

CARRERA DE MEDICINA

## Nombre del Ensayo

Síndrome Cardiofaciocutáneo

## Autor

Jefferson Intriago Yanayaco

## Curso & Paralelo

Cuarto "B"

## Asignatura

Fisiopatología

## Fecha

18-06-2017

Manta- Manabí - Ecuador



## Introducción

Las proteínas de la vía RAS/MAPK (mitogen activated protein kinase pathway) desempeñan un papel fundamental en la proliferación, diferenciación, supervivencia y muerte celular. Desde hace más de 30 años se sabe que el 30% de los cánceres humanos presentan una mutación somática en alguno de los genes que codifican estas proteínas. (Dr. A. Hernández-Martín, 2011)

En contraste con el elevado potencial de malignidad de las mutaciones somáticas, las mutaciones en la línea germinal provocan anomalías en el desarrollo del individuo que, si bien dependen específicamente del gen afectado, a menudo se superponen clínicamente. Así, todos los pacientes comparten un grado variable de retraso mental o dificultades de aprendizaje, trastornos cardíacos, dismorfismo facial, anomalías cutáneas y, en algunas instancias, predisposición al cáncer. (Dr. A. Torrelo, 2009) Entre estos síndromes, conocidos como rasopatías, se incluyen el síndrome de Noonan, el síndrome de Costello, la neurofibromatosis, el síndrome LEOPARD, el síndrome cardio-facio-cutáneo y el síndrome de Legius. Es interesante conocer las manifestaciones cutáneas de las rasopatías, ya que estas pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico de la enfermedad. (Dr. M. Izquierdo, 2003)

## **Abstract**

Proteins of the RAS / MAPK pathway (mitogen-activated protein kinase pathway) play a key role in proliferation, differentiation, survival and cell death. For more than 30 years it has been known that 30% of human cancers have a somatic mutation in the genes encoding these proteins. (Dr. A. Hernández-Martín, 2011)

In contrast to the high malignant potential of somatic mutations, germline mutations cause abnormalities in the individual's development, which, while specifically dependent on the disease, often overlap clinically. Thus, all patients share a variable degree of mental retardation or learning difficulties, cardiac disorders, facial dysmorphism, cutaneous abnormalities and, in some instances, predisposition to cancer (Dr. A. Torrelo, 2009). Among these syndromes, known as Rasopathies, presents Noonan syndrome, Costello syndrome, neurofibromatosis, LEOPARD syndrome, cardio-facial-skin syndrome and Legius syndrome. It is interesting to know the cutaneous manifestations of the scabies, since they can help to clarify the diagnosis of the disease. (Dr. M. Izquierdo, 2003)

## **Síndrome cardiofaciocutáneo**

El síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) es un síndrome que afecta muchas partes del cuerpo, especialmente el corazón (cardio-), la cara (facio-), y la piel (cutáneo). Las personas afectadas también tienen retraso en el desarrollo e incapacidad intelectual. El síndrome CFC hace parte de un grupo de condiciones llamadas RASopatías que incluye, entre otras, el síndrome de Noonan y el síndrome de Costello, que tienen muchos síntomas y señales parecidos. Es causado por cambios (mutaciones) en los genes BRAF (75%-80% de los casos), MAP2K1, MAP2K2 y KRAS (en menos de 5% de los casos). El síndrome CFC es heredado de forma autosómica dominante pero la mayoría de los casos que se han reportado han ocurrido de forma esporádica, es decir, sin que haya otros casos en la familia. El tratamiento es dirigido a los problemas que se presenten. Puede ser necesario hacer operaciones para corregir los problemas del corazón. (National Center for Advancing Translational Science, 2010)

### **¿Qué es el síndrome cardiofaciocutáneo?**

El síndrome cardiofaciocutáneo es una entidad descrita inicialmente por James F Reynolds en 1986. Se caracteriza por presentar retraso psicomotor y del crecimiento, defectos cardíacos congénitos (principalmente estenosis pulmonar y defectos del tabique auricular), cara peculiar y múltiples anomalías ectodérmicas. (Dr. A. Avellaneda, 2008) Se ha señalado que el síndrome cardiofaciocutáneo presenta una gran similitud con el síndrome de Noonan y el síndrome de Costello, y existe cierta controversia en la literatura médica sobre si se trata de entidades diferentes o variantes de un mismo síndrome.

