

Título: Reporte de casos de Deficiencia de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Noonan y síndrome de Neurofibromatosis-Noonan asociadas a nuevas variantes de los genes LZTR1 y NF1

Autor principal: Oswaldo Núñez Almache <sup>a,b,c</sup>

Filiaciones institucionales

- a. Instituto Nacional de Salud del Niño, Breña, Lima.
- b. Médico especialista en endocrinología pediátrica
- c. Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima.

Lima, Perú, 2024

Finalidad Científica: publicación nacional/internacional

### Resumen:

En nuestro medio el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH) no está aprobada para el Síndrome de Noonan (SN) pero sí para la Deficiencia de Hormona de Crecimiento (DHC). Se han descrito variantes patogénicas en el gen LZTR1 en SN y del gen NF1 en el Síndrome de Neurofibromatosis-Noonan (NFSN) asociadas a DHC. Tanto el SN como el síndrome NFSN son RASopatías que comparten características clínicas de SN, por lo que demostrar su asociación con DHC hace posible su manejo con rhGH. Presentamos el caso de un niño de 8 años con SN portador de la variante LZTR1 c.742G>A. p.Gly248Arg asociado a DHC y; otro caso de un adolescente de 16 años con síndrome NFSN portador de la variante NF1 c.5425C>T. p.Arg1809cys tratado con rhGH desde los 11 años. Debe investigarse la asociación de DHC en el SN y otras RASopatías, requiriéndose de estudios genéticos para mayor precisión genotipo-fenotipo al decidir tratamiento con rhGH.

Palabras Clave: Deficiencia de Hormona de Crecimiento, Síndrome de Noonan, Síndrome Neurofibromatosis-Noonan, Tratamiento con rhGH.

### Introducción:

El SN es un trastorno genético multisistémico con una prevalencia de 1 en 1000–2500 nacidos vivos<sup>1</sup>; caracterizado por rasgos faciales distintivos, retardo del crecimiento posnatal y defectos cardiovasculares; pudiendo coexistir criptorquidia, retardo puberal, trastornos hemorrágicos, anomalías torácicas, grados variables de retraso neurocognitivo y predisposición a trastornos mieloproliferativos. El diagnóstico suele ser clínico, pero se han logrado demostrar alteraciones en más de 20 genes que codifican proteínas implicadas en la vía RAS-MAP-Kinasa (por lo que se considera una RASopatía); con predominio de herencia autosómica dominante<sup>2</sup>.

Otra RASopatía es el síndrome de neurofibromatosis-Noonan (NFSN) (MIM #601321), una rara enfermedad hereditaria autosómica dominante, en la que los pacientes presentan manifestaciones clínicas tanto del SN como de neurofibromatosis tipo 1 (NF1)(manchas café con leche, nódulos de Lisch en el iris, pecas axilares e inguinales, glioma del nervio óptico y múltiples neurofibromas) (MIM #162200)]<sup>3</sup>.

En los últimos años, dentro de estas RASopatías se han identificado variantes autosómicas dominantes y recesivas en el gen LZTR1 asociadas con un fenotipo facial característico del SN; sin embargo, la talla, las anomalías del corazón y el desarrollo neurocognitivo muestran gran variabilidad<sup>4</sup>; mientras que, de otro lado, mutaciones en el gen NF1 (responsable del síndrome NFSN) se ha asociado a expresiones clínicas en un amplio espectro desde NF1 clásica hasta SN<sup>5</sup>.