

## Apuntes actualizados sobre la genética y la clínica del síndrome de Noonan

### Update on the genetics and clinical features of Noonan syndrome

### Atualização sobre a genética e características clínicas da síndrome de Noonan

Carlos Gustavo López Barrionuevo<sup>1\*</sup> , Juan Alberto Viteri Rodríguez<sup>1</sup> , Jessica Anabel Paca Curay<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [ua.carloglopezb@uniandes.edu.ec](mailto:ua.carloglopezb@uniandes.edu.ec)

Recibido: 23-01-2024 Aprobado: 29-06-2024 Publicado: 26-07-2024

## RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de Noonan es considerado como un trastorno de origen genético con herencia autosómica dominante, caracterizado por rasgos faciales característicos, baja estatura, defecto cardíaco y retraso en el desarrollo con afectación variable y cambiante con la edad, de múltiples órganos y también de sistemas. **Objetivo:** describir las características genéticas y clínicas del Síndrome de Noonan. **Método:** se realizó recopilación de datos de artículos científicos, metaanálisis, estudios de cohorte en pacientes con Síndrome de Noonan. La recopilación de información se efectuó en las bases de datos como: ELSEVIER, ClinicalKey, SciELO, Scopus, PubMed, Biblioteca virtual de la Salud. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda DeCS y Mesh para buscar los registros de ensayos y bases de datos: síndrome de Noonan, vía RAS-MAPK y rasopatías. **Desarrollo:** el mecanismo fisiopatológico subyacente implica la desregulación de la vía de señalización de la

proteína cinasa activada por mitógeno/Ras, un mediador esencial de los procesos de desarrollo y crecimiento en el entorno prenatal y posnatal. En el manejo de los pacientes se debe incluir evaluación cardiológica y genética, seguimiento del crecimiento y desarrollo psicomotor y una guía de problemas de alimentación. **Consideraciones finales:** el síndrome de Noonan es una entidad con una importante variabilidad clínica y genética, que requiere de una aproximación multidisciplinaria y un seguimiento regular. Las mutaciones más comunes son en los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS. Las características clínicas más relevantes se encuentran los rasgos faciales, retardo en el crecimiento pre y postnatal, defectos cardíacos congénitos y retraso en el desarrollo motor y habla.

**Palabras clave:** síndrome de Noonan; genética; signos clínicos



## ABSTRACT

**Introduction:** Noonan syndrome is considered a disorder of genetic origin with autosomal dominant inheritance, characterized by characteristic facial features, short stature, heart defect and developmental delay with variable and changing involvement with age, of multiple organs and also of systems. **Objective:** to describe the genetic and clinical characteristics of Noonan Syndrome. **Method:** data collection was carried out from scientific articles, meta-analysis, and cohort studies in patients with Noonan Syndrome. Information was collected in databases such as: ELSEVIER, ClinicalKey, SciELO, Scopus, PubMed, Virtual Health Library. The following DeCS and Mesh search terms were used to search trial registries and databases: Noonan syndrome, RAS-MAPK pathway, and rasopathies. **Development:** the underlying pathophysiological mechanism involves deregulation of the Ras/mitogen-activated protein kinase signaling pathway, an essential mediator of development and growth processes in the prenatal and postnatal environment. Patient management should include cardiological and genetic evaluation, monitoring of growth and psychomotor development, and a guide to feeding problems. **Final considerations:** Noonan syndrome is an entity with significant clinical and genetic variability, which requires a multidisciplinary approach and regular follow-up. The most common mutations are in the PTPN11, SOS1, RAF1 and KRAS genes. The most relevant clinical characteristics are facial features, delay in pre- and postnatal growth, congenital heart defects and delay in motor development and speech.