Esta controversia se aclara debido a que el síndrome cardiofaciocutáneo pertenece a la llamada RASopatia, o Síndrome de RAS-MAPK (Ras / mitogen-activated proteína quinasa), que es un grupo de enfermedades con síntomas similares. (Orphanet, 2015)

Cada enfermedad tiene sus propios síntomas característicos, pero muchos de los síntomas son comunes a todo el grupo de enfermedades. Por consiguiente, puede ser

difícil de hacer diagnósticos individuales. Los síntomas varían ampliamente entre el síndrome incluido, y las investigaciones recientes muestran que la diferente RASopatierna puede ser causada por muchos diferentes anomalías genéticas y a anormalidades en los genes (gen) a veces da un síndrome y, a veces otro. El diagnóstico se realiza principalmente en los síntomas y a menudo pueden ser confirmados por el análisis de mutación basada en el ADN. (Göran Annerén, 2011)

### **Causas de la enfermedad – lesión.**

RASopatierna causada por cambios (mutaciones) en los genes que controlan la formación de proteínas (codificar) en una señal de llamada RAS-MAPK (la Ras / mitogen-activated proteína quinasa). Esta vía de señalización es importante en la señalización celular, un proceso vital por el que las células se comunican entre sí y responden a estímulos externos, tales como factores de crecimiento. RASopatierna recibe su nombre común para la señalización, la RAS-MAPK, que se ve afectada. . (José Antonio Manjón, 2007)

### **Defectos cardíacos congénitos**

Los defectos cardíacos congénitos diagnosticados mediante ecografía. El tipo de enfermedades del corazón y la gravedad determina el procesamiento necesario. puede necesitar un estrechamiento pronunciado de solapas lungpulsåderns (pulmonalisstenos) ser abordado directamente, ya sea mediante la denominada angioplastia con balón o cirugía. (Narciso Pérez-Oliva, 2003) La angioplastia con balón incluye un catéter de plástico en el torrente sanguíneo a través de una vena en la ingle y se coloca en la abertura de la válvula estrechado. El globo se infla para dilatar la estenosis. Si la estenosis es menos pronunciada, estos procedimientos que se realizan en algún momento en los primeros años de vida. Cuando la insuficiencia cardíaca es debido al engrosamiento del músculo cardíaco (cardiomiopatía hipertrófica), la función del corazón a veces se puede mejorar con la medicación, y en casos raros puede requerir cirugía. (Dr. M. Izquierdo, 2003)

## **Problemas con la alimentación**

A veces se hace necesario sonda o PEG, una conexión lograda operacionalmente a la pared abdominal a través del estómago ("botón", gastrostomía endoscópica percutánea). Un dietista puede proporcionar información acerca de diversos alimentos y suplementos nutricionales, y un terapeuta del habla puede asesorar sobre cómo las habilidades motoras orales son estimuladas para mejorar masticar y tragar funciones. reflujo gastroesofágico veces necesitan cirugía. Por el contenido de fibra de la dieta aumentado, los problemas de estreñimiento. (Göran Annerén, 2011)

## **Genética**

El síndrome cardio-facio-cutáneo (SCFC, OMIM 115150) es un trastorno genético raro de aparición esporádica y herencia autosómica dominante. Hasta el momento se han descrito mutaciones en los genes BRAF, MAP1K1, MAP2K2 y KRAS. (Santiago Gómez-Díez, 2003)

El gen BRAF se localiza en el cromosoma 7q34, consta de 18 exones y se extiende a lo largo de 190Mpb. Entre el 40 y el 78% de los pacientes con SCFC presentan mutaciones germinales en este gen, que casi nunca está alterado en el resto de las rasopatías. La mutación más prevalente es la Q257R, que se localiza en el exón 6, seguida de otras en los exones 11,12,14 y 15. Aproximadamente un 25% de los pacientes presenta una mutación en los genes MAP2K1 o MAP2K2, los cuales se localizan en los cromosomas 15q22 y 19p13.3 respectivamente. Ambos contienen 11 exones y codifican las proteínas MEK1 y 2 respectivamente; estas proteínas son activadas por la proteína RAF y tienen capacidad para fosforilar las proteínas ERK1 y ERK2. El gen KRAS se localiza en el cromosoma 12p12.1, consta de 6 exones y genera dos isoformas de ARNm, una de las cuales (KRASA4a) se expresa en todos los tejidos del organismo, mientras que la otra (KRASA4b) no se expresa en el corazón. (Dr. A. Torrelo, 2009)

