

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



RASopatías

Dr. Diego León Torres

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Octubre 2022.-

Introducción

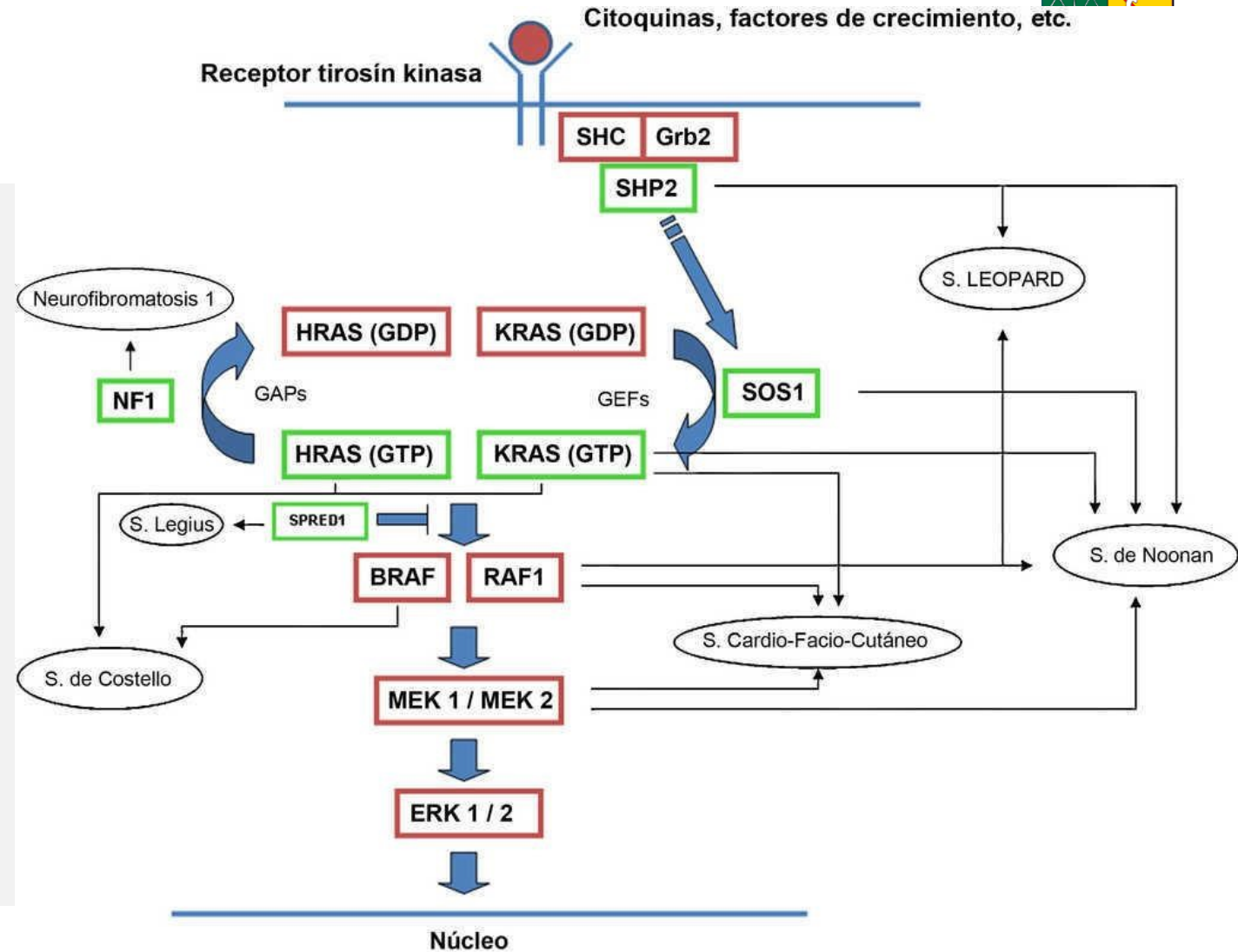


- Grupo de trastornos genéticos causados por mutaciones en genes que codifican componentes o moduladores de la vía RAS/MAPK
- Condición genética que ocurre en 1:1000 a 1:2500 RN
- Comparten características clínicas comunes:
 - Anomalías craneofaciales, cardiovasculares, linfáticas, trastornos del desarrollo neurológico, del crecimiento y predisposición al cáncer

