

Artículo de presentación de casos clínicos

Síndrome de Noonan. Reporte de caso clínico

Noonan syndrome. Clinical case report

Priscila Elizabeth Philco Toaza *, Katherine Melissa Zurita Paredes*

*Universidad Técnica de Ambato – Carrera de Medicina, Ambato, Ecuador
pe.philco@uta.edu.ec

Recibido: 21 de julio del 2022

Revisado: 28 de noviembre del 2022

Aceptado: 14 de diciembre del 2022

Resumen.

Introducción: El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por tener una triada clásica: rasgos craneofaciales muy característicos, talla baja y anomalías cardiovasculares congénitas. La alteración genética se da en los genes que codifican para las proteínas comprometidas en la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) generalmente la mutación se da en 4 genes. Las manifestaciones clínicas son variadas y multisistémicas. Tiene una estrecha relación con la lentiginosis múltiple, síndrome Costello y síndrome cardiofaciocutáneo. El diagnóstico es netamente clínico y la esperanza de vida es similar a la de la población en general si el cuadro no es muy severo.

Objetivo: Describir el caso clínico de un paciente con Síndrome de Noonan y realizar una revisión bibliográfica actualizada de la presentación clínica, diagnóstico y manejo clínico.

Materiales y métodos: Se realiza revisión exhaustiva de artículos científicos, consultando las bases de datos PUBMED, ELSEVIER, SCIELO, SCIENCE DIRECT, MEDSCAPE, REVISTA ECUATORIANA DE PEDIATRIA en su mayoría del año 2018 en adelante, en los idiomas español e inglés. Se revisaron artículos completos y revisión de casos clínicos.

Resultados: Paciente masculino, de 2 años 2 meses de edad, con antecedentes de amenaza de parto pretérmino a la semana 34 de gestación, es llevado a consulta por presentar ptosis palpebral y talla baja, es valorado por genética dando como resultado una facie característica que recuerda al síndrome de Noonan y la confirmación del diagnóstico por pruebas moleculares, realizándose también pruebas de laboratorio y citas de seguimiento.

Conclusiones: El síndrome de Noonan (SN) se caracteriza por una tríada típica que incluye fenotipo facial típico, cardiopatía congénita y talla baja. El diagnóstico es completamente clínico por lo que los médicos de atención primaria deben estar debidamente capacitados para levantar sospechas de un posible SN y se puede establecer mediante los criterios de Van Der Burgt aunque las pruebas genéticas pueden ayudar a la evaluación de los riesgos y en el manejo terapéutico este último debe ser individualizado según la edad y el pronóstico va a depender de la gravedad de signos y síntomas presentados.

PALABRAS CLAVES: Talla baja, gen, mutación, rasopatias, vía de señalización intracelular

Abstract

Introduction: Noonan syndrome (NS) is a genetic disorder of autosomal dominant inheritance. It is characterized by a classic triad: very characteristic craniofacial features, short stature and congenital cardiovascular anomalies. The genetic alteration occurs in genes encoding proteins involved in the intracellular signaling pathway of RAS-MAPKs (mitogen-activated protein kinases), usually the mutation occurs in 4 genes. The clinical manifestations are varied and multisystemic. It is closely related to multiple lentiginosis, Costello syndrome and cardiofaciocutaneous syndrome. The diagnosis is purely clinical and life expectancy is similar to that of the general population if the disease is not very severe.

Objective: To describe the clinical case of a patient with Noonan syndrome and an updated review of its clinical presentation, diagnosis and clinical management.

Material and methods: An exhaustive review of scientific articles was performed, consulting PUBMED, ELSEVIER, SCIELO, SCIENCE DIRECT, MEDSCAPE, REVISTA ECUATORIANA DE PEDIATRIA

databases, mostly from 2017, in Spanish and English languages. Full articles and clinical case reviews were reviewed.

