

# Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan

Atilano Carcavilla Urquí<sup>1</sup>, Juan Pedro López Sigüero<sup>2</sup>, Begoña Ezquieta Zubicaray<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo (España)

<sup>2</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Carlos Haya. Málaga (España)

<sup>3</sup> Laboratorio Diagnóstico Molecular. Servicio de Bioquímica. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón. Madrid (España)

## Resumen

El síndrome de Noonan y los trastornos solapantes síndrome cardiofaciocutáneo, síndrome LEOPARD, síndrome de Costello, Neurofibromatosis tipo 1 y Síndrome de Noonan-Neurofibromatosis comparten una serie de manifestaciones como problemas de crecimiento, cardiopatías congénitas, y malformaciones craneofaciales similares. En la última década se ha descrito que todos estos trastornos se deben a mutaciones en genes que codifican para componentes de la cascada de señalización intracelular RAS-MAPK. Estos trastornos han sido así denominados conjuntamente "Síndromes neurocardio-facio-cutáneos", "Rasopatías", o "Síndromes RAS-MAPK". La talla baja es una manifestación cardinal del síndrome de Noonan. Por este motivo se ha intentado mejorar la talla de estos pacientes mediante tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (GH). La publicación de datos favorables a talla adulta en pacientes tratados con GH condujo a la aprobación de su uso en los Estados Unidos de América por la Food and Drug Administration en 2007, y varias guías publicadas recientemente hacen referencia a su potencial uso en pacientes con el síndrome. La presente revisión analiza la regulación de la vía RAS-MAPK y su papel en el crecimiento humano y el desarrollo de neoplasias malignas, así como los estudios publicados hasta la fecha sobre tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan.

**Palabras clave:** *Hormona de crecimiento, Talla baja, Síndrome de Noonan, Miocardiopatía hipertrófica, Estenosis pulmonar valvular, PTPN11, Rasopatías, Cascada de señalización RAS-MAPK, Leucemia mielomonocítica juvenil.*

## Abstract

Noonan syndrome (NS) and the clinically overlapping disorders cardiofaciocutaneous syndrome, LEOPARD syndrome, Costello syndrome, type 1 Neurofibromatosis and Neurofibromatosis-Noonan syndrome share the clinical features of short stature, the same spectrum of congenital heart defects, and a similar pattern of craniofacial anomalies. It has been described in the last decade that all these disorders are caused by mutations in genes coding for components of the RAS-MAPK signaling pathway. These conditions have been termed neurocardio-facio-cutaneous syndromes, Rasopathies, or RAS-MAPK syndromes. Short stature is one of the key features of NS. Attempts have therefore been made to improve height by means of recombinant human growth hormone treatment. The publication of favorable data on final height in subjects with NS led to the United States Food and Drug Administration to approval of growth hormone as a potential agent to treat short stature in Noonan syndrome in the United States in 2007, and several published guidelines for NS management recommend its use in NS patients with severe short stature. This article reviews the RAS-MAPK regulation, its role in human growth and oncogenesis, and the available data on growth hormone treatment in patients with NS.

## Correspondencia:

Atilano Carcavilla Urquí,  
Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud,  
Avenida Barber, 30, 45004, Toledo, España  
Tel: 925269286  
atcarcavilla@gmail.com  
acarcavilla@sescam.jccm.es

**Key Words:** *Growth hormone, Short stature, Noonan syndrome, Hypertrophic cardiomyopathy, Pulmonary valve stenosis, PTPN11, Rasopathies, RAS/MAPK signal transduction, Juvenile myelomonocytic leukemia.*

## Conceptos clave

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad hereditaria de origen genético cuyas manifestaciones fundamentales son talla baja, cardiopatía congénita y malformaciones craneofaciales.

La causa del síndrome de Noonan y otras entidades solapantes son las alteraciones en la regulación de la cascada de señalización intracelular RAS-MAPK, debidas a mutaciones en genes que codifican para proteínas implicadas en esta vía.

La vía RAS-MAPK está implicada en procesos de crecimiento y el desarrollo de tumores en el ser humano.

Los pacientes con SN tienen un tamaño normal al nacer y presentan posteriormente un hipocrecimiento caracterizado por fallo de medro en los 2 primeros años de vida, retraso madurativo, pobre estirón puberal, y talla adulta en el límite inferior de la normalidad.

Los estudios publicados sobre hormona de crecimiento (GH) en el síndrome de Noonan son de 2 tipos: observacionales, y ensayos clínicos.

Los estudios observacionales son estudios postcomercialización sin controlar que incluyen un gran número de pacientes pero tienen importantes limitaciones metodológicas.

Los ensayos clínicos publicados hasta la fecha aportan resultados alentadores en lo referente a la velocidad de crecimiento en los 2 primeros años y los datos de talla adulta. No obstante, carecemos de estudios aleatorizados y con un número suficiente de pacientes.

Hasta la fecha no se han descrito en los pacientes con SN tratados con GH casos de empeoramiento o aparición de cardiopatía congénita, o de aparición de neoplasias malignas, que se puedan considerar directamente atribuibles al fármaco.

## Introducción

El Síndrome de Noonan (SN) debe su descripción inicial a la Dra. Jaquelin Noonan, quien en 1968 describió una serie de 19 pacientes con rasgos faciales característicos, talla baja, deformidad torácica, y estenosis pulmonar <sup>(1)</sup>. En el año 2001, Tartaglia y colaboradores identificaron la causa molecular de más del 50% de los casos de SN: las mutaciones en el gen *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type <sup>(1)</sup>), implicado en la cascada de señalización RAS-MAPK (RAS-Mitogen activated protein kinase). En la década siguiente

los estudios moleculares, centrados en genes que codifican para proteínas de esta misma vía de señalización, contribuyeron a dilucidar la causa genética de cerca de un 65-70% de los casos de SN, de forma que a día de hoy se han identificado otros 9 genes diferentes *SOS1* <sup>(2), (3)</sup> (un 10%), *RAF1* <sup>(4), (5)</sup>, *KRAS* <sup>(6), (7)</sup>, *NRAS* <sup>(8)</sup>, *BRAF* <sup>(9)</sup>, *MAP2K1* <sup>(10)</sup>, *SHOC2* <sup>(11)</sup>, *CBL* <sup>(12)</sup> y *RIT1* <sup>(13)</sup>. De la mano de los estudios genéticos, se pudo avanzar en el conocimiento de otros síndromes con características fenotípicas parecidas de los que se desconocía la causa, como el síndrome cardiofaciocutáneo (relacionado con mutaciones en *BRAF* <sup>(9)</sup>, *MAP2K1*, *MAP2K2* <sup>(14)</sup>, y algún caso aislado en *KRAS* <sup>(10)</sup>), el síndrome de Costello (en *HRAS* <sup>(15)</sup>), y el síndrome LEOPARD o SN con lentiginosis múltiple (en *PTPN11* <sup>(16), (17)</sup> *RAF1* <sup>(4)</sup>, y *BRAF* <sup>(9)</sup>), considerado una variante alélica del SN. En esa misma vía de señalización se encuentra el gen *NF1*, identificado en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1, lo que da explicación a las características fenotípicas del SN frecuentemente encontradas en este trastorno neurocutáneo.

En todas estas enfermedades existen o pueden existir en medida variable los problemas de crecimiento, las cardiopatías congénitas, las malformaciones craneofaciales, el retraso psicomotor, y las manifestaciones neuroectodérmicas. De ahí que se haya acuñado la denominación de “Familia de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos” <sup>(18,19)</sup> desde una óptica eminentemente clínica. Algunos autores las han denominado conjuntamente trastornos RAS-MAPK <sup>(20,21)</sup> o Rasopatías <sup>(22,23)</sup>, lo que estrictamente incluiría otros trastornos debidos a alteraciones de la regulación de las RAS-MAPK además de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, y hace referencia expresa al sustrato bioquímico que subyace a estas patologías.

Es precisamente en esta base molecular en la que cabe esperar que en un futuro se identifiquen dianas terapéuticas que permitan desarrollar tratamientos etiológicos que contribuyan a aliviar significativamente las complicaciones asociadas a estas enfermedades. Hasta entonces, nuestros esfuerzos deben ir encaminados a mejorar la calidad de vida de estos pacientes mediante un diagnóstico preciso y precoz, y el manejo anticipado de las diversas manifestaciones que puedan aparecer. Una de las manifestaciones frecuentes, los problemas de crecimiento, se ha intentado mejorar con la administración de hormona de crecimiento recombinante humana (*recombinant human Growth Hormone*, GH), en particular en el SN.