Vía RAS/MAPK



- La vía RAS/MAPK es una cascada de transducción de señales que es esencial para el desarrollo normal, así como para procesos celulares como la proliferación, la supervivencia, la diferenciación y el metabolismo.
- Conocida por su rol en la oncogénesis y la progresión tumoral



Actas Dermosifiliogr. 2011;102:402-16

Yoko Aoki et al 2016. Recent advances in RASopathies

Katherine A et al 2014 The RASopathies

William E. Tidyman et al 2010 The RASopathies: Developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation

RASopatías

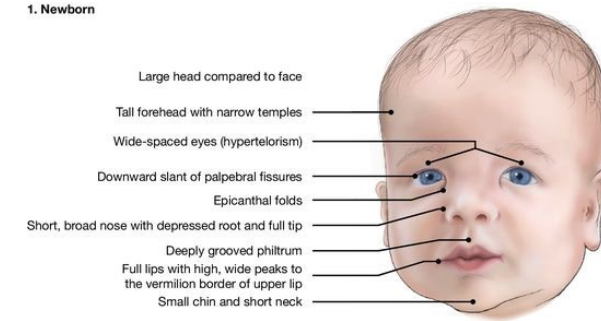


- Síndrome de Noonan (SN)
- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- Síndrome de Noonan con múltiples lentigos (Sd Leopard)
- Síndrome cardio-Facio-cutáneo (CFC)
- Síndrome de Costello (CS)
- síndrome de Legius (LS)
- Síndrome de malformación arteriovenosa por malformación capilar (CM-AVM)

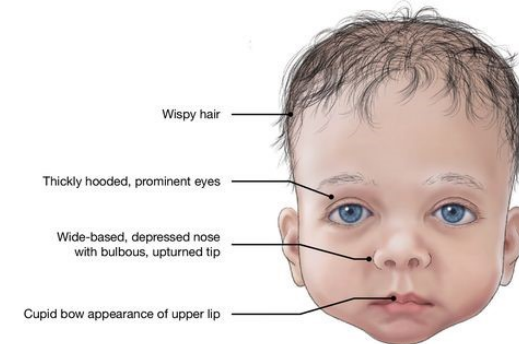
Síndrome de Noonan

- Trastorno autosómico dominante
- Incidencia 1/1000- 1/2500
- Causado por mutaciones en 4 genes:
PTPN11, *KRAS*, *SOS1* y *RAF1*
 - 50% mutación en *PTPN11*
 - 20% sin mutación identificable