Results: 20 articles were selected. Review articles, observational studies, descriptive, retrospective, clinical cases, clinical practice guidelines. A descriptive study was carried out for the presentation of a clinical case corresponding to Noonan syndrome. The case is presented of a 2-month-old male patient who is brought to the consultation for presenting palpebral ptosis and short stature, is evaluated by genetics resulting in characteristic facie reminiscent of Noonan syndrome and the diagnosis is confirmed by molecular tests, laboratory tests and follow-up appointments are also performed.

Conclusions: Noonan syndrome is characterized by a typical triad including typical facial phenotype, congenital heart disease and short stature. The diagnosis is entirely clinical so primary care physicians should be properly trained to raise suspicion of possible NS and can be established by Van Der Burgt criteria although genetic testing can help in risk assessment and therapeutic management should be individualized according to age and prognosis will depend on the severity of presenting signs and symptoms.

KEY WORDS: Short stature, gene, mutation, rasopathies, intracellular signaling pathway.

Introducción.

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por tener una tríada clásica: rasgos craneofaciales muy característicos, talla baja y anomalías cardiovasculares congénitas siendo la más frecuente la estenosis pulmonar (1,2,3).

Además, se puede acompañar de diferentes fenotipos dependiendo la edad del paciente, diferentes niveles de discapacidad intelectual, displasia linfática, alteraciones de la coagulación, problemas alimenticios durante la etapa de la infancia, problemas cutáneos según la mutación causal como nevus pigmentado, lentigo y manchas color café con leche (café-au-lait) (1,2,3).

La alteración genética se da en los genes que codifican para las proteínas comprometidas en la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) generalmente la mutación se da en 4 genes, esta vía controla la multiplicación, maduración y muerte celular de cada célula de nuestro cuerpo (1,2,3).

Dicha alteración provoca fenotipos similares entre el síndrome de Noonan y otras enfermedades como el síndrome de Costello, lentiginosis múltiple, la neurofibromatosis tipo 1 y 2, síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) y síndrome de Legius por lo que se las denomina como rasopatías o síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos (1,2,3).

El síndrome de Noonan está estrechamente relacionado con la lentiginosis múltiple o antes llamado síndrome de LEOPARD, nombrado así por las principales manifestaciones clínicas que produce Lentigenes (lentiginosis), ECG abnormalities (anormalidades de electrocardiograma), Ocular hypertelorism (hipertelorismo ocular), Pulmonary stenosis (estenosis pulmonar), Abnormalities of genitalia (anormalidades en los genitales), Retardation of

growth (retraso en el crecimiento), Deafness (sordera) (4).

Este síndrome acompañado de lentiginosis múltiple se caracteriza más por las manifestaciones clínicas como las manchas de color café con leche y pequeñas manchas coloreadas en la piel con bordes claramente definidos que es la lentiginosis acompañado de pérdida auditiva. También se relaciona con el CFC, tienen similares rasgos faciales, esqueléticos y cardiacos, pero en este síndrome los rasgos faciales son más acentuados o toscos, tienen más problemas de alimentación como reflujo gastroesofágico, aspiración, vómitos y aversión oral y la mayoría de ellos presenta discapacidad intelectual (4).

Por último, el síndrome de Costello se relaciona tanto con el síndrome de Noonan como con el CFC pero dicha patología presenta niveles más altos de discapacidad intelectual y el riesgo de padecer cáncer es más alto en esta enfermedad que en las anteriores con un índice del 15% durante toda la vida(4).

La incidencia oscila entre 1/1.000 y 1/2.500 RN vivos, y afecta por igual a ambos sexos y a todos los grupos étnicos. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y sistémicas (5,6).

El diagnóstico es netamente clínico, sin embargo, puede ser comprobado en consulta por genética. En el 50% de los casos se debe a mutaciones en el gen proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11), SOS Ras/Rac Guanine Nucleotide Exchange Factor 1 (SOS1) en 10–15 % de los casos, y Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase (RAF1) y Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) cada uno en el 5 % de los casos (5,6).

