

RECYT

Year 26 / Nº 40 Supplement Nº 1 / 2024 / 13–14

# Rasopathies: Experience in the Genetics Department of Garrahan Hospital

## Rasopatías: Experiencia en el Servicio de Genética del Hospital Garrahan

Victoria, Huckstadt<sup>1,\*</sup>

1- Servicio de Genética del Hospital de Pediatría Juan Pablo. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

\* E-mail: vickyhuckstadt@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

### Abstract

Rasopathies are phenotypically overlapping syndromes caused by variants in genes of the RAS-MAPK pathway. They include Noonan Syndrome (NS), Cardiofaciocutaneous Syndrome (CFCS), Costello Syndrome (CS), Noonan Syndrome with Multiple Lentigines (NSML), Noonan Syndrome with Anagen Hair (NSAH), among others. They exhibit autosomal dominant inheritance (mostly) and autosomal recessive inheritance (NS with variants in *LZTR1* and *SPRED2*). NS (MIM 163950) is the most common (incidence 1:1000-1:2500 live births). 30-75% of cases are familial. The main features include facial dysmorphism, short stature, congenital heart disease (pulmonary stenosis, hypertrophic cardiomyopathy), short neck, intellectual disability (ID), hearing loss, lymphatic dysplasia, coagulation disorders, cryptorchidism, and an increased risk of cancer. The phenotype is often variable and changes over the lifespan. Clinical diagnostic criteria exist for NS (3). It is caused by variants in *PTPN11* (50%), *SOS1* (10-15%), *RAF1* (5-15%), *RIT1* (4-9%), *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *MEK1*, *CBL*. The rest of the rasopathies share similar phenotypic characteristics with NS and other unique features, for example: NSML (MIM 151100), formerly known as LEOPARD, presents multiple lentigines on the skin that appear during life, electrocardiographic anomalies, and hearing loss. Causal genes include *PTPN11* (90%), *RAF1*, *BRAF*. *CFCS* (MIM 115150) have greater ectodermal, musculoskeletal, and metabolic involvement. Causal genes include *BRAF* (75%), *MEK1/MEK2*, *KRAS*. *CS* (MIM 218040) presents more severe ID, feeding difficulties in neonates, and deep palmar and plantar creases. Causal gene: *HRAS* (80%). The distinctive feature of *NSAH* (MIM 607721 and 617506) is "anagen hair" (easily pluckable, thin and slow-growing hair). It is caused by variants in *SHOC2* and *PPP1CB*. Due to the clinical overlap and variable expression of Rasopathies, molecular diagnosis is crucial. Different diagnostic algorithms are available, being Next-Generation Sequencing (NGS) panels highly useful in these cases. In our experience, up to July 2022, 315 patients were studied at Garrahan Hospital. Seventy-one cases were familial (22%). Molecular confirmation was achieved in 85%, with Sanger sequencing in 60% (n=190) and the remainder by NGS (n=125). The majority of patients were diagnosed with NS due to variants in *PTPN11*. The clinical characteristics in decreasing frequency were: facial dysmorphism, congenital heart disease, ID, and short stature, microcephaly, skin manifestations, hair aberrations, hearing loss, lymphatic dysplasia, renal malformation, coagulation disorders, macrocephaly and tumors. It is important to follow-up patients diagnosed with Rasopathy, according to established guidelines based on age, including periodic clinical, cardiac, endocrinological and hematological (hemostasis) evaluation, hearing and ophthalmological assessments, and other specialties as needed. Family genetic counseling should be carried out in each consultation and counseling the patient when appropriate. In conclusion, due to the phenotypic overlap and multisystem involvement of Rasopathies, a multidisciplinary approach, assessment of the entire family group, and long-term follow-up are important. Molecular diagnosis allows for genetic confirmation, early initiation of multidisciplinary follow-up based on genotype-phenotype correlation, genetic counseling for at-risk family members, and prevention of potential complications.

Keywords: *PTPN11*, RAS-MAPK Pathway, Genetic Counseling.