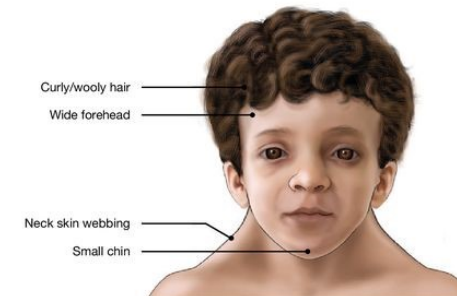
1. Newborn



2. Infant



3. Child



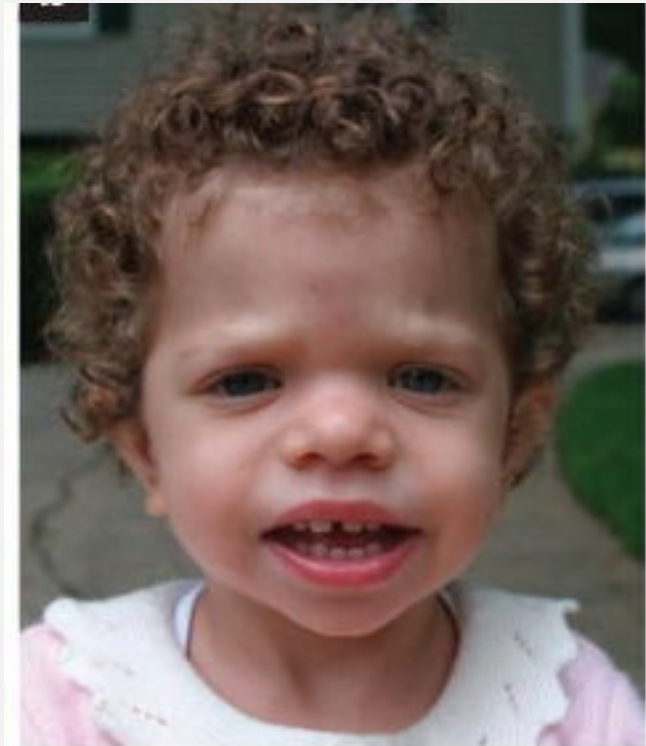
4. Adolescent/adult



Clínica



- los hallazgos mas característicos son:
 - Cráneo-facial:
 - Hipertelorismo(70%)
 - Implantación baja oídos (>80%)
 - Implantación baja cabello
 - Crecimiento:
 - Estatura baja (>70%)
 - Cardíaco:
 - Estenosis pulmonar (50%)



Hallazgos prenatales



- Alteración desarrollo sistema linfático:
 - Aumento TN
 - Higroma quístico
 - Ascitis
 - Hidrops
- Renales:
 - Hidronefrosis
- Cardiovasculares:
 - MCH (20%) y Estenosis pulmonar
- Otras:
 - PHA
 - Acortamiento leve de extremidades
 - Macrosomía



Yoko Aoki et al 2016. Recent advances in RASopathies

Katherine A et al 2014 The RASopathies

Katie E Hebron et al 2022. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics

Diagnóstico



- Test Genéticos
 - Panel “Síndrome Noonan” o “RASopatía”
- Screening Pre natal => TD 17%
 - TN aumentada
 - Higroma quístico
 - Hidrops
 - PHA
 - Anomalías renales
 - Estenosis pulmonar

18% fetos con algún hallazgo + cariotipo normal tienen alguna mutación

TABLE I. Diagnostic Criteria for NS*

Feature	A = major	B = minor
1 Facial	Typical face	Suggestive face
2 Cardiac	Pulmonary valve stenosis and/or typical ECG	Other defect
3 Height	<3rd centile	<10th centile
4 Chest wall	Pectus carinatus/excavatum	Broad thorax
5 Family history	First degree relative definite NS	First degree relative suggests NS
6 Other	All 3 (males): mental retardation, cryptorchidism, lymphatic dysplasia	One of mental retardation, cryptorchidism, lymphatic dysplasia

* Definite NS: 1A plus one of 2A-6A or two of 2B-6B; 1B plus two of 2A-6A or three of 2B-6B.

Van Der Burgt, I et al(1994). *Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. American Journal of Medical Genetics, 53(2), 187–191.*