Un aspecto muy importante es el riesgo del SN de desarrollar cáncer de nervios (neuroblastoma), cáncer de músculos (rabdiomiosarcoma embrionario) y trastornos hematológicos (Trastorno mieloproliferativo, leucemia

mielomonocítica juvenil) según el St. Jude Children's Research Hospital, un centro de investigación y tratamiento pediátrico de enfermedades catastróficas, tienen cierta predisposición de desarrollar algunos tipos de cáncer y trastornos hematológicos como trastorno mieloproliferativo, leucemia mielomonocítica juvenil, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma embrionario (7).

También tienen tendencia a desarrollar tumores no cancerosos más frecuentes en la mandíbula, afectando las células gigantes y tumores de las células granulares afectando a la piel o las membranas mucosas. No se conoce exactamente el grado exacto para desarrollar cáncer, pero a nivel general suele ser un índice muy bajo (7, 25).

La esperanza de vida de las personas con SN es muy parecida a la población en general, si se realiza un diagnóstico precoz y realiza todos los procesos de seguimiento de la enfermedad. En casos muy severos la esperanza de vida es un poco menor que la población en general(7).

Objetivo: Describir el caso clínico de un paciente con Síndrome de Noonan y realizar una revisión actualizada de su presentación clínica, diagnóstico y manejo clínico.

Materiales y métodos

Se seleccionaron 25 artículos. Artículos de revisión, estudios observacionales, descriptivos, retrospectivos, revisiones sistemáticas, casos clínicos, guías de práctica clínica. Se realizó un estudio descriptivo, para presentación de caso clínico correspondiente a Síndrome de Noonan. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de años 2 meses de edad que es llevado a consulta por presentar ptosis palpebral y talla baja, es valorado por genética dando como resultado una facie característica que recuerda al síndrome de Noonan y la confirmación del diagnóstico por pruebas moleculares, realizándose también pruebas de laboratorio y citas de seguimiento.

Caso clínico:

Paciente masculino de 2 años 2 meses de edad, con fecha de nacimiento el 02 de marzo del 2020 producto de la segunda gesta por parto cefalovaginal, hijo de madre de 23 años de edad y padre de 25 años de edad no consanguíneos, ambos sin antecedentes patológicos personales de importancia. En antecedentes prenatales, edad gestacional 39.4 semanas, se realizó 13 controles, 3 ecografías normales según referencia verbal de la madre; exámenes de VIH, TORCH, VDRL no reactivos; recibe suplementos vitamínicos como

hierro, calcio y ácido fólico; inmunizaciones: recibió 2 dosis de la vacuna antitetánica a las semanas 20 y 30 de la gestación.

Presentó complicaciones durante el embarazo, infección de las vías urinarias en la semana 28 y 32 con tratamiento ambulatorio completo, amenaza de parto pretérmino a la semana 34 tratada ambulatoriamente y recibe dosis de maduración pulmonar completa.

En antecedentes natales, recién nacido nace por parto cafalovaginal a las 37.2 semanas de gestación calculado por fecha de última menstruación (FUM) confiable; nació con un peso de 3080 gramos, talla de 49 centímetros, perímetro cefálico de 34 centímetros y Apgar 8-9, sin obtenerse más datos del nacimiento.

En antecedentes postnatales, la madre presentó hemorragia después del nacimiento y el recién nacido presentó hiperbilirrubinemia al nacimiento por lo que permanece en lámpara de fototerapia por 8 días. No se obtienen datos sobre las inmunizaciones después del nacimiento y la historia de la alimentación.