**Keywords:** Noonan syndrome; genetics; Clinical signs

## RESUMO

**Introdução:** a síndrome de Noonan é considerada um distúrbio de origem genética com herança autossômica dominante, caracterizada por traços faciais característicos, baixa estatura, defeito cardíaco e atraso no desenvolvimento com envolvimento variável e mutável com a idade, de múltiplos órgãos e também de sistemas. **Objetivo:** descrever as características genéticas e clínicas da Síndrome de Noonan. **Método:** a coleta de dados foi realizada a partir de artigos científicos, metanálises e estudos de coorte em pacientes com Síndrome de Noonan. As informações foram coletadas em bases de dados como: ELSEVIER, ClinicalKey, SciELO, Scopus, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde. Os seguintes termos de pesquisa DeCS e Mesh foram usados para pesquisar registros de ensaios e bases de dados: síndrome de Noonan, via RAS-MAPK e rasopatias. **Desenvolvimento:** o mecanismo fisiopatológico subjacente envolve a desregulação da via de sinalização da proteína quinase ativada por Ras/mitógeno, um mediador essencial dos processos de desenvolvimento e crescimento no ambiente pré-natal e pós-natal. O manejo do paciente deve incluir avaliação cardiológica e genética, monitoramento do crescimento e desenvolvimento psicomotor e um guia para problemas alimentares. **Considerações finais:** a síndrome de Noonan é uma entidade com significativa variabilidade clínica e genética, que requer abordagem multidisciplinar e acompanhamento regular. As mutações mais comuns estão nos genes PTPN11, SOS1, RAF1 e KRAS. As características clínicas mais relevantes são características faciais, atraso no crescimento pré e pós-natal, cardiopatias congênitas e atraso no desenvolvimento motor e na fala.

**Palavras-chave:** síndrome de Noonan; genética; sinais clínicos

### Cómo citar este artículo:

López Barrionuevo CG, Viteri Rodríguez JA, Paca Curay JA. Apuntes actualizados sobre la genética y la clínica del síndrome de Noonan. Rev Inf Cient [Internet]. 2024 [citado Fecha de acceso]; 103:e4569. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/4569>



## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno relativamente frecuente, con una incidencia que se estima entre uno por cada 1 000 a 2 500 recién nacidos vivos. En Ecuador se desconoce la prevalencia de dicha enfermedad, a pesar de que existen reportes en los años 2001, 2011 y 2020.<sup>(1)</sup>

Su mayor problemática se presenta típicamente en el período neonatal, con dificultades al alimentarse y a su vez presentar un retraso del crecimiento, otras dificultades a nivel del sistema linfático; el defecto cardíaco congénito más común es la estenosis de la válvula pulmonar con displasia valvular, y varios tipos de malformaciones cardíacas tales como: defectos del tabique interauricular, defectos del tabique interventricular, entre otros.<sup>(2)</sup>

Dentro del aspecto de actualidad se determina que un diagnóstico predeterminado de Noonan se establece con hallazgos sugestivos y una variante patogénica heterocigota en BRAF, KRAS, MAP2K1, MRAS, NRAS, PTPN11, RAF1, RASA2, RIT1, RRAS2, SOS1 o SOS2, o una variante heterocigota o patógena bialélica variantes en LZTR1 identificadas por pruebas genéticas moleculares.<sup>(3)</sup>

Los niños con SN o relacionados con Noonan que portan mutaciones en los componentes de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno Ras (MAPK) aguas abajo de SHP2 también tienen baja estatura, aunque con menos frecuencia en el caso de mutaciones en SOS1. Por lo tanto, además de la alteración de la señalización de GH, debe haber otros mecanismos relevantes que influyan en el crecimiento longitudinal en el SN. En un pequeño subgrupo de pacientes con SN y síndromes relacionados con Noonan, el riesgo de tumores aumenta. Esta susceptibilidad es relevante cuando se considera la terapia con GH.<sup>(4)</sup>

Las características genéticas y clínicas del SN son esenciales para el diagnóstico certero de esta enfermedad, y así establecer el tratamiento adecuado en cada uno de los casos, abordando sus necesidades específicas y mejorando su calidad de vida, además de aportar un pronóstico de la enfermedad. Por lo que el objetivo de la presente investigación es describir las características genéticas y clínicas del SN.