Katherine A et al 2014 The RASopathies



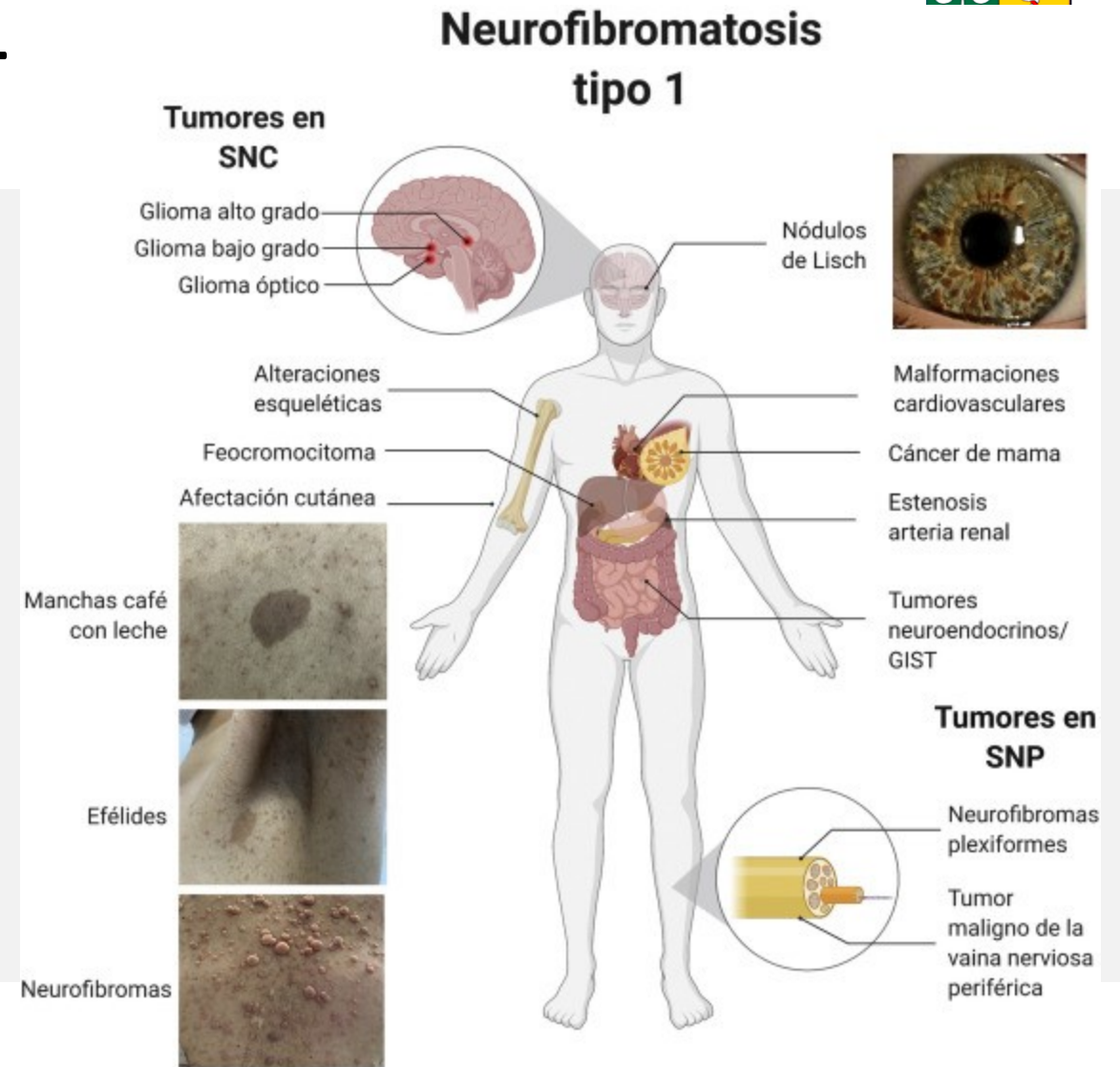
Neurofibromatosis tipo 1

- Trastorno autosómico dominante
- 1 de cada 3000 RN
- Causada por mutaciones en el gen *NF1*
- Alto riesgo de desarrollar tumores malignos.

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de la Neurofibromatosis tipo 1

- Seis o más manchas café con leche mayores de 5 mm en pacientes prepuberales y mayores de 15 mm en pacientes postpuberales
- Dos o más neurofibromas de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme
- Signo de Crowe (efélides axilares o inguinales)
- Glioma de nervio óptico
- Dos o más nódulos de Lisch (hamartomas de iris)
- Lesiones óseas típicas (displasia del esfenoides, displasia o adelgazamiento cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis)
- Antecedentes de neurofibromatosis tipo I en padres o hermanos

Si 2 o más de estos criterios son encontrados en un individuo se realiza el diagnóstico de NF1.