En la historia del desarrollo, sostén cefálico a los 4 meses, intenta sedestación, pero no lo logra solo, da giros completos, agarra objetos, balbucea, socializa. Madre refiere que dice bislabos como mamá, papá, ñaña pero no se evidencia en consulta. A los 10 meses de edad es valorado por genética al presentar ptosis palpebral y talla baja. En el examen físico se evidencia: cráneo de aspecto triangular con base invertida, frente amplia, ptosis palpebral bilateral de predominio derecho, fisuras palpebrales desviadas hacia abajo, puente nasal ancho y bajo, nariz hipoplásia, labio superior prominente, aspecto en boca de pescado, microretrognatia, mejillas amplias, orejas rotas, implantación del cabello posterior bajo en línea recta, cuello corto y ancho con pliegue redundante, tórax deforme con carinatum superior y excavatum inferior discreto, no hernias, abdomen sin alteraciones, genitales no se palpa teste derecho, sacro sin alteraciones, extremidades simétricas, pies regordetes, no soplos, tono conservado, retraso del desarrollo y llanto peculiar.

Como resultado del examen físico da una facie característica que recuerda al síndrome de Noonan. Los estudios genéticos y moleculares se los realizó en Hospital General Ambato, confirmado molecularmente con una variante patogénica en el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11(PTPN11), portador de la mutación: la transición 922A>G, que predice una sustitución Asn308Asp.

La última ecografía renal realizada se reporta normal, última ecocardiografía realizada reporta

corazón de estructura normal, adecuada función biventricular, inexistencia de datos de hipertensión pulmonar, válvula pulmonar de características normales, normofuncionante.

En electrocardiograma se evidencia extrasístole supraventricular aislada. En valoración con endocrinología el 07 de febrero del 2022, se cuantifica un peso de 9.300 kilogramos (Z -2.04), talla de 76 centímetros (Z -3.38), perímetro cefálico de 46 centímetros (Z -1.46) y relación peso/talla 9.3 (Z -0.78).

Se diagnostica una edad ósea de 1 año 3 meses y edad cronológica de 1 año 11 meses; eje somatotropo: talla baja sindromática con edad ósea muy retrasada, recomendando realizar vigilancia de la velocidad del crecimiento; eje tiroideo: eutiroides clínicamente y solicita estudios de laboratorio; eje gonadotropo: pre-puberal; eje corticotropo: asintomático.

En el plan de tratamiento indica que lleve un estilo de vida saludable, dieta equilibrada, exámenes de laboratorio y citas de seguimiento. En control oftalmológico se evidencia párpado caído del ojo derecho, agudeza visual de lejos (AVL) se mantiene en ambos ojos, ptosis de ojo derecho cubre el eje visual, epiblefaron, para fondo de ojo y refracción no colabora.

En control con otorrinolaringología, al examen físico irritable, implantación baja del pabellón auricular, conducto auditivo externo (CAE) permeable, criptorquidia de helix, cuello corto, telecanto, párpados caídos y lacrimal sin obstrucción; rinoscopia, septo con leve desvío hacia la derecha, cornetes eutróficos; orofaringe normal, paladar íntegro y úvula en línea media; otoscopia, tímpano íntegro bilateral, no se evidencia líquido en la caja timpánica.



Imagen 1: Paciente masculino de 2 años 2 meses de edad con Síndrome de Noonan

Fuente: Med. Esp. Priscila Philco

Descripción: Se observa cráneo de aspecto triangular con base invertida, frente amplia, ptosis palpebral bilateral de predominio derecho, telecanto, nariz hipoplásica, implantación baja del pabellón auricular, labio superior prominente, aspecto en boca de pescado y cuello corto.

Resultados:

De acuerdo con diversos estudios y resultados obtenidos el Síndrome de Noonan es una RASopatía autosómica dominante que se debe a mutaciones en genes que codifican para proteínas de la vía de señalización RAS / MAPK pues esta vía participa en la regulación de la proliferación, supervivencia y diferenciación celular (1).