## DESARROLLO

Se realizó recopilación de datos de artículos científicos, metaanálisis, estudios de cohorte en pacientes con Síndrome de Noonan. La recopilación de información se efectuó en las bases de datos como: ELSEVIER, ClinicalKey, SciELO, Scopus, PubMed, Biblioteca virtual de la Salud. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda DeCS y Mesh para buscar los registros de ensayos y bases de datos: síndrome de Noonan, vía RAS-MAPK y rasopatías.

El SN es un trastorno genético que se caracteriza por presentar rasgos faciales distintivos, también puede causar problemas de crecimiento, anomalías cardíacas, dificultad en el aprendizaje entre otras complicaciones (ver Tabla 1). El gen PTPN11 (OMIM 176876) está constituido por 15 exones y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 12, (12q24.1). Codifica a SHP-2, una proteína



citoplasmática tirosina fosfatasa no-receptora, la cual es un componente crítico de la señal de traducción de diversos factores de crecimiento, hormonas y vías de señalización de citoquinas de control que intervienen en el proceso de desarrollo y hematopoyesis, así como de balance de energía y metabolismo.<sup>(5)</sup>

Se hereda en forma autosómica dominante y tiene una expresividad muy cambiante caracterizado por una afectación multisistémica con alta heterogeneidad y expresión clínica variable, distintivo en el período neonatal con dificultades para alimentarse y retraso del crecimiento.<sup>(5)</sup>

**Tabla 1** Características faciales síndrome de Noonan

Rasgos faciales	
- Frente alta y ancha	- Hipertelorismo
- Surco naso labial profundo	- Ptosis palpebral
- Micrognatia	- Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo
- Cabello rizado y cuello corto con pterigium colli.	- Orejas de implantación baja, gruesas y en rotación posterior.

**Fuente:** Tomado y modificado de Orphanet.

Cabe destacar que el método de preferencia utilizado en la actualidad es la clasificación de Van der Burgtel, el cual está basado en criterios mayores y menores para el diagnóstico del SN. El diagnóstico de SN será definitivo si cumple: Facies típicas + otro signo mayor o Facies típicas + 2 signos menores, Facies sugestivas + 2 signos mayor o Facies sugestiva + 3 signos menores.<sup>(6)</sup>

**Tabla 2:** Clasificación de Van der Burgt

Manifestación clínica	Criterios mayores	Criterios menores
Cara	Cara típica (hipertelorismo, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, epicantos, pabellones de implantación baja y rotada)	Cara sugestiva
Corazón	Estenosis de válvula pulmonar, miocardiopatía obstructiva.	Otras alteraciones cardíacas
Talla	Talla baja (debajo de percentil 3)	Talla por debajo del percentil 10
Tórax	<i>Pectum carinatum/ excavatum.</i>	Tórax ancho
Historia familiar	Pariente de primer grado con SN	Pariente en primer grado sugestivo de SN
Otros: criptorquidia, discapacidad intelectual, displasia linfática	Todos	Uno de ellos
<b>Diagnóstico clínico definitivo de este síndrome se da si el paciente cumple con 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores o 3 menores.</b>		

**Fuente:** Tomado de Navas A, Leggio, et al.

La señalización RAS-MAPK es esencial en el desarrollo y la tumorigénesis, al regular la proliferación, diferenciación, apoptosis, migración y metabolismo celular. Una mutación de la línea germinal de los genes RAS-MAPK conduce al origen de síndromes de Noonan.<sup>(7)</sup> RAS funciona como un interruptor molecular que estimula la activación secuencial de la cascada de las MAPK, tres niveles de kinasas (RAF, MEK y ERK) que tras una sucesión de fosforilaciones acaban produciendo su efecto mediante



modificación transcripcional. Cabe destacar que las proteínas RAS son pequeñas GTPasas unidas a nucleótidos de guanosa que funcionan como centros de señalización críticos dentro de la célula.<sup>(8)</sup>