Durante muchos años, la predisposición a padecer cáncer y los casos de miocardiopatía hipertrófica de estos pacientes habían hecho controvertida la utilización de GH. Sin embargo, algunos estudios han observado una respuesta positiva en los pa-

cientes tratados sin documentar problemas de seguridad de importancia, lo que ha propiciado que la Food and Drug Administration acepte el tratamiento con GH en pacientes con SN en los Estados Unidos de América. En línea con esta tendencia, varias guías de tratamiento publicadas recientemente mencionan expresamente la posibilidad de considerar esta modalidad de tratamiento en pacientes con Síndrome de Noonan con hipocrecimiento grave <sup>(24)</sup>.

A pesar de todo ello, en nuestro país el SN no es una indicación aprobada para el tratamiento con GH. En nuestro caso, la agencia europea del medicamento ha rechazado aprobar la indicación en el SN hasta que se disponga de más datos de seguridad y eficacia precomercialización.

Más allá del voluntarismo y las urgencias terapéuticas de un lado, y de la parálisis legalista y académica del otro, se hace necesaria una reflexión y un análisis crítico de la evidencia científica disponible para poder evaluar las bondades y limitaciones de este abordaje terapéutico en los pacientes con SN.

### Señalización intracelular y la vía RAS-MAPK

Para garantizar un correcto desarrollo en todo proceso celular, es precisa una estricta regulación de qué genes se expresan, cuándo, y dónde. De esta

meticulosa organización dependen procesos como el desarrollo y diferenciación celulares, la proliferación, la apoptosis, y la respuesta al estrés. Se consideran tres niveles de regulación de la expresión génica: el transcripcional, el postranscripcional, y el epigenético. A nivel transcripcional, uno de los mecanismos empleados son las cascadas de señalización intracelular. En este mecanismo el interruptor que inicia la señalización suele ser un ligando extracelular como una hormona, un factor de crecimiento, o un neurotransmisor, el cual se une a un receptor celular de superficie específico, o bien atraviesa la membrana celular para unirse a un receptor intracelular. La unión del ligando activa al receptor, el cual inicia a su vez la transducción de una sucesión de señales, lo que finalmente conduce a la activación o inhibición de un factor de transcripción. El papel que desempeña subsecuentemente el factor de transcripción consiste en unirse a elementos respuesta del ADN y así regular la expresión genética, lo que finalmente conduce a una determinada respuesta celular.

Un grupo fundamental de vías de transducción son las cascadas de proteínas kinasas activadas por mitógenos (MAPK, del inglés "mitogen-activated protein kinase"), que incluyen 4 grupos en las células eucarióticas: Kinasas reguladas por señales extracelulares (ERK, extracellular signal regulated kinase), Kinasas N-terminal c-Jun (JNK, c-Jun N-terminal kinase), p38, y Kinasas-5 reguladas por

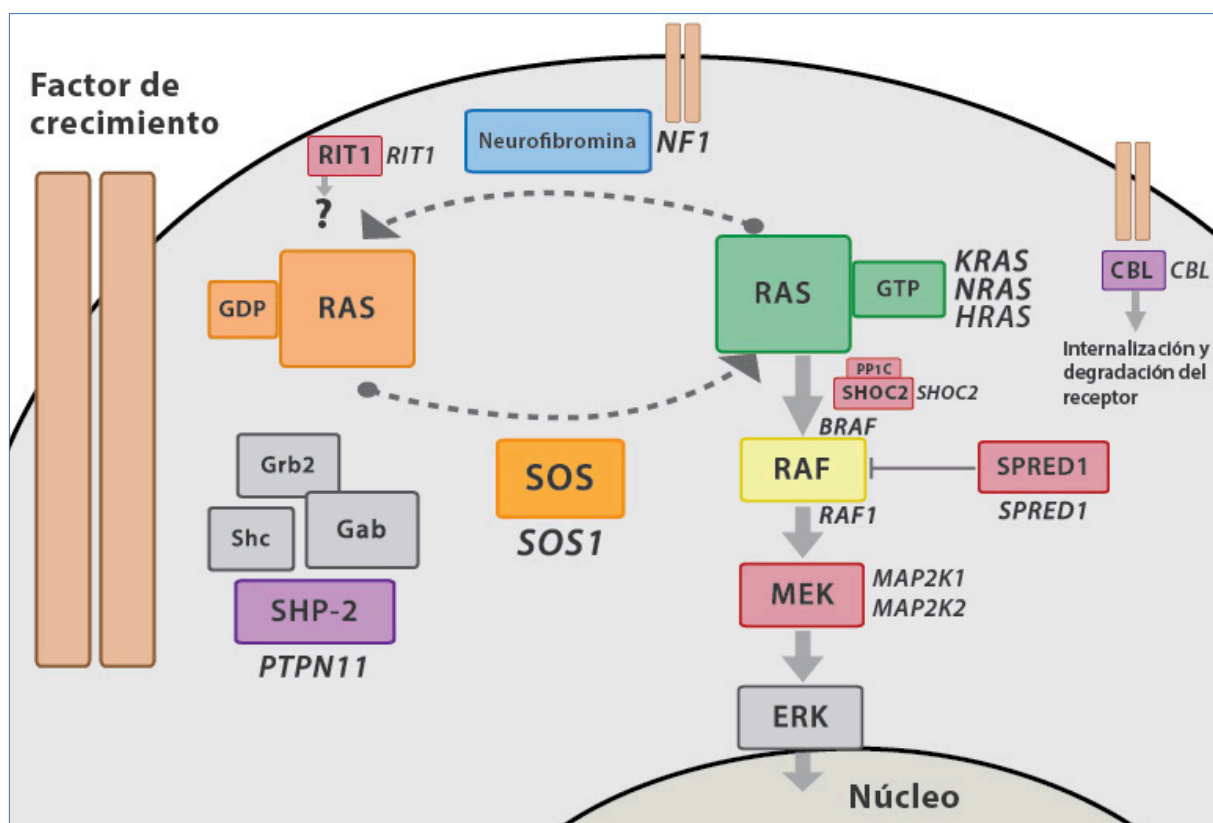


Figura 1. Cascada RAS-MAPK.

señales extracelulares (ERK5, extracellular signal regulated kinase-5)<sup>(25)</sup>. En el presente trabajo nos centramos en la cascada ERK, también conocida como RAS-MAPK. Sin embargo, las diversas cascadas de señalización mediadas por MAPK no se encuentran aisladas del resto; muy al contrario, entre ellas se dan complejas interacciones, por lo que no se puede descartar que otras cascadas MAPK se encuentren involucradas en la etiopatogénesis de alguno de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos.

### La vía RAS-MAPK y su regulación

La vía RAS-MAPK, como otras cascadas MAPK, consta de varios niveles, generalmente 3 o más, que permiten que la señal sea amplificada y al mismo tiempo estrechamente regulada (figura 1). Habitualmente estos niveles se han denominado MAPK3, MAPK2, y MAPK.

La vía RAS-MAPK es activada por una variedad de receptores, como los receptores acoplados a proteínas G, receptores de factores de crecimiento, canales iónicos, etc. Es un regulador de procesos de desarrollo precoz y tardío que incluyen determinación morfológica, organogénesis, procesos de plasticidad sináptica y crecimiento.

En respuesta a la estimulación por factores de crecimiento como, por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico, los receptores dimerizan y se autofosforilan en residuos tirosina. Esta autofosforilación recluta y activa enzimas (por ejemplo la fosfatasa SHP2 -*Src homology region 2-domain phosphatase 2*), adaptadores (como GRB2), y proteínas "puente" (por ejemplo GAB). SHP2, una tirosín-fosfatasa citoplasmática codificada por el gen *PTPN11*, posee una conformación constitucionalmente inactiva de su actividad fosfatasa, y su activación aumenta la activación de la vía RAS-MAPK. GRB2 interacciona con la proteína SOS (Son Of Sevenless), que se trasloca a la membrana celular. SOS forma parte de una familia de factores intercambiadores de guaninas (GEF, Guanine nucleotide Exchange Factor), y es fundamental para los pasos subsiguientes de la cascada RAS-MAPK. Existen 2 isoformas altamente homólogas de SOS: SOS1 y SOS2. SOS actúa catalizando el paso de una proteína RAS inactiva unida a guanosina dipéptido (RAS-GDP), a una activa unida a guanosina-trifosfato (RAS-GTP). Esta actividad de intercambio entre GDP y GTP de SOS está regulada por una autoinhibición constitucional de SOS, y la modulación de la actividad de SOS regula a su vez la extensión y la intensidad de la señalización de la vía.

Las proteínas RAS son GTPasas de pequeño tamaño molecular implicadas en más de 20 cascadas

de señalización, entre las que se cuenta la vía RAS-MAPK. Existen 4 proteínas RAS: HRAS, NRAS, y 2 isoformas de KRAS: KRAS y KRASB, si bien KRASB es el transcrito fundamental, y a menudo es denominada KRAS a secas. Las proteínas RAS tienen una diferente localización dentro de la célula condicionada por la modificación postransduccional que sufren. KRAS está localizado primariamente en la membrana plasmática, si bien es sujeta a diferentes modificaciones celulares que pueden redirigirla a otros compartimentos intracelulares como el retículo endoplasmático, el Golgi, o la mitocondria. HRAS y NRAS por su parte sólo se distribuyen entre el aparato de Golgi y la membrana plasmática.