## Resumen

Las Rasopatías son síndromes superpuestos fenotípicamente, causados por variantes en genes de la vía RAS-MAPK. Comprende el Síndrome de Noonan (SN), Síndrome Cardiofaciocutáneo (SCFC), Síndrome Costello (SC), Síndrome de Noonan con Múltiples Léntigos (SNML), Síndrome Noonan con cabello anágeno (SNCA), entre otros. Presentan herencia autosómica dominante (mayoría) y autosómica recesiva (SN asociado a *LZTR1* y *SPRED2*). El SN (MIM 163950) es el más frecuente (incidencia 1:1000-1:2500 nacidos vivos). El 30-75% son casos familiares. Las principales características son dismorfias faciales, baja talla, cardiopatía congénita (estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica), cuello corto, discapacidad intelectual (DI), hipoacusia, displasia linfática, alteraciones de coagulación, criptorquidia y mayor riesgo de cáncer. El fenotipo suele ser variable y cambia en las etapas de la vida (6). Existen criterios para su diagnóstico clínico. Producido por variantes en *PTPN11* (50%), *SOS1* (10-15%), *RAF1* (5-15%), *RIT1* (4-9%), *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *MEK1*, *CBL*. El resto de las Rasopatías comparten características fenotípicas con SN, y otras particularidades, por ejemplo: SNML (MIM 151100), antes conocido como LEOPARD, presenta múltiples lentigos en piel que aparecen durante la vida, anomalías electrocardiográficas e hipoacusia. Genes causales: *PTPN11* (90%); *RAF1*, *BRAF* (8;9). El SCFC (MIM 115150) presenta mayor compromiso ectodérmico, musculoesquelético y metabólico. Genes causales: *BRAF* (75%), *MEK1/MEK2*, *KRAS* (10;11). El SC (MIM 218040) presenta DI más severa, dificultades en la succión en neonatos, pliegues palmares y plantares profundos. Gen causal *HRAS* (80%). La característica distintiva del SNCA (MIM 607721 y 617506) es el "cabello anágeno" (fácilmente arrancable, delgado y de lento crecimiento); causado por variantes en *SHOC2* y *PPP1CB*. Debido a la superposición clínica y expresión variable de las Rasopatías el diagnóstico molecular es clave. Existen distintos algoritmos de trabajo de acuerdo a la disponibilidad de técnicas, siendo los paneles de secuenciación de próxima generación (NGS por su sigla en inglés "next generation sequencing") sumamente útiles en estos casos. En nuestra experiencia hasta julio/2022 se estudiaron en el Hospital Garrahan 315 pacientes, con 71 casos familiares (22%). Confirmación molecular en 85%, mediante secuenciación Sanger en 60% (n=190) y el resto por NGS (n=125). La gran mayoría de los pacientes presentaron diagnóstico de SN por variantes en *PTPN11*. Las características clínicas en frecuencia decreciente son: dismorfias faciales, cardiopatía congénita, DI, baja talla, microcefalia, manifestaciones en piel, aberraciones en el cabello, hipoacusia, displasia linfática, malformación renal, alteraciones de la coagulación, macrocefalia y tumores. Ante un paciente con diagnóstico de Rasopatía es importante realizar seguimiento según guías establecidas por edad, con controles clínicos periódicos, evaluación cardiológica, audiológica, oftalmológica, endocrinológica, hematológica (hemostasia) y otras especialidades según compromiso. Se debe realizar asesoramiento genético familiar y del paciente cuando se encuentre en edad de comprender el mismo. En conclusión, debido a la superposición fenotípica y compromiso multisistémico de las Rasopatías, es importante el abordaje multidisciplinario, evaluación del grupo familiar completo y seguimiento a largo plazo. El diagnóstico molecular permite la confirmación genética, inicio precoz del seguimiento multidisciplinario orientado según correlación genotipo-fenotipo, asesoramiento genético de familiares en riesgo y prevención de posibles complicaciones.

Palabras clave: *PTPN11*, vía RAS-MAPK, Asesoramiento Genético.