Actualmente las rasopatías se han relacionado estrechamente con 8 genes pertenecientes a la vía de señalización RAS/MAPK en etiología: PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2 y CBL3. No existen características fenotípicas exclusivas de un genotipo específico, ya que probablemente factores genéticos y epigenéticos influyan tanto en la penetrancia como en la expresividad del síndrome. En el caso del SN, se han identificado siete genes causales y sus ubicaciones cromosómicas.<sup>(9)</sup>

**Tabla 3.** Alteraciones genéticas en síndrome de Noonan

Gen afectado	Localización cromosómica	Presentación porcentaje
PTPN 11	12q24.1	50 %
SOS 1	2p22.1	10 %
RAF1	3p25	3-17 %
KRAS	12p12.1	<5 %
NRAS	1p13.2	4 casos
MAP2K1 (MEK 1)	15q22	<2 %
BRAF	7q34	<2 %

**Fuente:** Tomado y modificado de: Heredia Ramírez CE, Barros F, Conde JB, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P, Arias MP. Rasopatías. *RevEspEndocrinolPediatr.* 2013: 68-86

Las mutaciones sin sentido en el gen SOS1 son consideradas la segunda causa más frecuente del SN y representan aproximadamente el 15 % de todos los casos. El gen SOS1 codifica la proteína del factor de intercambio de nucleótidos de guanina Ras (RasGEF), que es responsable de estimular la conversión de Ras de la forma inactiva unida a GDP a la forma activa unida a GTP. La mayoría de las mutaciones sin sentido de SOS1 interrumpen la autoinhibición de la actividad de RasGEF, lo que da como resultado una ganancia de la función SOS1, un aumento posterior en la forma activa de Ras y un aumento en la señalización de la vía Ras/MAPK.<sup>(10)</sup>

Dentro de la actualización en manifestaciones clínicas se encuentran principalmente rasgos cráneo faciales, en donde se destacan facies en forma de triángulo invertido (frente ancha que se estrecha hacia la barbilla), baja implantación de las orejas con rotación posterior y hélix engrosado (90%), fisuras palpebrales descendentes (95 %).<sup>(11)</sup>

También se han documentado que entre los signos más importantes consta alteraciones electrocardiográficas (50 %). Frecuentemente muestran complejos QRS anchos con un patrón predominantemente negativo en las derivaciones precordiales izquierdas y la desviación del eje izquierdo con ondas Q gigantes, incluso con estructuras cardiacas normales, las arritmias son atípicas.<sup>(12)</sup>

En manifestaciones de crecimiento y desarrollo, los niños con SN evolucionan un patrón de hipo crecimiento postnatal que se distingue por un crecimiento prepuberal en percentil 3, retraso de inicio puberal con escaso estirón y una talla adulta en torno a -2 desviaciones estándar. Cabe destacar que se ha determinado que un retraso puberal es común con una edad media al inicio de la pubertad de 13,4 años (10,8-16,4 años) en los niños y 13 años (10,9-15 años) en las niñas.<sup>(13)</sup>



Según el autor Taboada, la reciente detección de mutaciones en el gen de la proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 11 (PTPN11) en una parte fundamental de los individuos con SN, y la misma está direccionada más con el aspecto endocrino, ya que la tirosina fosfatasa SHP2 codificada por PTPN11 está implicado en la regulación a la baja de la señalización del receptor de la hormona del crecimiento (GH), pero los datos actuales muestran una tendencia en la disminución de los niveles del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF)-I y de la proteína de unión a IGF 3 (IGFBP-3) en los niños con SN que portan mutaciones en PTPN11.<sup>(14)</sup>

El investigador Siano contradice el postulado anterior, ya que en su investigación detectó talla baja en la mitad de los pacientes con SN, pero a su vez resalta sobre una alta prevalencia de autoinmunidad tiroidea, correlacionando que estos pacientes tenían un mayor riesgo de desarrollar trastornos autoinmunes. Sin embargo, la presencia de autoanticuerpos tiroideos se asoció a una función tiroidea normal, y se planteó la hipótesis de que estos anticuerpos pueden preceder a los síntomas clínicos de la enfermedad y podrían utilizarse con fines diagnósticos y pronósticos.<sup>(15)</sup>