La forma activa de RAS, RAS-GTP, interacciona con la familia de proteínas RAF, a su vez constituidas por ARAF, BRAF y CRAF (habitualmente denominada como RAF1), que constituyen el nivel MAPK3. Las proteínas RAF se encuentran en el citosol en una forma constitucionalmente inactiva estabilizada por la proteína 14-3-3. Cuando la célula se activa, RAF es reclutado en la membrana celular para unirse a RAS-GTP. La activación de RAF se consigue merced a varios mecanismos entre los que se cuentan la unión a RAS-GTP, la interacción con la membrana celular, y la fosforilación.

Cuando RAF se activa, fosforila y activa el siguiente nivel de señalización, MAP2K, también denominado MEK. Existen 2 isoformas de MEK, MEK1 y MEK2 (MAP2K1 y MAP2K2 respectivamente), y su activación provoca que fosforile dos residuos, una treonina y una tirosina, en ERK (el nivel MAPK), de la cual existen a su vez 2 isoformas (ERK1 y ERK2)<sup>(26)</sup>. Este paso tiene una importancia capital en la especificidad de la vía RAS-MAPK, dado que no se conocen otro sustrato de MEK que no sea ERK.

La fosforilación de los dos residuos de ERK provoca un cambio conformacional que aumenta considerablemente su actividad catalítica. ERK activado se dirige al núcleo o se queda en el citosol, y ejerce su acción sobre al menos 160 sustratos diferentes, bien mediante fosforilación, bien mediante su interacción directa con otras proteínas<sup>(27)</sup>.

### Vía RAS-MAPK y cáncer

Dada la implicación de la vía RAS-MAPK en la proliferación y diferenciación celular y en la apoptosis, no es de extrañar que las alteraciones en la señalización a través de esta vía estén implicadas en el cáncer. Esta relación se conoce desde hace cerca de 30 años, y se expresa por las mutaciones somáticas en los genes de la vía que producen una ganancia de función. Las mutaciones activadoras en los genes *RAS* están implicadas en cerca del 30% de los cánceres humanos<sup>(28)</sup>.

Las mutaciones en el gen *BRAF* representan el 7% de los cánceres, la fundamental la mutación p.V600E (la mayoría relacionadas con la piel, 70% de los melanomas). Sin embargo, *RAF1* raramente se encuentra mutado en el cáncer.

*PTPN11* tampoco es un gen frecuentemente implicado, aunque sus mutaciones se han encontrado asociadas fundamentalmente a neoplasias hematológicas, y muy particularmente a la leucemia mielo monocítica juvenil (LMMJ, 35% de los casos). En esta leucemia, las mutaciones somáticas en *PTPN11*, *NF1*, *HRAS* y *KRAS* representan el 85% de las muestras.

Este conocimiento de la vía RAS-MAPK ha permitido diseñar fármacos especialmente dirigidos para atenuar la señalización, algunos de los cuales se hayan en estudio en ensayos clínicos. La mayoría pretenden inhibir la señalización a través de las proteínas MEK, ya que la inhibición a este nivel se supone exclusiva de la vía RAS-MAPK <sup>(29)</sup>.

En el caso del SN, las mutaciones germinales en los genes de la vía RAS-MAPK conferirían un riesgo aumentado de desarrollar cáncer a lo largo de la vida. Aunque inicialmente este riesgo era desconocido, desde la primera descripción de Bader Meunier y colaboradores en 1997 <sup>(30)</sup> se han sucedido los casos documentados de trastornos mieloproliferativos en el SN <sup>(31)</sup>. En la mayoría de casos se trata de trastornos de aparición precoz en los primeros meses de vida, y con tendencia a la resolución espontánea. Existen, sin embargo, al menos 3 casos descritos con evolución progresiva y fatal <sup>(32), (31), (33)</sup>.

Las descripciones de LMMJ asociada a mutaciones somáticas en *PTPN11* llegaron de hecho después de su asociación en línea germinal al SN. En general, el grado de activación de la vía RAS-MAPK en los mutantes difiere entre aquellas presentes en línea germinal y las de la línea somática, lo que ha hecho pensar que las mutaciones somáticas serían incompatibles con la vida de presentarse en línea germinal. En esa línea, las mutaciones más frecuentemente asociadas a trastornos mieloproliferativos en el SN (en particular, p.Thr73Ile) tendrían un grado de activación intermedio, y no se conocen casos familiares de esta mutación, lo que sugeriría que podría causar una disminución de la fertilidad o consecuencias graves para la supervivencia fetal.

## Vía RAS-MAPK y crecimiento

Una de las manifestaciones cardinales del SN es la talla baja, si bien la causa última fisiopatológica de esta alteración del crecimiento no está clara. Se sabe que la GH actúa uniéndose a receptores es-

pecíficos extracelulares que a su vez fosforilan varios residuos intracelulares. Se ha documentado ampliamente que la proteína SHP2, el producto del gen *PTPN11*, está implicada en la señalización de la GH (así como en la de IGF1 <sup>(34)</sup> o la Insulina <sup>(35)</sup>). Por ejemplo, se ha podido demostrar in vitro que en presencia de GH, SHP2 se une al receptor de GH <sup>(36)</sup>. Otros experimentos in vitro demostraron que SHP2 actúa como una fosfatasa citosólica del transductor de señal y activador de transcripción 5 (*Signal transducer and activator of transcription 5*, STAT5), disminuyendo su actividad <sup>(37)</sup>. En ese sentido, se ha demostrado que una mutación del lugar de unión de SHP2 con el receptor de GH produce la prolongación de la fosforilación del receptor de GH, la tirosín kinasa Janus 2 (*Janus Kinase 2*, JAK2), y STAT5b, en presencia de GH <sup>(38)</sup>. En definitiva, SHP2 se une y defosforila moléculas señalizadoras que son activadores de la respuesta celular a la GH. Por lo tanto, el aumento de actividad de SHP-2 observado en niños con mutación en *PTPN11* podría inhibir la acción de la GH y afectar el crecimiento en estos niños <sup>(39)</sup>.

Algunos autores han encontrado perfiles hormonales sugestivos de insensibilidad a GH en pacientes con SN por *PTPN11*, con IGF1 e IGFBP3 bajas, y respuestas de GH al estímulo en el límite alto, al menos en comparación con pacientes *PTPN11* negativos <sup>(40, 41, 42)</sup>; sin embargo se carece de datos sistemáticamente recogidos sobre este patrón bioquímico en pacientes con SN por otros genes. La observación de que los pacientes con SN por *SOS1* tenían mejor patrón de crecimiento que aquellos *PTPN11* positivos hizo plausible la hipótesis de que la afectación de crecimiento en el SN se debía a esta insensibilidad a la GH, dado que no se conoce interacción entre *SOS1* y la señalización de la GH. Sin embargo, esta hipótesis se ve debilitada por el hecho de que la talla normal o alta no es una constante absoluta en pacientes *SOS1* positivos, y la talla se ve tan afectada como en *PTN11*, si no más, en pacientes con mutaciones en *KRAS*, *RAF1*, o *BRAF* <sup>(39)</sup>. Además, mientras que algunos estudios encontraron peor respuesta al tratamiento con GH en pacientes *PTPN11* positivos frente a los negativos, los estudios más recientes no han podido constatar esta observación <sup>(43)</sup>, como veremos más adelante.

Aunque la hipótesis de que la afectación del crecimiento en los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos se deba fundamentalmente a la afectación de un eje conocido y tratable sea tentadora, es probable que la explicación no sea tan sencilla. La alteración en la regulación de la vía RAS-MAPK puede afectar al crecimiento de otra u otras maneras, así como interferir en la señalización intracelular de la GH a otros niveles, quizá sinérgicamente.



## Crecimiento en el síndrome de Noonan

El peso y longitud son habitualmente normales al nacer<sup>(44)</sup>, si bien en algunos pacientes el edema puede influir en el peso natal<sup>(45)</sup>. Algunos estudios refieren tamaños al nacer entre las 0 y las -2 desviaciones estándar<sup>(42,46)</sup>. Las dificultades para la alimentación se describen en cerca de un 77% de los pacientes, y varían desde las dificultades leves con problemas para la succión, hasta casos graves que precisan alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía. El fallo de medro se presenta hasta en un 40% de los casos pero tiende a resolverse para los 18 meses de vida. En general se considera que el deterioro de la talla observado en los primeros 12 meses de vida guarda relación con los problemas de alimentación, si bien algunos autores ponen en duda esta aseveración<sup>(47)</sup>.