## **Herencia**

En una enfermedad autosómica dominante, si se hereda una copia del gen anormal la persona puede ser afectada. En general, la copia anormal es heredada de uno de los padres, que también tiene la enfermedad. En algunos casos la enfermedad autosómica dominante ocurre como una afección nueva (de novo) sin que ninguno de los padres tenga una copia anormal del gen responsable por la enfermedad. Si una persona tiene una enfermedad autosómica dominante la chance de tener un hijo o hija afectado (a) con esta enfermedad es de 50% para cada embarazo.( Santiago Gómez-Díez, 2003)

Como repaso, los seres humanos tienen 23 pares de cromosomas y en cada cromosoma hay muchos genes, que tienen la información genética. Los genes, como los cromosomas, vienen en pares, un gen en cada par viene de la madre y el otro del padre. (Göran Annerén, 2011)

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se establece con as pruebas genéticas. En más o menos 75% de los casos las mutaciones se encuentran en el gen BRAF y en más o menos 25% de los casos las mutaciones se encuentran en los genes MAP2K1, MAP2K2, y KRAS. (Joaquín Fernández-Toral, 2005)

Para confirmar el diagnóstico se han considerado algunos indicios en el paciente que nos ayudan a comprobar el síndrome:

- Incapacidad intelectual.
- Defectos cardiacos.
- Macrocefalea.
- Baja estatura.
- Cabellos ralos.
- Ausencia o escasas de pestañas y cejas
- Frontal alto.
- Constricción en la frente. (Dr. A. Hernández-Martín, 2011)

## **Características morfológicas de los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo.**

- Frente ancha.
- Constricción temporal bilateral.
- Hendiduras palpebrales incurvadas hacia abajo.
- Puente nasal deprimido
- Ojeras con hélix prominentes.
- Retraso psicomotor moderado o severo. .(Dr. A. Hernández-Martín, 2011)

## **Anomalías cardíacas presentes en los pacientes con síndrome cardiofaciocutáneo.**

Las anomalías cardíacas se encuentran presentes en el 75% de los pacientes con éste síndrome entre ellas se destacan:

- Estenosis pulmonar (45%).
- Miocardiopatía hipertrófica (40 %).
- Defectos en el septum interauricular (22%) (Joaquín Fernández-Toral, 2005)

## **Manifestaciones cutáneas**

- ✓ Pelo rizado, corto y escaso
- ✓ Descamación ictiosiforme
- ✓ Hiperqueratosis folicular
- ✓ Uleritema ofriógenes
- ✓ Nevus adquiridos múltiples
- ✓ Máculas café con leche(Santiago Gómez-Díez, 2003)
- ✓ Uleritema ofriógenes.
- ✓ Queratosis pilar.
- ✓ Hiperqueratosis palmoplantar.
- ✓ Hemangiomas. . (José Antonio Manjón, 2007)



### **Otras manifestaciones cutáneas descritas en algunos pacientes:**

- ✓ Aceleración en el crecimiento de las uñas.
- ✓ Escases de vello en las extremidades.
- ✓ Olor axilar prepuberal.
- ✓ Pliegue de los lóbulos de las orejas.
- ✓ Acantosis nigricans.
- ✓ Pezones hiperplásicos.
- ✓ Metaplasia escamosa écrina.
- ✓ Granulomas perianexiales.( Dra. Eulalia Baselga, 2016)

### **Efecto del síndrome cardiofaciocutáneo en los niños al nacer.**

El peso y la longitud generalmente son normales al nacer, pero los niños crecen muy poco después. Tienen dificultades para chupar, vomitar mucho y no ganar peso que los demás niños. Algunos tienen problemas con la llamada enfermedad de reflujo gastroesofágico, lo que significa que el contenido del estómago se escape hacia la parte inferior del esófago y puede causar inflamación. El estreñimiento es común. En los niños con síndrome es a menudo los testículos permanecen en la cavidad abdominal (testículo retencio). Unos pocos niños pueden tener un agrandamiento del bazo y el hígado.