Kent afirma que dentro de la utilización de la secuenciación del exoma completo se identifica una mutación de novo en el exón 7 del gen RAF1: c.776C >A (p.Ser259Tyr). Esta mutación afecta a un residuo de serina altamente conservado, un mediador principal de la inhibición de Raf-1 a través de la fosforilación.<sup>(16)</sup>

En correspondencia al asesoramiento genético, la autora Sana afirma que si bien muchas personas con NS autosómico dominante tienen una variante patogénica *de novo*, se reconoce un padre afectado en el 30 % - 75 % de las familias. El riesgo para los hermanos de un paciente SN autosómico dominante depende del estado genético de los padres: si uno de los padres está afectado, el riesgo es del 50 %; cuando los padres no están clínicamente afectados, el riesgo para los hermanos de un probando parece ser bajo (<1 %). Cada hijo de un individuo con SN autosómico dominante tiene un 50 % de posibilidades de heredar la variante patogénica.<sup>(17)</sup>

Pero Pierpont afirma que en los casos con una mutación *de novo*, es decir, aquellos en los que no hay antecedentes familiares conocidos, se ha encontrado universalmente que la variante patogénica es de origen paterno. Además, existe una relación con la edad paterna avanzada (> 40 años), junto con un importante sesgo en la proporción de sexos afectados, favoreciendo la transmisión a hijos varones, hallazgo que hasta el momento no ha sido explicado, pero que sugiere una mayor tasa de mutaciones puntuales en la espermatogénesis paterna.<sup>(18)</sup>

Según Carcavilla, cuando los hallazgos fenotípicos sugieren el diagnóstico de SN, los enfoques de pruebas moleculares incluyen el uso de muestras de ácido desoxirribonucleico (ADN) obtenidas de linfocitos de sangre periférica para detectar mutaciones mediante secuenciación por Sanger usando un secuenciador capilar automatizado.<sup>(19)</sup>

En este ámbito, dentro de un estudio experimental realizado por Chinton, se analizaron los exones 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 13 del gen PTPN11, los exones 6 y 10 del gen SOS1, los exones 7, 14 y 17 del gen RAF1, los exones 6, 12 y 15 del gen BRAF y el exón 2 del gen HRAS. La secuenciación se realizó por etapas, en orden de relevancia, de acuerdo con la frecuencia de mutaciones descritas en los principales exones de cada gen.<sup>(6,9,13,14,20)</sup> como conclusión en este estudio, se determinó la prevalencia de las mutaciones en los genes PTPN11 (58 %), SOS1 (10 %) y RAF1 (5 %).<sup>(20)</sup>



Una nueva idea terapéutica se plasmó en la Revista Pediátrica de Medicina: el tratamiento con hormona de crecimiento, el cual fue aprobado por la *Food and Drug Administration* norteamericana en 2007, y recientemente ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, pero según Gallan la interpretación de la respuesta al tratamiento con GH en el SN tiene algunas limitaciones. El retraso de la edad ósea y de la pubertad habitual en estos pacientes permite observar una recuperación de crecimiento tardía que debe ser tenida en cuenta.<sup>(21)</sup>

Según Binder, la talla genética puede ser de ayuda a la hora de evaluar la respuesta al crecimiento, pero según el postulado de Zitelli, este tiene una utilidad limitada en los casos familiares en los que el potencial de talla del progenitor afecto se encuentra desvirtuado. Como se describió anteriormente, la historia natural del SN incluye un crecimiento prolongado en el tiempo, a veces hasta más allá de los 20 años, y disponemos de datos escasos sobre talla final en pacientes no tratados. Por otra parte, si existen pocas evidencias del impacto de la talla baja en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con hipocrecimiento no sindrómico, nuestro conocimiento en los síndromes en general, y en el SN en particular, es pobre, por no decir nulo.<sup>(21)</sup>

