrome de adaptación pulmonar e ictericia neonatal con buena evolución. Refería haber estado en seguimiento por el servicio de cardiología por una estenosis pulmonar leve sin requerir tratamiento y que en la actualidad no se objetivaba. Presentaba un desarrollo psicomotor normal.

Entre los antecedentes familiares era llamativo el fenotipo materno con talla baja (147 cm), rasgos faciales si-

milares a los del paciente, *pectus excavatum* y estenosis pulmonar leve. La talla diana del paciente era de 163 cm.

En la exploración física se objetivaban rasgos faciales característicos con pelo rizado, pabellones auriculares de implantación baja en anteversión, hendidura palpebral antimongoloide, hipertelorismo, epicanto, puente nasal plano y paladar ojival, cejas poco pobladas y queratosis pilar en cara acompañada de eritema malar y periocular, lo que conforma un *ulerythema ophryogenes* (fig. 1). También presentaba implantación baja de cabello, cuello corto, *pterygium colli*, tórax ancho, mamilas separadas y pies planos bilaterales. En la piel destacaba una importante queratosis pilar en brazos, piernas y tronco (fig. 2). Se observaba una hernia inguinal derecha pendiente de intervención con testes en escroto.

Con la sospecha clínica de síndrome de Noonan se solicitó cariotipo con resultado 46XY y estudio genético para dicho síndrome, que resultó negativo para las mutaciones del gen *PTPN11*, pero positivo para el gen *SOS1*, situado en el brazo corto del cromosoma 2; se encontró la mutación *G(1297)A*, que produce un cambio de aminoácido (Glu433Lys) en la secuencia del gen de la proteína *SOS1*, que resultará en un incremento de la actividad de la misma y de toda la cascada metabólica posterior.

Una vez conocido su diagnóstico se procedió al seguimiento del paciente, que hasta la actualidad ha alcanzado una talla de 164 cm, con velocidad de crecimiento normal y un desarrollo puberal completo. Su desarrollo psicomotor ha estado dentro de límites normales durante todo el seguimiento.

DISCUSIÓN

El síndrome de Noonan es una entidad genéticamente heterogénea y en el 50% de los casos es posible encontrar mutaciones en el gen *PTPN11*^{6,7}, que codifica una proteína denominada SHP-2⁸. Esta proteína forma parte de diferentes vías que controlan el desarrollo proteico, y forma parte de estas mismas vías metabólicas la proteína *SOS1*, una de las dos proteínas SOS humanas, que codifica un factor RAS específico del intercambio del nucleótido guanina, imprescindible para la activación del receptor tirosinquinasa. Sabemos que la proteína *SOS1* se encuentra en su estado basal autoinhibida debido a un complejo sistema de regulación intramolecular e intermolecular, cuando existe una mutación de su gen, como ocurre en nuestro caso, situado en el brazo corto del cromosoma 2 (*locus 2p22-p21*) desaparece la autoinhibición dando lugar a un incremento de la activación RAS que producirá un aumento de toda la cascada metabólica posterior⁵.

Desde el punto de vista fenotípico, se ha comprobado al agrupar pacientes con esta mutación, como ocurre en el estudio realizado por Tartaglia et al⁵, que aquellos con alteraciones del gen *SOS1* tienen algunas características fenotípicas que los diferencian de otros síndromes de

Noonan causados por mutaciones en el gen *PTPN11* (tabla 1). Estos pacientes comparten con el resto su asociación con la estenosis pulmonar valvular o las alteraciones torácicas, cuello corto, *pterigium* y rasgos faciales típicos. Sin embargo, existen diferencias significativas en cuanto a la presencia de alteraciones ectodérmicas como la queratosis pilar, *ulerythema ophryogenes* o pelo rizado, mucho más frecuentes en casos con mutación del *SOS1* y presentes todos ellos en nuestro paciente. Estas alteraciones cutáneas, aunque ya descritas en el síndrome de Noonan con anterioridad⁹, son frecuentes también en otros síndromes como el cardio-facio-cutáneo, con el que puede a menudo solaparse¹⁰. Es importante destacar cómo la afectación del crecimiento y el desarrollo psicomotor en estos niños no es tan acentuada; así comprobamos cómo en nuestro caso el paciente presenta un desarrollo psicomotor normal sin necesidad de educación especial, pubertad completa y una talla por encima de su talla diana (fig. 3). El hecho de presentar una talla normal y un desarrollo psicomotor adecuado también está asociado a este grupo de pacientes según los estudios realizados por Tartaglia et al⁵.