El crecimiento óseo y la maduración se retrasan, y los niños serán más cortos que sus compañeros. El cuello es corto, y hay cambios en la columna vertebral con curvaturas anormales en la espalda (cifosis / escoliosis) y el pecho (esternón o en forma de cuña en boxes en el esternón). *Si los testículos no descienden al escroto deben someterse a cirugía temprana.* (Joaquín Fernández-Toral, 2005)

### **Diagnóstico temprano u oportuno**

El contacto temprano con otros especialistas que se requieran habilitación, que a veces incluyen la rehabilitación auditiva. El alcance de las limitaciones funcionales determinará qué medidas son necesarias. (Dr. A. Hernández-Martín, 2011) Con el fin de estimular

mejor el desarrollo del niño y compensar las limitaciones funcionales necesitan esfuerzos iniciados antes de tiempo. En un equipo de habilitación incluye profesionales con conocimientos específicos de discapacidad y su impacto en la vida diaria, la salud y el desarrollo. Los esfuerzos realizados en los campos de la medicina, educativos, psicológicos, sociales y técnicos. Consisten entre otras cosas de la investigación, el tratamiento, las herramientas de prueba, la información sobre la discapacidad y la orientación. (Joaquín Fernández-Toral, 2005)

### **Síndrome cardio-facio-cutáneo y riesgo de cáncer**

- Al contrario de lo que ocurre en otros síndromes de la vía RAS/MAPK, en el SCFC no parece haber riesgo aumentado de malignidad. (José Antonio Manjón, 2007) No obstante, se han descrito en algunos pacientes con una mutación germinal en BRAF que desarrollaron una leucemia linfoblástica aguda, otro con hepatoblastoma metastásico, y uno más con un neuroblastoma, por lo que no se debe despreciar este riesgo. (Narciso Pérez-Oliva, 2011)

### **Prevalencia**

Se estima que su prevalencia es inferior a 1 / 1.000.000 nacimientos. Tiene una herencia autosómica dominante. El inicio ocurre generalmente durante la edad neonatal o infantil. (Dr. Miguel Torres, 2013)

### **Tratamiento**

Debido a que el síndrome cardio-facio-cutáneo afecta muchos órganos y sistemas la mayoría de los individuos afectados requiere de los cuidados de varios especialistas diferentes que pueden incluir pediatras, dermatólogos, neurólogos, gastroenterólogos, ortopedistas, endocrinólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y otros médicos. (A. Torrelo, 2009)

Deben ser hechos ecocardiogramas periódicos debido a la alta frecuencia de problemas cardiacos como también exámenes neurológicos y de los ojos y chequeos rutineros para determinar problemas de crecimiento y de la columna.[Cada señal y síntoma específico debe ser tratado adecuadamente. Es muy importante que se haga una estimulación precoz para que los afectados alcancen su máximo potencial y que los problemas de alimentación en los bebés sean resueltos rápidamente. (A. Torrelo, 2009)

En conclusión no existe una cura efectiva. El tratamiento es únicamente sintomático, dirigido a la educación especial y ocupacional, terapia del habla y el cuidado apropiado de la piel. Los problemas de alimentación pueden requerir alimentación por tubo o incluso de gastrostomía. defectos del corazón pueden requerir corrección quirúrgica.( José Antonio Manjón, 2003)

## Conclusiones

- ❖ El síndrome cardiofaciocutáneo consiste en mal formaciones congénitas especialmente en el gen Ras.
- ❖ Éste síndrome va a traer como consecuencias defectos y deformaciones tanto a nivel cardíaco como cutáneo, aquellos que van a permitir diferenciar de otras enfermedades que pertenecen al mismo grupo de gen Ras mutado.
- ❖ Su prevalencia a nivel mundial es muy baja así que al mostrarse casos nuevos, los médicos especialmente de atención primaria desconocen de esta patología.

## Bibliografía

- + [http://www.enfermedades-raras.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1046&Itemid=171](http://www.enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1046&Itemid=171)
- + <http://www.actasdermo.org/es/sindrome-cardiofaciocutaneo-con-acantosis-nigricans/articulo/13045983/>
- + <https://asdoencasraras.blogspot.com/2013/05/sindrome-cardio-facio-cutanea.html>
- + <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12554/sindrome-cardio-facio-cutaneo>
- + <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/kardiofaciokutantsyndrom>
- + [https://www.orpha.net/data/patho/Pub/Ext/de/SyndromeDieMitAngeborenenHerzfehlernEinhergehen\\_DE\\_de\\_PUB\\_ORPHA156532.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pub/Ext/de/SyndromeDieMitAngeborenenHerzfehlernEinhergehen_DE_de_PUB_ORPHA156532.pdf)
- + <http://www.actasdermo.org/es/rasopatias-trastornos-del-desarrollo-con/articulo/S000173101100113X/>