En síntesis, los datos disponibles en la literatura médica hacen razonable atender las siguientes recomendaciones: independientemente de las condiciones asociadas a la indicación una vez esta se apruebe, el tratamiento con rhGH en pacientes con SN debería ser considerado de manera individual. Deberá tenerse en cuenta la talla, la edad (preferible un inicio precoz para maximizar la ganancia de talla prepuberal), patología asociada (la miocardiopatía hipertrófica no es una contraindicación, pero requiere seguimiento cardiológico estrecho, la escoliosis requerirá seguimiento cercano porque podría empeorar durante el tratamiento, la nutrición debe ser abordada y las deficiencias calóricas resueltas antes de iniciar un tratamiento, si hay datos clínicos de déficit de hormona de crecimiento puede estar indicado estudiar el eje somato tropo) y el genotipo (la indicación en pacientes con variantes de alto riesgo oncogénico debe ser evaluada con especial cuidado y de iniciarse es recomendable un seguimiento estrecho).<sup>(22)</sup>

La dosis inicial recomendada es de 33 g/kg/d (si la respuesta no es apropiada podrá incrementarse hasta un máximo de 66 g/kg/d), con especial atención a niveles de IGF1, metabolismo hidrocarbonado y posibilidad de otros efectos adversos. Si la respuesta no es apropiada tras 1 - 2 años de tratamiento a pesar de dosis elevadas, considerar suspenderlo, dado que la respuesta máxima debe ocurrir en los primeros años de tratamiento. Los pacientes con diagnóstico clínico confirmado con estudio genético negativo deberían ser candidatos a recibir tratamiento, aunque en esos casos sería deseable disponer de la evaluación por parte de un genetista clínico con experiencia en rasopatías y mantener una actitud crítica a lo largo del seguimiento.<sup>(23)</sup>

## CONSIDERACIONES FINALES

El síndrome de Noonan es una entidad con una importante variabilidad clínica y genética, que requiere de una aproximación multidisciplinar y un seguimiento regular. Las mutaciones más comunes son en los genes PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS. Entre las características clínicas más relevantes se encuentran los rasgos fáciles, retardo en el crecimiento pre y postnatal, defectos cardiacos congénitos y retraso en



el desarrollo motor y habla. Comprender las características genéticas y clínicas es fundamental para el diagnóstico preciso, tratamiento efectivo y la predicción del curso de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dorronsoro M, Bertino M, Suarez JM, Hermosa GM, Vivante SJ, Aldecoa JP. Ectropión congénito en síndrome de Noonan. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. [Internet]. 2024 [citado 15 Nov 2023]. 99(4): 169-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2023.12.008>
2. Zitelli BJ, Zitelli Y Davis. Atlas de Diagnóstico Físico En Pediatría. 8ª ed. ELSEVIER; 2023. Disponible en: <https://libreriamedica.es/inicio/15150-zitelli-y-davis-atlas-de-diagnostico-fisicco-en-pediatria-incluye-version-digital-en-ingles-9788413824086.html>
3. López-González V. Caracterización clínica y molecular de un grupo de pacientes españoles y alemanes con RASopatías [Tesis doctoral]. Universidad de Murcia; 2020 [citado 15 Nov 2023]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/95703>
4. Solís-Trujeque MV, Cruz-Anleu ID. Síndrome de Noonan asociado a subclavia aberrante y secuestro pulmonar. Neumología y cirugía de tórax [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]. 80(1):51-5. DOI: <https://doi.org/10.35366/99455>
5. Chen CP. Prenatal Diagnosis of Euploid Increased Nuchal Translucency on Fetal Ultrasound (I): Noonan Syndrome: Prenatal Diagnosis and Genetic Testing. J Med Ultrasound. [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]. 30(4):257-260. DOI: <https://doi.org/10.4103%2Fjmu.jmu.78.22>
6. Díaz-Quiquia VE, Heredia P, Diaz-Reyes N, Alarcon-Ruiz Christopher A. Características clínicas y genéticas de un paciente con síndrome de Noonan y una mutación de novo en el gen MAP2K1: Reporte de caso. Rev Cuerpo Med HNAAA [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 15(3): 450-455. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1347>
7. Liao J, Mehta L. Molecular Genetics of Noonan Syndrome and RASopathies. Pediatr Endocrinol Rev [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 16(2): 435-446. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115195/>
8. Nájera A, Granda D, Arteaga M, Freites M, Alvear M. Noonan syndrome associated with a mutation of the sos1 gene, case report. Ecuadorian J Pediatr [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]; 22(3): 435-446. DOI: <https://doi.org/10.52011/93>
9. Rauen KA. The RASopathies. AnnuRevGenomics Hum Genet. [Internet]. 2013 [citado 15 Nov 2023]; 13: 355-69. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153523>
10. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS. Germline gain of function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. Nat Genet [Internet]. 2007 [citado 15 Nov 2023]; 39(1):70-4. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1926>
11. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. Endocr Rev [Internet]. 2018 [citado 15 Nov 2023]; 39(5):676-700. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2017-00232>