Estos casos de síndrome de Noonan asociados a mutaciones del gen *SOS1* nos abren un nuevo campo diagnóstico y su variedad fenotípica nos ayuda a poder realizar un adecuado diagnóstico clínico y genético. Resaltamos el hecho de que la talla normal y el desarrollo psicomotor adecuado no deben ser criterios de exclusión del síndrome de Noonan, sino que nos pueden servir de guía para orientar adecuadamente el estudio gené-

TABLA 1. Rasgos fenotípicos asociados según genotipo

Rasgos comunes a <i>PTPN11</i> y <i>SOS1</i>	Rasgos más prevalentes en mutaciones del <i>SOS1</i>
Estenosis válvula pulmonar	Alteraciones ectodérmicas
Deformidades torácicas	Talla normal
Cuello corto	Desarrollo psicomotor normal
Dismorfia facial típica	

tico como se comprueba en nuestro paciente. La presencia de una cardiopatía congénita, especialmente la estenosis pulmonar, junto con un fenotipo peculiar, debería orientar al diagnóstico de síndrome de Noonan y a la búsqueda de una etiología genética específica. De cualquier modo, aún son necesarios nuevos estudios para determinar otros genes causantes y conocer sus implicaciones en el diagnóstico diferencial y su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Noonan JA. Hypertelorism with turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116:373-80.
- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963;31: 150-3.
- Van de Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1994; 53: 187-91.

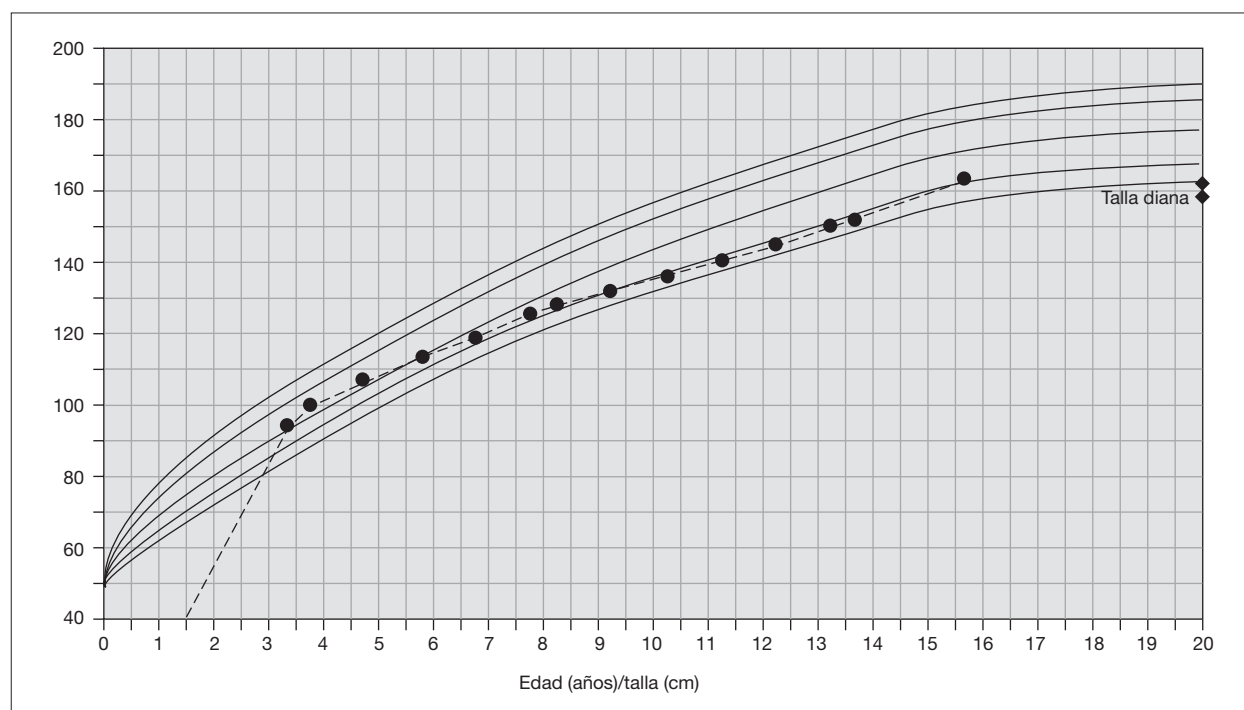


Figura 3. Gráfica de crecimiento durante su seguimiento.

4. Lloreda-García JM, Martínez-Aedo MJ, Tartaglia M, López-Siguero JP. Síndrome de Noonan por mutación en el gen PTPN11. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:626-42.
5. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarzoky A et al. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007;39:75-9.
6. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:465-8.
7. Kenjiro K, Taichi S, Koji M, Tomonobu H, Seiji S, Nobutake M, et al. *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase nonreceptor type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:8529-33.
8. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, Van der Burgt I, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1555-63.
9. Snell JA, Mallory SB. Ulerythema ophryogenes in Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1990;7:77-8.
10. Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillissen-Kaesbach G et al. spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2002;11:201-6.