Síndrome de Noonan con múltiples lentigos (Sd Leopard)



- Trastorno autosómico dominante raro con fenotipo similar al SN.
- Se caracteriza por:
múltiples **Lentigos**, **Alteración en ECG**, **hipertelorismo Ocular**, **estenosis de Pulmonar**, **genitales Anormales**, **Retraso en el crecimiento** y **Sordera**
(acrónimo LEOPARD).
- Causado por mutaciones en genes **PTPN11** y **RAF1**



Síndrome cardio-Facio-cutáneo (CFC)



- Trastorno autosómico dominante raro, la mayoría se presenta por mutaciones de novo.
- Causado por mutaciones en 4 genes: *BRAF*, *MAP2K1* (*MEK1*) y *MAP2K2* (*MEK2*) y *KRAS*.
- Las principales características incluyen dismorfología craneofacial, cardiopatía congénita (estenosis pulmonar), anomalías dermatológicas, retraso del crecimiento y discapacidad intelectual



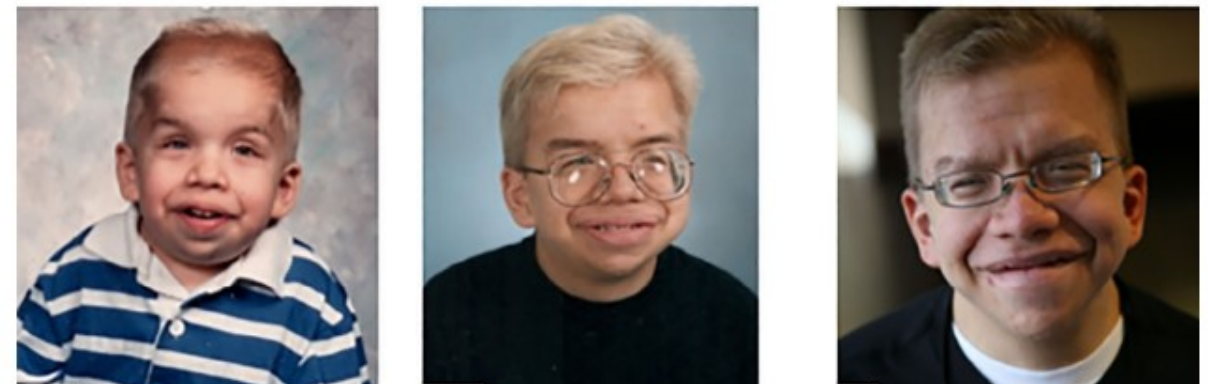
Pierpont, M. E. M et al. (2014). Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *PEDIATRICS*, 134(4), e1149–e1162. doi:10.1542/peds.2013-3189

Katie E Hebron et al 2022. The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics

Síndrome de Costello (CS)



- Síndrome genético que tiene muchas características superpuestas con otros síndromes.
- Causado por mutaciones en el gen *HRAS*
- Presentan rasgos craneofaciales dismórficos, alteración en el crecimiento, especialmente durante período neonatal; anomalías cardíacas, musculoesqueléticas, ectodérmicas, hipotonía y retraso neurocognitivo variable
- Alto riesgo de desarrollar neoplasias, tanto benignas como malignas.



Gripp, K. et al (2019). Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines. *American Journal of Medical Genetics Part A*.

