



RASopatías

Las RASopatías son un conjunto de síndromes clínicos causados por mutaciones en los genes reguladores de la vía de RAS/MAP Kinasa. Dentro de este grupo se encuentra el síndrome de Noonan ([MIM ID# 163950](#)), el síndrome de Noonan con múltiples lentigos, también conocido como LEOPARD (NSML) ([MIM ID# 151100](#)), el síndrome de Costello ([MIM ID# 218040](#)), el síndrome cardiofaciocutáneo (MIM ID# [155150](#)), el síndrome de malformación capilar - malformación arteriovenosa (CM-AVM) ([MIM ID# 608354](#)), la Neurofibromatosis tipo 1 ([MIM ID# 162200](#)) y el síndrome de Legius ([MIM ID# 611431](#)) ([ver información NF1](#)). Cada condición presenta un fenotipo particular, pero debido a que todas ellas se deben a una desregulación de la misma vía, muchos de estos síndromes presentan cierto solapamiento clínico, especialmente durante la infancia. Este solapamiento clínico incluye dismorfología facial característica; alteraciones cardiovasculares, cutáneas, musculoesqueléticas y oculares; problemas neurocognitivos; hipotonía y un riesgo ligeramente elevado de desarrollar tumores.

Las RASopatías afectan por igual a ambos sexos, diferentes grupos étnicos, y su prevalencia depende de cada condición, siendo Noonan la más común (1 de cada 2000 nacimientos), mientras que Costello (1 de 300,000 nacimientos), CM-AVM y el síndrome de CFC son menos prevalentes (1 de cada 810,000 nacimientos).

Todas ellas son enfermedades hereditarias autosómicas dominantes: una única mutación en alguno de los genes de la vía de RAS/MAPK ya es causante de la enfermedad. El síndrome de Legius, el CM-AVM y la neurofibromatosis tipo 1 se deben a mutaciones que causan la pérdida de función en los genes SPRED1, RASA1 y NF1, respectivamente, mientras que el resto de síndromes están causados por mutaciones activadoras en los siguientes genes: Noonan: *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *BRAF*, *MAP2K1*, *CBL*, *RRAS*, *RIT1* y *SOS2*; NSML: *PTPN11* y *RAF1*; Costello: *HRAS* y CFC presenta mutaciones en *SOS1*, *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* y *MAP2K2*. Recientemente se han descrito pacientes con alteraciones en los genes *RASA2*, *A2ML1*, *PPPC1B* y *LZTR1*.

- Rauen K. The RASopathies. *Ann Rev. Gen Hum Genet* 2013, vol 14: 355-69

Metodología

A partir de la muestra de sangre o de ADN constitucional del paciente, se analizarán los 19 genes relacionados con las RASopatías (PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, HRAS, SHOC2, BRAF, MAP2K1, MAP2K2, CBL, RRAS, RIT1, SOS2, LZTR1, RASA2, A2ML1, NF1 y SPRED1) mediante el panel de diseño propio I2HCP y secuenciación en un MiSeq v3 2x300 ([Castellanos 2017](#) i [Feliubadaló 2017](#)). El análisis de las variantes se realizará mediante un pipeline bioinformático propio para detectar variantes puntuales y deleciones/duplicaciones parciales o totales de los genes analizados. Tanto las variantes puntuales como las alteraciones en el número de copias de los genes analizados se validarán mediante una técnica alternativa (secuenciación Sanger, validación a nivel de RNA si se requiere, o MLPA de los genes *NF1* y/o *SPRED1*).

Tiempo para la realización de los estudios

- Completo a partir de sangre o ADN constitucional: 2-3 meses (dependiendo de la necesidad de realizar MLPAs).
- Directo: 1 mes.

En caso de necesitar algún estudio urgente o prenatal, se recomienda contactar con el laboratorio para gestionar el caso.