Los niños con SN desarrollan un patrón de hipocrecimiento postnatal caracterizado por un crecimiento prepuberal en el percentil 3, con retraso en la edad ósea de unos 2 años a partir de los 4, y un retraso en el inicio puberal. El estirón puberal es descrito como pobre, con un pico de velocidad de crecimiento particularmente bajo comparado con la media poblacional. Como consecuencia, la talla se deteriora aún más en términos relativos a partir de los 11 años en las mujeres y los 12 en varones. Dado el extremo retraso madurativo de estos pacientes, los datos disponibles sobre talla final deben ser tomados con cautela<sup>(48)</sup>, como ilustran estudios realizados en adultos donde la talla es mayor que la previamente documentada<sup>(49)</sup>. Algunos de estos pacientes, en particular los varones, podrían no haber alcanzado su talla final para la edad de 19 ó 20 años.

En general se describe una talla final en torno a las -2 a -2,5 desviaciones estándar<sup>(45,50)</sup>. Witt y colaboradores encontraron tallas de 161 (-2,4DE) y 150,5 cm (-2,2DE) en 9 varones y 19 mujeres<sup>(51)</sup>. Ranke y colaboradores elaboraron una curva de crecimiento con los datos de 144 pacientes holandeses<sup>(44)</sup>, encontrando una talla final de 162,5 (-2,5DE) y 152,7 (-2,2DE) en 20 varones y 13 mujeres respectivamente. Noonan siguió a 73 pacientes más allá de los 21 años, objetivando una talla final de 166 cm en los varones y 151 cm en las mujeres. La talla era mayor del percentil 10 en el 30% de los pacientes, y menor del percentil 3 en el 38% de los varones y el 54% de las mujeres<sup>(52)</sup>. Los datos obtenidos por Shaw y colaboradores tras el seguimiento de 18 varones y 25 mujeres de origen británico arrojan tallas finales de 169,8 cm en los varones y 153,3 cm en las mujeres<sup>(53)</sup>. Y más recientemente, Malaquías y colaboradores<sup>(48)</sup> obtuvieron datos de crecimiento de población brasileña con SN confirmado genéticamente arrojando datos de talla final en 157,4 cm para hombres (-2,4 DE), y 148,4 cm (-2,2 DE) para mujeres. Lógicamente, los datos en centímetros de

otras poblaciones de hace décadas no se pueden extrapolar a nuestra población; a modo de ilustración, una talla de varón adulto en -2,4 DE en nuestro medio se correspondería con 161,9 cm, y una talla de -2,2 DE en mujer con 150,8 cm. Los datos disponibles a talla final en nuestra muestra (datos no publicados, recogidos en el estudio de correlación genotipo-fenotipo financiado FIS 06/1179) no han sido recogidos tras el seguimiento longitudinal de pacientes, sin embargo ofrecen resultados muy similares, con talla adulta media de los varones en los 169,2 cm con rango entre los 156 y los 187 cm (11 índices y 3 padres de pacientes positivos, edad media 26,7 años) y de las mujeres en 149,3 cm con rango entre 137,1 y 161 cm (5 índices y 6 madres de pacientes positivos).

## Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan

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. La talla genética, que en otras situaciones puede ser de ayuda a la hora de evaluar la respuesta al crecimiento, tiene una utilidad limitada en los casos familiares en los que el potencial de talla del progenitor afecto se encuentra desvirtuado. Como se ha comentado, 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<sup>(54)</sup>, y en el Síndrome de Noonan en particular<sup>(49)</sup>, es pobre, por no decir nulo. De ahí que sea conveniente mostrar cautela a la hora de perseguir un objetivo expresado en centímetros, o en desviaciones estándar, si no tenemos evidencia de que alcanzar dicho objetivo asocie una ventaja real en el paciente.

Pese a todo, las publicaciones sobre respuesta a GH en el SN han proliferado en la última década, y los datos que aportan son, cuanto menos, alentadores. Los estudios pueden dividirse entre estudios observacionales, postcomercialización, en general financiados por programas de seguimiento desarrollados por los laboratorios que comercializan los diversos preparados de GH disponibles, y ensayos clínicos, controlados o no, desarrollados de forma prospectiva por grupos de investigadores en grupos de pacientes seleccionados. La tabla 1 y tabla 2 pretenden resumir los resultados de los estudios realizados hasta la fecha.

Tabla 1. Estudios con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan sin alcanzar talla adulta.

Referencia	Estudio genético	Control	n/perdidos	Duración	Edad inicio	HSDS inicio	Dosis	HSDS 1a	$\Delta$ H-SDS 1a	V de C 1a	Resultados parciales
Cotterill 1996 <sup>(61)</sup>	No	10 pacientes con SN	30/6	1a	8,9±0,5	-3	47 µg/kg/d	-2,36	0,64	8,9±0,3	NO
De Schepper 1997 <sup>(63)</sup>	No	17 pacientes con ST	23/0	1a	9,4±3	-2,3±0,7	43 µg/kg/d	-1,78±0,76	0,53±0,46	8,5±1,5	NO
Noordam 2001 <sup>(64)</sup>	No	B A sin GH*	A: 8	4a	9,5±2,9	-3,2±0,8	43 µg/kg/d		A+C: 0,5±0,4	ND	$\Delta$ H-SDS en 3a 0,8±,7 (n=7) 0,8±,5 (n=10) 0,9±,9 (n=6)
			B:15	3	8,3±3,2	-3,4±0,5	43 µg/kg/d				
			C:14	3	10,1±3,7	-2,9±0,7	43 µg/kg/d		B:0,5±0,5		
MacFarlane 2001 <sup>(62)</sup>	No	8 pacientes con SN	30/7	3a	9,3±2,6	-2,7±0,4	47 µg/kg/d	-2,2±0,6	0,5	8,4±1,7	HSDS en 3a -1,9 (n=23)
Ogawa 2005 <sup>(65)</sup>	No	no	15/4	2a	7,5±2,5	-2,8±0,7	25 µg/kg/d	-2,4±0,7	0,4	7±1,2	HSDS en 2a -2,2±0,5 (n=11)
Ferreira 2005 <sup>(41)</sup>	PTPN11	no	7+	14	12,9±4	-3,6±1	47 µg/kg/d		0,30±0,41 0,42±0,43	6,8±1,5 7,6±1,9	$\Delta$ H-SDS en 3a 0,76±0,41 (n=4) 1,74±0,10 (n=4)
			7-		11,7±3	-3,4±1					
Limal 2006 <sup>(42)</sup>	PTPN11	no	25	2a	10,4±3,1	-3,3±0,9	Prepuberal: 43 µg/kg/d Puberal: 66 µg/kg/d	-2,8±1,1	0,5	7,9±1,6	HSDS en 2a -2,7±1,3 (n=25)
			19	1a	8,4±2,4	-2,8±0,8	66 µg/kg/d	-2±0,9	0,8	8,9±1,6	NO
Choi 2012 <sup>(66)</sup>	PTPN11, SOS1, MEK1, KRAS	no	120 basal 76, 49, 31 y 17 a los 1, 2 3 y 4 a	4 a	9,3±3,8	-2,6±0,7	47 µg/kg/d	-2,26	0,4	ND	HSDS en 4a -1,32 (n=17)
Lee 2012 <sup>(60)</sup>	No	no									

HSDS 1a: Talla al final del primer año de tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia.  $\Delta$ H-SDS 1a: Incremento de talla al final del primer año de tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. V de C 1ª: Velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento en cm/año. HSDS: talla en desviaciones estándar para la población de referencia.  $\Delta$ H-SDS: Incremento de talla en desviaciones estándar para la población de referencia. \*Ver texto para detalles.

Tabla 2. Estudios con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan a talla adulta.