Katie E Hebron et al 2022. *The RASopathies: from pathogenetics to therapeutics*

Síndrome de Legius (LS)



- Trastorno autosómico dominante
- Causado por mutaciones en el gen *SPRED1*
- Comparte muchas características fenotípicas con NF1, como máculas color café con leche, pecas axilares, deterioro neurocognitivo leve y macrocefalia. Pero no se asocia a los neurofibromas, los nódulos de Lisch del iris y los tumores del sistema nervioso central

Síndrome de malformación arteriovenosa por malformación capilar (CM-AVM)



- Trastorno autosómico dominante caracterizado por malformaciones A-V multifocales
- Causado por mutación en el gen *RASA1*
- Se asocia a malformaciones cardiovasculares como tetralogía de Fallot, defectos del tabique y anomalías de las válvulas



Table 1. Clinical Features and Genetics of RASopathies

Disease	Epidemiology	Major Symptoms	Disease Gene
Noonan syndrome (NS) MIM #163950	1/2000	Dysmorphism	<i>PTPN11</i> (50%), <i>SOS1</i> (10%), <i>RAF1</i> (10%), <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>SHOC2</i> , <i>CBL</i> , <i>BRAF</i> , <i>SOS2</i> , <i>RIT</i> , <i>RRAS</i> , <i>RASA2</i> , <i>SPRY1</i> , <i>LZTR1</i> , <i>MAP3K8</i> , <i>MYST4</i> , <i>A2ML1</i>
	Autosomal dominant	Congenital cardiac defects (PVS 60% , HCM 20%)	Unknown: 20%–30%
	<i>de novo</i> (60%) or familial	Skeletal abnormalities, short stature, low BMI Delayed puberty, hypogonadism, cryptorchidism Developmental delay/learning disability Bleeding defects (easy bruising) Cancer risk, JMML	
Noonan syndrome with multiple lentigines (NS-ML, formerly LEOPARD syndrome) MIM #151100	1/100,000	Dysmorphism	<i>PTPN11</i> (90%), <i>RAF1</i> (5%), <i>BRAF</i>
	Autosomal dominant	HCM 80% Moderate short stature (50%) Skeletal abnormalities Mild intellectual disability (30%) Multiple lentigines Deafness (20%)	Unknown: 5%



Costello syndrome (CS) MIM #218040	1/400,000	Coarse facial features	HRAS
	Autosomal dominant	Congenital cardiac defects (HCM, arrhythmia)	
		Failure to thrive, short stature	
		Cutaneous defects (deep palmar and plantar creases)	
		Papillomas	
		Mental retardation	
		Malignant risk (15%)	
Cranio-facio-cutaneous syndrome (CFCS)	1/200,000	Dysmorphism	BRAF (60%), MEK1 (10%), MEK2 (10%), KRAS
Type 1 neurofibromatosis (NF1), also named von Recklinghausen disease, MIM#162200	1/3000	Rarer congenital cardiopathies	NF1 (>90%)
	Autosomal dominant	Multiple café au lait spots and freckling	
	Familial or <i>de novo</i>	Neurofibromas/benign tumors	
		Iris Lisch nodules	
		Mild learning disabilities	
Legius syndrome (LS), MIM#611431	≈200 reported cases	Multiple café au lait spots without neurofibromas	SPRED1 (>90%)
	Autosomal dominant	Mild learning disabilities	



When to test fetuses for RASopathies? Proposition from a systematic analysis of 352 multicenter cases and a postnatal cohort

Alexandra Scott ¹, Niccolò Di Giosaffatte ², Valentina Pinna ², Paola Daniele ², Sara Corno ³,
Valentina D'Ambrosio ³, Elena Andreucci ⁴, Annabella Marozza ⁵, Fabio Sirchia ⁶, Giada Tortora ⁷,
Daniela Mangiameli ⁸, Chiara Di Marco ⁹, Maria Romagnoli ¹⁰, Ilaria Donati ¹¹, Andrea Zonta ¹²,
Enrico Grosso ¹², Valeria Giorgia Naretto ¹², Gioia Mastromoro ¹³, Paolo Versacci ¹⁴,
Francesca Pantaleoni ¹⁵, Francesca Clementina Radio ¹⁵, Tommaso Mazza ¹⁶, Giuseppe Damante ¹⁷,
Laura Papi ⁵, Teresa Mattina ⁸, Antonella Giancotti ³, Antonio Pizzuti ¹³, Anne-Marie Laberge ¹⁸,
Marco Tartaglia ¹⁹, Marie-Ange Delrue ¹⁸, Alessandro De Luca ²⁰