Los genes implicados son PTPN11 en el 50 % de los casos, seguido por mutaciones en SOS1 (el 10-15 %), RAF1 (el 5-15 %), RIT1 (el 4-9 %), KRAS (< 1 %), BRAF (< 1 %), SHOC2 (< 1 %) y CBL (< 1 %) y en menor medida existe mutación en NRAS, MEK2, RRAS, RASA2, A2ML1 y SOS2. Por otro lado, el SN causado por variantes patogénicas en LZTR1 se puede heredar de forma autosómica dominante o autosómica recesiva, y las mutaciones de novo representan el 60 % de los casos(8)(2)(9). En la actualidad, con el descubrimiento de todos estos genes, es posible identificar la causa de casi un 75-80% de los pacientes con síndrome de Noonan(1).

Los criterios diagnósticos de VAN DER BURGT (TABLA 1) , valorados por un médico experto pueden ayudar a diagnosticar el SN (1,22,24)

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Van Der Burgt.

Criterios diagnósticos de Van Der Burgt			
	Característica	Criterio mayor	Criterio menor
1	Facial	Dismorfología facial típica. (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
2	Cardiaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
3	Talla para edad y sexo:	< percentil p3	< percentil p10
4	Pared torácica	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
5	Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
6	Otras	Todos los siguientes: Discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

Fuente: Villaroel J, Molina L, Zurita L, Zavala A. Reporte de un caso de síndrome de Noonan diagnosticado en atención primaria. Medwave. 2020. Diagnóstico clínico definitivo: si el paciente cumple con 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores o 3 menores.

Actualmente, para el diagnóstico prenatal se está utilizando muestras de vellosidades coriónicas o muestra de líquido amniótico como parte del diagnóstico prenatal en el síndrome de Noonan, signos claros que podemos observar aunque inespecíficos son el aumento de la translucencia nucal, higroma quístico o ascitis, estos signos pueden comprometer la muerte fetal y producir complicaciones fetales como polihidramnios, miocardiopatía y cardiopatías congénitas (14). La evidencia sugiere que cuando existe ausencia del cariotipo se debe incluir al síndrome de Noonan como diagnóstico diferencial debido al aumento de la translucencia nucal, porque existe relación con problemas cardíacos, polihidramnios y accidentes cerebrovasculares múltiples (15).

Los hallazgos ecográficos han demostrado que en el síndrome de Noonan en el 70% de los casos muestra un pliegue cutáneo marcado o el músculo trapecio prominente, cabe aclarar que la ecografía prenatal tiene especificidad de 52% y la sensibilidad del 61% para el diagnóstico del síndrome de Noonan, los niños tienen un

hipocrecimiento posnatal simétrico, la longitud y el peso serán los presentados adecuadamente para su edad, en ciertas excepciones se presenta aumento de peso al nacer que se explica por la presencia de linfedema periférico, en casos repetidos eran más prematuros y con talla pequeña para la edad gestacional al momento del nacimiento (16).

Un correcto examen físico para el diagnóstico del síndrome de Noonan ayuda a diagnosticarlo de manera oportuna a su diagnóstico debido a que los signos encontrados se confundían con características clínicas que se dan en el síndrome de Turner, es debido a estas características que se le conoce a este síndrome de Noonan como pseudosíndrome (15, 20).

Tanto las pruebas genéticas como los signos clínicos favorecen el diagnóstico de este síndrome, entre los criterios para poder diagnosticarlo encontramos: talla baja, dismorfología facial típica que será más evidente en bebés y niños y no regularmente en adultos, patologías cardíacas como estenosis de válvula pulmonar, cardiomiopatía condición hipertrófica, pared torácica que se presenta como un signo hueco,

testículos que no descienden conocido como criptorquidia, discapacidad intelectual leve, deficiencias en el sistema linfático (15), el examen físico y neurológico, se utilizarán tablas de SN para evaluar el crecimiento de los pacientes, ecocardiografía y electrocardiografía, se evaluará la parte visual y auditiva de los pacientes, también se realizarán hemogramas y exámenes de urología (17)

Por otro lado, los neonatos con SN presentan dificultades para la alimentación debido a una succión débil, periodos de náuseas, vómito y reflujo gastroesofágico, sin embargo, estos síntomas se resuelven o mejoran durante los primeros 15 días de vida (2).