Referencia	Diseño	Estudio genético	Duración en años	Edad inicio en años	HSDS inicio	Dosis ( $\mu\text{g/kg/d}$ )	$\Delta\text{HSDS 1 a}$	Edad/criterio talla adulta	Talla adulta	$\Delta$ talla adulta
Kirk 2001 <sup>(58)</sup>	Observacional KIGS	No	5,3	10,2 $\pm$ 3,3	-2,9 $\pm$ 0,7	40 $\pm$ 20	0,4	♂ >17 años ♀ >15 años VC <2,5 cm/a	(n=10) ♂ 159,9 cm (-2,2 SDS) ♀ 147,2 cm (-2,5 SDS)	3,1 cm (0,8 SDS)
Osio 2005 <sup>(67)</sup>	Ensayo clínico	No	7,5	7,7 8,6	-3,1 $\pm$ 0,5 -2,7 $\pm$ 0,4	33 66	0,8 $\pm$ 0,4	19,5 $\pm$ 1,5 años 17 $\pm$ 1,4 años VC <1cm/a	(n=18) ♂ 174,5 $\pm$ 7,8 cm (-0,9 $\pm$ 1,2 SDS) ♀ 157,7 $\pm$ 4,7 cm (-1,6 $\pm$ 0,8 SDS)	♂ 13 cm (1,8 $\pm$ 1,0 SDS) ♀ 9,8 cm (1,5 $\pm$ 0,8 SDS)
Raaijmakers 2008 <sup>(59)</sup>	Observacional KIGS	No	7,59	10,17	-3,24	34 (0,17-0,77)	0,54	♂ >17 años ♀ >15 años VC <2 cm/a	(n=24) ND	0,61 SDS
Noordam 2008 <sup>(43)</sup>	Ensayo clínico	PTPN11 (22+) SOS1 (1+) BRAF (1+)	6,4	11	-2,8	50	0,5	1 año tras suspender GH VC <2 cm/a	(n=29) ♂ 171,3 ♀ 151,3 media total: -1,5 SDS	1,3 SDS
Romano 2009 <sup>(68)</sup>	Observacional NCGS	No	5,6 $\pm$ 2,6	11,6 $\pm$ 3	-3,5 $\pm$ 1 ♂ -3,2 ♀ -3,8	0,33 $\pm$ 0,05	ND	♂: EO $\geq$ 16 ♀: EO $\geq$ 14 (proyectada en el 30%)	(n=64) 3,1 cm (0,8 SDS) ♂ -2 ♀ -2,3 media total: -2,1 $\pm$ 1	1,4 SDS ♂ 8,9 cm (1,2 SDS) ♀ 10cm (1,5 SDS)
HSDS: talla en desviaciones estándar para la población de referencia. HSDS 1a: Talla al final del primer año de tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. n: Número de pacientes evaluados con talla adulta o talla próxima a talla adulta. $\Delta$ talla adulta: Ganancia media de talla al llegar a talla adulta, calculada como desviaciones estándar para la población de referencia y su equivalente en centímetros. ND: No disponible.										



## Estudios observacionales

Los estudios observacionales se vienen desarrollando desde los años 80, y existe controversia acerca de su utilidad a la hora de valorar la eficacia de un tratamiento. Cabe destacar que aportan un gran número de casos, información a largo plazo, constituyen una representación de la heterogeneidad en la actuación médica (por ejemplo en la dosis), y reflejan la situación de la "vida real" <sup>(55)</sup>. Sin embargo estos estudios adolecen de serias limitaciones: las dosis empleadas, el tiempo de tratamiento, o los controles realizados no siguen un protocolo establecido, sino las costumbres y usos de cada clínico.

En general, en estos estudios no hay referencia al tipo de defecto molecular subyacente, ni a las malformaciones asociadas, factores ambos que pueden influir decisivamente en la respuesta al tratamiento <sup>(56)</sup>. En muchos de ellos, la edad a la que se considera alcanzada la talla final es inferior a la deseable <sup>(47)</sup>, o desconocida <sup>(57, 58)</sup>.

En general, estos estudios incluyen pacientes con tallas más bajas, y emplean dosis más bajas que los ensayos clínicos. La mejoría de la talla tras el primer año de tratamiento es sorprendentemente similar en ambos tipos de estudios, aunque los resultados a largo plazo son algo peores en los observacionales.

El más reciente y amplio de los estudios del programa KIGS (Pfizer International Growth Database) documenta una mejoría en las desviaciones estándar de la talla adulta desde - 3,28 a - 2,41, en 24 pacientes <sup>(59)</sup>, con una dosis de 33 µg/kg/día. Más interesante, el estudio incluye a 402 pacientes, de los que 73 fueron seguidos durante al menos 3 años, sin informar ningún efecto secundario (si bien 128 pacientes del total abandonaron el estudio, 31 por pobre respuesta al tratamiento).

El estudio observacional del National Cooperative Growth Study (NCGS) publicado por Romano y colaboradores en 2009 estudia a 252 pacientes con SN y obtiene datos de talla próxima a talla adulta de 65. En estos pacientes documentan una ganancia media de talla de 1,4 DE, lo que equivale a 8,9 cm en mujeres y 10 cm en varones. Los autores comparan además estos datos con la respuesta al tratamiento en 3007 pacientes con déficit de GH idiopático y 1378 con síndrome de Turner, en los que la ganancia de talla en desviaciones estándar es de 1,7 y 1,2 DE respectivamente.

Por último, el estudio a 4 años del programa AN-SWER (American Norditropin Studies: Web-Enabled Research) analizó datos de 120 pacientes al inicio del tratamiento, 76 al final del primer año, 49 tras el segundo, 31 al tercero y 17 al 4º con una mejoría de -2,65 a -1,32 DE <sup>(60)</sup>. Sólo 7 pacientes fueron segui-

dos durante los 4 años, obteniéndose en estos una mejoría de 1,27 DE. Este estudio no ha aportado datos de talla adulta, y se encuentra en desarrollo en la actualidad.

## Ensayos clínicos

Frente a los estudios observacionales, los estudios de grupos de casos permiten uniformizar las condiciones de los estudios, aunque con frecuencia siguen menos pacientes. Como se ha comentado antes, la mayoría de estudios encuentra una mejoría de la velocidad de crecimiento con una ganancia de talla en torno a 0,5 desviaciones estándar en el primer año <sup>(61, 62, 63, 64, 65)</sup>, y en algunos estudios hasta 0,8 <sup>(66)</sup>. Muchos de estos estudios no se prolongan hasta alcanzar talla adulta, si bien algunos de ellos ofrecen datos tras tratamientos de 2-3 años con tímidas mejorías adicionales <sup>(64, 62, 65, 41, 42)</sup> que sugieren una disminución de la eficacia con el tiempo.

La mayoría de los estudios comparan los resultados del tratamiento con curvas específicas de crecimiento de pacientes con SN (esencialmente las de Ranke de 1988 <sup>(44)</sup>) y curvas para la población. Sólo unos pocos usan pacientes con SN no tratados como controles <sup>(61, 62)</sup>, aunque en estos casos se trata de pacientes no aleatorizados que no cumplieron criterios de inclusión por diversas razones. Una excepción interesante es el estudio de Noordam y colaboradores de 2001 <sup>(64)</sup>. En él, los investigadores estudiaron a 23 pacientes con diagnóstico clínico de SN, y crearon 2 grupos tras aleatorización: el grupo A (8 pacientes) recibió tratamiento con GH a 45 µg/kg/día, mientras el grupo B (15 pacientes) servía de control durante el primer año de tratamiento. A partir de entonces, el grupo B empezaba el tratamiento con GH durante un periodo de 3 años. A su vez, tras 2 años con tratamiento el grupo A interrumpía el tratamiento durante 1 año, sirviendo de grupo control para el grupo B que estaba en ese momento en tratamiento. Como quiera que los pacientes del grupo A que suspendieron el tratamiento sufrieron un empeoramiento considerable de su velocidad de crecimiento (de 7,2 a 3,8 cm/año,  $p < 0,01$ ), los autores dejaron de incluir pacientes en este grupo, y crearon un nuevo grupo (grupo C, 14 pacientes) de pacientes que se trataron ininterrumpidamente durante 3 años. Por último, los investigadores siguieron a estos pacientes en tratamiento con GH hasta alcanzar su talla adulta en 29 casos, esta vez sin controles, y publicaron sus resultados en 2008 <sup>(43)</sup>, en los que encontraban una mejoría de 1,3 desviaciones estándar.

El estudio desarrollado por Osio y colaboradores <sup>(67)</sup> en población sueca siguió a 7 varones y 11 mujeres hasta talla adulta (17 y 19,5 años respectivamente) alcanzando una mejoría en la talla final de 1,5 y 1,8

desviaciones estándar respectivamente. El estudio realizó determinaciones de GH basal y de secreción espontánea durante 24 horas antes de iniciar el tratamiento, y empleó dos dosis diferentes (33 y 66 µg/kg/día) que posteriormente comparó. Durante el seguimiento midió la talla sentado y calculó la proporción talla/talla sentado sin encontrar las desproporciones propias del Síndrome de Turner, ni cambios durante el tratamiento. Tampoco se observaron diferencias significativas entre las dos dosis empleadas. En su muestra, la respuesta al tratamiento era mejor cuanto antes se iniciaba, de forma que aquellos tratados desde antes de los 8 años mejoraban su talla más que aquellos mayores de 8 años, con una  $p < 0,001$ . Aunque durante el estudio uno de los pacientes fue diagnosticado de linfoma, no se consideró probable que esta neoplasia tuviera relación causal con el tratamiento con GH.