Affiliations + expand

PMID: 33568805 DOI: 10.1038/s41436-020-01093-7

- Establecer qué hallazgos ecográficos son los más sugerentes de RASopatías para definir las indicaciones prenatales para pruebas de RASopatía.
- Estudio Multicentrico. 352 casos enviados para pruebas de RASopatias entre 2012 y 2019.

Table 2. Diagnostic yield of prenatal ultrasound findings for RASopathies.



Prenatal findings	Diagnostic yield based on indications for testing <i>n</i> = 352 (50 positive cases)	<i>p</i> value ^a	Diagnostic yield based on prenatal US findings <i>n</i> = 312 (47 positive cases)	<i>p</i> value ^a		
Overall diagnostic yield	14% (50/352)	-	15% (47/312)	-		
Increased NT	11% (28/257)	0.4	13% (29/230)	0.6		
NT > 3 < 3.5	0% (0/19)		0% (0/21)			
NT ≥ 3.5	9% (15/173)	0.02	12% (17/144)	0.1		
NT > 6	20% (13/65)		20% (12/60)			
Alone	1% (1/90)	0.0001	0% (0/49)	NA		
In association ^b	16% (27/167)		16% (29/181)			
Increased NT without CH	4% (5/112)	0.04	8% (7/86)	0.09		
Cystic hygroma	15% (29/188)	0.7	16% (30/182)	0.9		
1st trimester CH	NA	NA	7% (4/58)	0.03		
Persistent ^c CH	NA		NA	NA	26% (9/34)	0.1
Isolated ^d	8% (10/120)		35% (17/48)	0.0001	33% (20/60)	0.0003
In association ^b	28% (19/68)		1st trimester hydrops	NA	14% (2/14)	0.1
CH without ↑ NT	23% (9/39)		Persistent ^c hydrops	NA	39% (18/46)	
CH with ↑ NT	13% (20/149)		Thoracic effusions or ascites	30% (12/40)	41% (22/54)	<0.0001
NT > 3 < 3.5	NA		Congenital heart disease	23% (12/53)	25% (18/71)	0.03
NT ≥ 3.5	NA		Cardiac defect	23% (11/48)	23% (15/64)	<0.0001
NT > 6	NA		HCM	60% (6/10)	69% (9/13)	
			Combined HCM + CD	100% (5/5)	100% (6/6)	
			Other associated findings ^{b,f}			
			Polyhydramnios	50% (8/16)	39% (14/36)	<0.0001
			Renal anomaly	29% (4/14)	30% (14/46)	0.01
			Macrosomia	57% (4/7)	50% (6/12)	NA
			Mild ventriculomegaly	-	54% (7/13)	NA
			Short long bones	-	41% (7/17)	NA
			General findings			
			Only one US finding	9% (13/142)	3% (2/61)	0.03
			Two or more US findings ^g	18% (37/210)	18% (45/251)	

- Los hallazgos ecográficos con mayor rendimiento diagnóstico para las RASopatías en orden decreciente:
 - MCH con o sin defecto cardíaco;
 - Derrame pleural/ascitis
 - Hidrops fetal
 - Higroma quístico + otro hallazgo ecográfico
 - Higroma quístico persistente.
 - Pligüe nucal + otro hallazgo ecografico

Sospechar RASopatías cuando estos hallazgos prenatales están presentes solos o en asociación

Ofrecer prueba prenatal de RASopatía
ante cualquier hallazgo ecográfico prenatal
(Higroma quístico,, hidrops, derrame o
Cardiopatía (displasia valvular y/o MCH)

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



RASopatías

Dr. Diego León Torres

Programa Especialización Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Octubre 2022.-