12. Vos E, et al. The added value of the electrocardiogram in Noonan syndrome. *Cardiology in the Young* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 32(6):1-8 DOI: <https://doi.org/10.1017/S1047951121003310>
13. Li X, Wang X, Wang J, Fu L, Luo X, Fu J, Shen Y. Clinical practice guidelines for Noonan syndrome. Writing Group For Practice Guidelines For Diagnosis And Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical Association [Internet]. 2020 [citado 15 Nov 2023]; 37(3):324-328. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32128752/>
14. Taboada Lugo N. Avances en el conocimiento de las bases moleculares y celulares de las cardiopatías congénitas. Parte 1 de 2: Morfogénesis cardíaca. *CorSalud* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 11(3): 233-240. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/350>
15. Siano MA, et al. Endocrine system involvement in patients with RASopathies: A case series. *Front Endocrinol (Lausanne)*. [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 18(13):1030398. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1030398>
16. Kent Oliver A, et al. Haploinsufficiency of RREB1 causes a Noonan-like RASopathy via epigenetic reprogramming of RAS-MAPK pathway genes. *Nature communications* [Internet]. 2020 [citado 15 Nov 2023]; 11:14673. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18483-9>
17. Jaouadi H, Chehida AB, Kraoua L, Etchevers HC, Argiro L, Kasdallah N, Blibech S, et al. A severe clinical phenotype of Noonan syndrome with neonatal hypertrophic cardiomyopathy in the second case world wide with RAF1 S259Y neomutation. *Genet Res.* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 29;101:e6. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0016672319000041>
18. Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* [Internet]. 2009 [citado 15 Nov 2023]; 8(3):275-82. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2008.00469.x>
19. Carcavilla, Atilano, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *AnPediatr(Barc)*[Internet]. 2020 [citado 15 Nov 2023]; 93(1):61.e1--61.e14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.330>
20. Chinton J, Huckstadt V, Moresco A, Gravina LP, Obregon MG. Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina. *Arch argent pediatr* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 117(5): 330-337. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.330>
21. Gerhard B. Noonan syndrome, the Ras-MAPK signalling pathway and short stature. *Hormone research* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 71 (2):64-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407499/>
22. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* [Internet]. 2007 [citado 15 Nov 2023]; 39(1):70-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1926>
23. Malaquias AC, Noronha RM, Souza TTO, Homma TK, Funari MFA, Yamamoto GL, et al. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Patients with PTPN11 Mutations Related to Noonan Syndrome.



Horm Res Paediatr. [Internet]. 2007 [citado 15 Nov 2023]; 91(4):252-261. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1159/000500264>

**Declaración de conflictos de intereses:**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

**Financiación:**

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