### Talla adulta

En la tabla 2 se resumen los resultados de varios estudios que han seguido a pacientes tratados hasta alcanzar talla adulta. En todos ellos se encuentra una mejoría notable en el primer año de tratamiento que decae posteriormente. El estudio original de Kirk y colaboradores<sup>(58)</sup> de 2001 de hecho concluía que aunque la velocidad de crecimiento mejoraba en el corto plazo, la talla adulta no parecía mejorar. Posteriormente se publicaron varios estudios a talla adulta o a "talla próxima a talla adulta", tanto observacionales como ensayos clínicos, con resultados favorables. En casi todos ellos la ganancia de talla oscila entre las 0,6 y las 2 DE, lo que supone entre 4 y 13 cm. Esto conduce a una mejoría de la talla final, de forma que la mayoría de los pacientes alcanzan una talla adulta normal. En ninguno de ellos se documentan efectos secundarios notables. La mayoría encuentran la edad al inicio como única variable predictiva de una buena respuesta al tratamiento<sup>(67)</sup>, algunos han documentado mejor resultado cuanto más tarde se ha iniciado la pubertad<sup>(43)</sup>, y el más reciente encuentra como variables predictivas los años de tratamiento prepuberal y la talla en el inicio puberal<sup>(68)</sup>. Lamentablemente, las muestras son relativamente pequeñas o corresponden a estudios observacionales, y carecen de controles no tratados que permitan una comparación apropiada. Las tallas han sido comparadas con curvas específicas del SN antiguas y con las limitaciones metodológicas propias de las curvas de crecimiento de pacientes con enfermedades infrecuentes<sup>(69)</sup>.

### Hormona de crecimiento y cardiopatía congénita en el Síndrome de Noonan

El SN asocia entre sus características fundamentales la cardiopatía congénita. Desde su descripción

inicial, a la estenosis pulmonar valvular se han ido añadiendo prácticamente todo tipo de cardiopatías, siendo la segunda más frecuente la miocardiopatía hipertrófica. Esta condición se asocia particularmente al SN por mutación en RAF1, y a los pacientes con Síndrome LEOPARD en general. Sabemos de los estudios realizados en pacientes con acromegalia que la exposición prolongada a niveles elevados de GH e IGF1 produce miocardiopatía hipertrófica, y finalmente fallo miocárdico. Es por este motivo que en los pacientes con SN el tratamiento con altas dosis de GH despertó la preocupación de que pudiera contribuir a un aumento del grosor de la pared ventricular por un lado, y a un aumento de los eventos adversos, de otro. Tan es así, que en muchos casos la miocardiopatía hipertrófica se consideró una contraindicación para el tratamiento con GH, lo que hace difícil encontrar estudios que hayan podido evaluar este particular. Tanto Noordam en 2001<sup>(64)</sup> como Cotterill en 1996<sup>(61)</sup> estudiaron de forma prospectiva el efecto del tratamiento con GH en el grosor de la pared ventricular, si bien este último excluyó aquellos pacientes con grosor de la pared ventricular mayor de 10mm, y el primero sólo incluyó un paciente con una forma leve no progresiva de miocardiopatía hipertrófica. En el estudio de Cotterill 10 pacientes que no fueron tratados por rehusar el tratamiento o no cumplir criterios de inclusión sirvieron de control, sin observarse aumentos significativos del grosor de la pared ventricular durante el primer año de tratamiento ni 2 años después<sup>(62)</sup>. El estudio de Noordam, parcialmente controlado, comparó la evolución de las mediciones ecocardiográficas cada 6 meses entre los pacientes tratados y aquellos sin tratamiento sin encontrar diferencias significativas.

En cuanto a los estudios prospectivos a talla adulta, Osio<sup>(70)</sup> no encontró efectos adversos durante los 7 años de media que duró el tratamiento con GH, si bien las enfermedades cardíacas graves eran criterio de exclusión para entrar en el estudio. En cuanto a Noordam<sup>(43)</sup>, 2 pacientes experimentaron una leve progresión de su estenosis pulmonar, y uno de ellos precisó dilatación por cateterismo, si bien la relación de estos eventos con el tratamiento se consideró improbable<sup>(71)</sup>.

Por último, la información de los estudios observacionales post-comercialización dan idea de la repercusión de los tratamientos en un número elevado de pacientes a pesar de sus limitaciones metodológicas. El programa KIGS estudió 429 pacientes e informó de 9 eventos adversos cardíacos: 1 episodio cianótico, 3 arritmias, 1 angina de pecho, una hipertrofia severa del ventrículo izquierdo, y un caso de miocardiopatía que condujo a trasplante cardíaco (tras 10 años de tratamiento). En todos estos casos, la relación entre los eventos adversos y el tratamiento con GH fue considerado improbable.

El programa NCGS<sup>(68)</sup> estudió a 252 pacientes e identificó 1 paciente con aumento de hipertrofia biventricular, otro con miocardiopatía hipertrófica, y otro más con estenosis aórtica supra valvular, las cuales fueron consideradas comorbilidades del SN, y por lo tanto no relacionadas con el tratamiento con GH.

### Hormona de crecimiento y procesos oncológicos en el síndrome de Noonan

Dado que la GH puede producir crecimiento de células normales y malignas, la posibilidad de que la GH pueda inducir al desarrollo de cáncer, en particular en aquellas personas con predisposición a desarrollar neoplasias, ha dado lugar a ciertas consideraciones acerca de su uso. Hasta la fecha, sin embargo, los estudios de seguimiento en amplias muestras de pacientes pediátricos indican que el tratamiento con GH no se asocia con un riesgo aumentado de aparición o recurrencia de cáncer<sup>(72,73)</sup>.

Un estudio reciente de seguimiento de una cohorte de 297 pacientes holandeses con SN y mutaciones en *PTPN11* identificó 13 casos de cáncer, lo que supone un riesgo acumulado de 23% hasta la edad de 55 años. Esta cifra representa un riesgo tres veces y medio superior al de la población general. Con la excepción de la asociación entre la mutación p.Thr73Ile y la LMMJ, no se observó ninguna correlación entre mutaciones específicas y el desarrollo de cáncer. Tampoco entre el tratamiento con GH y el desarrollo o la recurrencia de tumores. Los autores concluyen que no parece justificado ni indicado por el momento desarrollar un programa de seguimiento y detección precoz en personas con SN debido a mutaciones en *PTPN11*. Sin embargo, dado que los estudios de seguimiento en pacientes con GH mencionados se han realizado en pacientes sin predisposición al cáncer, y la duración media de seguimiento en los mismos es de 4 años, los autores concluyen que los pacientes con SN que han recibido GH deberían ser incluidos en un programa de seguimiento para documentar la relación entre el riesgo de desarrollar cáncer y el tratamiento con GH en esta entidad<sup>(74)</sup>.

### Respuesta a hormona de crecimiento valorada en función del genotipo

*PTPN11* fue el primer gen en descubrirse en el SN, y representa más del 50% de los casos. Hasta la fecha, 4 estudios han comparado la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con y sin mutación en este gen. La tabla 3 resume los resultados de los estudios que han comparado la respuesta al tratamiento con GH en pacientes con y sin mutación en *PTPN11*. Ferreira en 2005, comparó la respuesta al tratamiento con GH en 7 pacientes nega-

tivos y 7 positivos observando mejor velocidad de crecimiento y mayor ganancia de talla tras 3 años de tratamiento en los pacientes sin mutación<sup>(41)</sup>. Binder encontró resultados similares tras comparar la respuesta de 8 pacientes con mutación y 3 sin ella tras un año de tratamiento<sup>(40)</sup>. Limal en 2006 observó diferencias significativas en la velocidad de crecimiento del primer año de tratamiento con GH, no del segundo; y de la talla en DE tras 2 años de tratamiento con GH, no tras el primero. Una vez más el crecimiento era mejor en los pacientes con resultado negativo<sup>(10)</sup> que en los pacientes con mutación en *PTPN11*<sup>(42)</sup>. De esta forma, se sugirió que las mutaciones en *PTPN11* producirían una resistencia leve a GH, por un defecto de señalización post-receptor, lo que se vería parcialmente compensado por una secreción elevada de GH. Este defecto podría contribuir a la talla baja en el SN por *PTPN11*, y explicar la peor respuesta a GH en este grupo de pacientes<sup>(40)</sup>.

Contrariamente a esta hipótesis, Noordam y colaboradores publicaron en 2008 datos de seguimiento hasta talla adulta sin encontrar diferencias significativas entre pacientes *PTPN11* positivos y negativos, si bien estos últimos eran sólo 5. Los investigadores sólo encontraron una leve diferencia en la ganancia en talla tras el primer año de tratamiento a favor de los pacientes negativos, que no se confirmó a largo plazo. Se ha hipotetizado que este efecto pueda ser más marcado al inicio del tratamiento para desvanecerse con el tiempo, y también que pueda explicarse por la dosis empleada.

Choi y colaboradores desarrollaron un estudio en 18 pacientes coreanos con SN, administrando GH durante un año a una dosis de 66 mcg/kg/día. En este caso, la comparación entre pacientes con mutación en *PTPN11* (10), y aquellos negativos (2 por *SOS1*, 1 por *KRAS*, 1 por *MAP2K1*, 1 no realizado y 2 negativos para el resto de genes), no observó diferencias significativas en incremento de la velocidad de crecimiento, ganancia de talla en DE, incremento de IGF1 o de IGFBP3.

Más recientemente se ha publicado un estudio en una muestra de 7 pacientes con Síndrome de Noonan con cabello anágeno suelto con mutación confirmada en *SHOC2*, 3 de ellos hasta talla adulta, con buena respuesta a hormona de crecimiento<sup>(75)</sup>.

Más allá de estos resultados aislados, en la actualidad se desconoce la respuesta al tratamiento en el síndrome de Noonan debido a genes diferentes de *PTPN11*. Reunir un número suficiente de pacientes con mutación en otros genes puede resultar una labor compleja, si bien sería de especial interés poder delimitar si esos pacientes *PTPN11* negativos con buena respuesta difieren según el gen mutado. Y particularmente interesante evaluar la respuesta

**Tabla 3.** Comparación de la respuesta a hormona de crecimiento entre pacientes con síndrome de Noonan *PTPN11* positivo y *PTPN11* negativo.

Estudio	Parámetro	N +/-	<i>PTPN11</i> +	<i>PTPN11</i> -	p
Binder 2005 Dosis: 43 µg/kg/d (40)					
	HSDS preTx	8/3	-3,46±0,71	-3,8±0,13	0,44
	ΔHSDS1a	8/3	0,66±0,21	1,26±0,37	0,007
	IGF1SDS	16/13	-2,03±0,69	-1,13±0,89	0,005
	IGFBP3SDS	16/13	-0,92±1,26	0,4±1,08	0,006
	Pico GH (arginina)	11/6	11,8±6,3	5,6±1,6	0,14
Ferreira 2005 Dosis: 47 µg/kg/d (41)					
	HSDS preTx	7/7	-3,6±1	-3,6±1	NS
	VC preTx	7/7	4,3±1	3,9±1,4	NS
	ΔHSDS1a	7/7	0,30±0,41	0,42±0,43	NS
	VC1a	7/7	6,8±1,5	7,6±1,9	NS
	ΔHSDS2a	6/6	0,69±0,45	0,82±0,70	NS
	VC2a	6/6	5,4±1,5	7,1±2,3	NS
	ΔHSDS3a	4/4	0,76±0,41	1,74±0,10	<0,01
	VC3a	4/5	5,7	7	NS
	IGF1SDS	7/7	-2,2±1	-1,9±1,8	NS
	ΔIGF1SDS	7/7	1	2	0,03
	Pico GH	7/7	11,37	14,97	NS
Limal 2006 Dosis: Prepuberal: 43 µg/kg/d Puberal: 66 µg/kg/d (42)					
	HSDS preTx	15/10	-3,5±0,9	-3±0,8	0,18
	VC preTx	15/10	4,3±0,9	5,2±1,4	0,09
	HSDS1a	15/10	-3,1±1,2	-2,4±0,7	0,08
	VC1a	15/10	7,4±1,6	8,5±1,7	0,09
	HSDS2a	15/10	-3,1±1,4	-2±0,9	0,03
	VC2a	15/10	5,8±1,4	6,9±1,6	0,13
	IGF1SDS	15/10	-1,9±0,9	-1,3±1,1	0,22
	ΔIGF1SDS	15/10	1,7±1,5	1,5±1,1	0,74
	IGFBP3SDS	15/10	1±1,4	1,3±1,4	0,18
	ΔIGFBP3SDS	15/10	0,4±0,4	0,3±0,3	0,54
Noordam 2008 Dosis: 47 µg/kg/d (43)					
	ΔHSDS1a	22/5	0,5	0,66	0,41
	ΔTFSDS	22/5	1,3	1,3	0,98
Choi 2012 Dosis: 66 µg/kg/d (66)					
	ΔHSDS1a	10/8	0,7±0,4	0,9±0,2	0,288
	ΔVC	10/8	3,6±1,6	3,8±1,8	0,325
	ΔIGF1SDS	10/8	2±0,9	4,1±4,1	0,214
	ΔIGFBP3SDS	10/8	0,5±0,3	0,7±0,4	0,182

HSDS preTx: Talla antes del tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia.. ΔHSDS1a : Incremento de talla al final del primer año de tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. IGF1SDS: Niveles de IGF1 antes del tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. IGFBP3SDS: Niveles de BP3 antes del tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. Pico GH: Pico de GH tras test de estimulación en ng/mL. VC preTx: Velocidad de crecimiento en el año previo al tratamiento, en cm/año. VC1a: Velocidad de crecimiento al final del primer año de tratamiento, en cm/año. VC2a: Velocidad de crecimiento al final del segundo año de tratamiento, en cm/año. VC3a: Velocidad de crecimiento al final del tercer año de tratamiento, en cm/año. ΔHSDS2a: Incremento de talla acumulado al final del segundo año de tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. ΔHSDS3a: Incremento de talla acumulado al final del tercer año de tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. ΔIGF1SDS: Incremento de los niveles de IGF1 en desviaciones estándar para la población de referencia tras un año de tratamiento. ΔIGFBP3SDS: Incremento de los niveles de BP3 en desviaciones estándar para la población de referencia tras un año de tratamiento. ΔTFSDS: Incremento de talla final respecto a talla al inicio del tratamiento en desviaciones estándar para la población de referencia. ΔVC: Incremento en la velocidad de crecimiento tras el primer año de tratamiento en cm/año.

al tratamiento en pacientes con mutación en RAF1, un subgrupo que ocasionalmente se ha descrito con talla particularmente baja, y habitualmente excluido de los estudios por la predisposición conocida a padecer miocardiopatía hipertrófica.

### Tratamiento con hormona de crecimiento en otros síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos

En cuanto al tratamiento con GH en otros síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, la experiencia expresamente documentada en pacientes con Síndrome de LEOPARD y síndrome cardiofaciocutáneo es virtualmente inexistente. Dado que los estudios que obtienen talla adulta se iniciaron hace años, y a menudo antes de los recientes descubrimientos en genética molecular, no se puede descartar que algunos de los pacientes *PTPN11* negativos tengan en realidad otros síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos.

En el caso de la Neurofibromatosis tipo 1, si bien la frecuencia de tumores malignos es de hasta un 5%, y la talla baja no es una característica cardinal de la enfermedad, no se puede decir que el hipocrecimiento sea infrecuente<sup>(76)</sup>. Existen datos escasos sobre seguridad y eficacia<sup>(77,78)</sup> que invitan a ser particularmente cautos, y limitar el tratamiento a pacientes con déficit documentado.

El Síndrome de Costello asocia déficits endocrinos que pueden requerir tratamiento con GH, aunque la frecuencia de miocardiopatía hipertrófica y el riesgo elevado de cáncer hacen aconsejable ser precavido en esta entidad. Hay poca experiencia de la respuesta al tratamiento<sup>(79, 80, 81)</sup> y varios casos documentados de efectos secundarios con el mismo<sup>(82, 83, 84)</sup>.

### CONCLUSIONES

Los problemas de crecimiento son una de las manifestaciones propias de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos en general, y del SN en particular. En la actualidad carecemos de estrategias terapéuticas específicas para esta familia de síndromes. El esclarecimiento de la base molecular subyacente a todas ellas abre la puerta al desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento, si bien en un plazo de tiempo aún incierto.

Aunque existen datos de buena respuesta a la GH en pacientes con SN, carecemos de estudios aleatorizados con un número suficiente de pacientes que nos permitan establecer la eficacia y seguridad de este fármaco de forma satisfactoria. Por lo tanto, la comunidad científica tiene la tarea pendiente de desarrollar ensayos clínicos aleatorizados para evaluar este tratamiento.

No existe evidencia documentada de que el tratamiento con GH en pacientes con SN aumente el riesgo de desarrollar miocardiopatía hipertrófica o neoplasias malignas. Con todo, parece prudente evitar el tratamiento con GH en pacientes con SN y miocardiopatía hipertrófica, neoplasias hematológicas o de cualquier otro tipo, o la sustitución aminoacídica p.Thr73Ile en el gen *PTPN11*.

El estudio cardiológico y hematológico y la caracterización genética del paciente, son requisitos previos recomendables antes de iniciar un posible tratamiento con GH en un paciente con SN. Asimismo es aconsejable la monitorización hematológica y cardiológica de estos pacientes durante el mismo.

### Referencias Bibliográficas

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116(4):373-80.
2. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, *et al.* Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39(1):75-9.
3. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, *et al.* Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39(1):70-4.
4. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, *et al.* Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007;39(8):1007-12.
5. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, *et al.* Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007;39(8):1013-7.
6. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, *et al.* Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38(3):331-6.
7. Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, *et al.* Germline missense mutations affecting KRAS Isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 2006;79(1):129-35.
8. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, *et al.* A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet* 2010;42(1):27-9.



9. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, *et al.* Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat* 2009;30(4):695-702.
10. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, *et al.* Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet* 2007;44 (12):763-71.
11. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, *et al.* Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet* 2009;41(9):1022-6.
12. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, Rossi C, Checquolo S, Lepri F, *et al.* Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet* 2010;87(2):250-7.
13. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, *et al.* Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet* 2013;93(1):173-80.
14. Dentici ML, Sarkozy A, Pantaleoni F, Carta C, Lepri F, Ferese R, *et al.* Spectrum of MEK1 and MEK2 gene mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome and genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 2009;17(6):733-40.
15. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, *et al.* Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005;37(10):1038-40.
16. Ogata T, Yoshida R. *PTPN11* mutations and genotype-phenotype correlations in Noonan and LEOPARD syndromes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;2(4):669-74.
17. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, Marino B, Morini E, Pacileo G, *et al.* Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2004;41(5):e68.
18. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med* 2006;12(3):283-5.
19. Denayer E, Legius E. What's new in the neuro-cardio-facial-cutaneous syndromes? *Eur J Pediatr* 2007;166(11):1091-8.
20. Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec No 2:R220-6.
21. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, Kure S, Matsubara Y. The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008;29(8):992-1006.
22. Tidyman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev* 2009;19(3):230-6.
23. Heredia-Ramírez CE, Barros F, Barreiro-Conde J, Castro-Feijoo L, Cabanas P, Pombo M. Rasopatías. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013;4 (1): 68-86.
24. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, *et al.* Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;126(4):746-59.
25. Ramos JW. The regulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in mammalian cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2008;40(12):2707-19.
26. Rubinfeld H, Seger R. The ERK cascade: a prototype of MAPK signaling. *Mol Biotechnol* 2005;31(2):151-74.
27. Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* 2006;24(1): 21-44.
28. Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):295-308.
29. Halilovic E, Solit DB. Therapeutic strategies for inhibiting oncogenic BRAF signaling. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8 (4):419-26.
30. Bader-Meunier B, Tchernia G, Mielot F, Fontaine JL, Thomas C, Lyonnet S, *et al.* Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* 1997;130(6):885-9.
31. Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, *et al.* The mutational spectrum of *PTPN11* in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood* 2005;106(6): 2183-5.
32. Choong K, Freedman MH, Chitayat D, Kelly EN, Taylor G, Zipursky A. Juvenile myelomonocytic

- leukemia and Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(6):523-7.
33. Cheong JL, Moorkamp MH. Respiratory failure, juvenile myelomonocytic leukemia, and neonatal Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(4):262-4.
34. Maile LA, Clemmons DR. Regulation of insulin-like growth factor I receptor dephosphorylation by SHPS-1 and the tyrosine phosphatase SHP-2. *J Biol Chem* 2002;277(11):8955-60.
35. Lima MH, Ueno M, Thirone AC, Rocha EM, Carvalho CR, Saad MJ. Regulation of IRS-1/SHP2 interaction and AKT phosphorylation in animal models of insulin resistance. *Endocrine* 2002;18(1):1-12.
36. Kim SO, Jiang J, Yi W, Feng GS, Frank SJ. Involvement of the Src homology 2-containing tyrosine phosphatase SHP-2 in growth hormone signaling. *J Biol Chem* 1998;273(4):2344-54.
37. Chen PC, Wakimoto H, Conner D, Araki T, Yuan T, Roberts A, *et al.* Activation of multiple signaling pathways causes developmental defects in mice with a Noonan syndrome-associated *SOS1* mutation. *J Clin Invest* 120(12):4353-65.
38. Stofega MR, Herrington J, Billestrup N, Carter-Su C. Mutation of the SHP-2 binding site in growth hormone (GH) receptor prolongs GH-promoted tyrosyl phosphorylation of GH receptor, JAK2, and STAT5B. *Mol Endocrinol* 2000;14(9):1338-50.
39. Binder G. Noonan syndrome, the Ras-MAPK signalling pathway and short stature. *Horm Res* 2009;71 Suppl 2:64-70.
40. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. *PTPN11* mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5377-81.
41. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. *PTPN11* (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5156-60.
42. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, *et al.* Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):300-6.
43. Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol*;159(3):203-8.
44. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988;148(3):220-7.
45. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987;24(1):9-13.
46. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka Y, *et al.* Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3359-64.
47. Otten BJ, Noordam C. Growth in Noonan syndrome. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:31-5.
48. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, Bertola DR, *et al.* Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet* 2012;11(158):2700-6.
49. Binder G, Grathwol S, von Loeper K, Blumensstock G, Kaulitz R, Freiberg C, *et al.* Health and quality of life in adults with noonan syndrome. *J Pediatr* 2012;161(3):501-5 e1.
50. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(4):251-5.
51. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet* 1986;30(3):150-3.
52. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2003;123A(1):68-71.
53. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92(2):128-32.
54. Taback SP, Van Vliet G. Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone. *BMC Pediatr* 2011; 11:49.
55. Ranke MB. Noonan syndrome: growth to growth

- hormone - the experience of observational studies. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:36-40.
56. Padidela R, Camacho-Hubner C, Attie KM, Savage MO. Abnormal growth in noonan syndrome: genetic and endocrine features and optimal treatment. *Horm Res*. 2008;70(3):129-36.
  57. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr* 1996;128(5 Pt 2):S18-21.
  58. Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, *et al.* Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2001;84(5):440-3.
  59. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, Gregory JW, Hertel NT, Sipila I, *et al.* Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(3):267-73.
  60. Lee PA, Ross J, Germak JA, Gut R. Effect of 4 years of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome in the American norditropin studies: Web-enabled research (ANSWER) program(R) registry. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;2012(1):15.
  61. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, Sharland M, Elsayi M, Yamada M, *et al.* The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(6):2291-7.
  62. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, *et al.* Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1953-6.
  63. De Schepper J, Otten BJ, Francois I, Bourguignon JP, Craen M, Van der Burgt I, *et al.* Growth hormone therapy in pre-pubertal children with Noonan syndrome: first year growth response and comparison with Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1997;86(9):943-6.
  64. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(1):53-9.
  65. Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, *et al.* Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J* 2004;51(1):61-8.
  66. Choi JH, Lee BH, Jung CW, Kim YM, Jin HY, Kim JM, *et al.* Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without *PTPN11* gene mutation. *Horm Res Paediatr* 2012;77(6):388-93.
  67. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr* 2005;94(9):1232-7.
  68. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunsold JJ, Jacobs J, *et al.* Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(7):2338-44.
  69. Dahlgren J. GH therapy in Noonan syndrome: Review of final height data. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:46-8.
  70. Barberia Leache E, Saavedra Ontiveros D, Maroto Edo M. Etiopathogenic analysis of the carries on three patients with Noonan Syndrome. *Med Oral* 2003;8(2):136-42.
  71. Noordam C. Growth hormone and the heart in Noonan syndrome. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:49-51.
  72. Ogilvy-Stuart AL, Gleeson H. Cancer risk following growth hormone use in childhood: implications for current practice. *Drug Saf* 2004;27(6):369-82.
  73. Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64(2):115-21.
  74. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, *et al.* Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a *PTPN11* mutation. *Eur J Hum Genet* 2011;19(8):870-4.
  75. Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, Perri A, Vestrucci B, Guidetti M, *et al.* GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome). *Am J Med Genet A* 2013;161A(11):2756-61.
  76. Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, *et al.* Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16 Suppl 2:289-92.

77. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shalet SM. Growth hormone replacement and the risk of malignancy in children with neurofibromatosis. *J Pediatr* 1998;133(2):201-5.
78. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shalet SM. Growth hormone and neurofibromatosis. *Horm Res* 2000;53 Suppl 1:70-6.
79. Stein RI, Legault L, Daneman D, Weksberg R, Hamilton J. Growth hormone deficiency in Costello syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;129A(2):166-70.
80. Okamoto N, Chiyo H, Imai K, Otani K, Futagi Y. A Japanese patient with the Costello syndrome. *Hum Genet* 1994;93(5):605-6.
81. Legault L, Gagnon C, Lapointe N. Growth hormone deficiency in Costello syndrome: a possible explanation for the short stature. *J Pediatr* 2001;138(1):151-2.
82. Gripp KW, Scott CI, Jr., Nicholson L, Figueroa TE. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90(3):256-9.
83. Kerr B, Einaudi MA, Clayton P, Gladman G, Eden T, Saunier P, *et al.* Is growth hormone treatment beneficial or harmful in Costello syndrome? *J Med Genet* 2003;40(6):e74.
84. Kobayashi D, Cook AL, Williams DA. Progressively worsening hypertrophic cardiomyopathy in a child with newly diagnosed Costello syndrome while receiving growth hormone therapy. *Cardiol Young* 2010;20(4):459-61.