Existen alteraciones genitourinarias, renales, autoinmunidad tiroidea, enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico, vitiligo y uveítis anterior(2). En relación con los trastornos musculoesqueléticos existe deformidad del tórax como pectus excavatum inferior y carinatum superior en 70-95% de los casos, también es frecuente la presencia

de pezones separados, cúbito valgo, genu valgo y escoliosis (2,12).

Así mismo, existe una gran tendencia a desarrollar hematomas y sangrado además de aumento del riesgo de neoplasias hematológicas como la leucemia mielomonocítica juvenil y tumores sólidos (2,12).

Se ha descrito también la presencia de manifestaciones orodentales, trastornos linfáticos como el linfedema, alteraciones cutáneas, pubertad retrasada, cabello grueso, rizado o escaso, problemas de comportamiento, trastornos del habla y problemas de la vista y audición, estas 3 últimas manifestaciones pueden contribuir a las dificultades de aprendizaje (2,12,23).

El diagnóstico diferencial se debe establecer con otras RASopatías como lo son el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente denominado síndrome LEOPARD), el síndrome cardiofaciocutáneo, de Costello, de Noonan-like con cabello anágeno suelto y neurofibromatosis tipo 1 (TABLA 2) (1).

Tabla 2: Diagnóstico diferencial del Síndrome de Noonan.

Características diferenciales de las otras RASopatía	
Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple	Lentiginosis múltiple, miocardiopatía hipertrófica y sordera neurosensorial, talla conservada
Síndrome cardiofaciocutáneo	Rasgos faciales toscos, anomalías ectodérmicas, anomalías del sistema nervioso central, epilepsia y discapacidad intelectual. Trastornos graves de la alimentación
Síndrome de Costello	Miocardiopatía hipertrófica. Taquicardia atrial multifocal. Tumores sólidos (15-20%) Trastornos graves de la alimentación. Pliegues palmo-plantares profundos, lesiones verrucosas y papilomas múltiples
Síndrome de Noonan-like con cabello anágeno suelto	Cabello anágeno suelto. Displasia válvula mitral, defectos septales Conducta hiperactiva. Déficit de hormona de crecimiento

Neurofibromatosis tipo 1	Manchas café con leche, nódulos de Lisch en iris, pecas axilares e inguinales, neurofibromas, gliomas del nervio óptico. Algunos rasgos fenotípicos de síndrome de Noonan
--------------------------	---

Fuente: Carvicalla A, Quintero S, Suárez L. Guía clínica para la atención del paciente con síndrome de Noonan. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2021.

Las pruebas genéticas pueden ayudar con la evaluación de riesgos y el manejo del paciente, se recomienda la realización en el momento del diagnóstico clínico o sospecha (12). Es importante que se realice un diagnóstico temprano y preciso del SN ya que ayudaría al manejo clínico y optimizaría los resultados de desarrollo y a largo plazo (12, 21).

Actualmente no existe un tratamiento específico para el SN ya que cada paciente requiere un enfoque de manejo individualizado según la edad (Tabla 3) y tiene un pronóstico diferente según los síntomas y la gravedad (12, 18, 21).

Tabla 3. Recomendaciones para el seguimiento en la edad de 1-5 años.

Recomendaciones para el seguimiento en la edad de 1-5 años	
	1-5 años
Alimentación y ganancia ponderal	Remitir a consultas especializadas para evaluación de la alimentación y de la deglución si precisa. Los vómitos repetidos deberían estudiarse para descartar reflujo gastroesofágico o malrotación. Tratamiento con medidas antirreflujo si precisa. Los vómitos persistentes o el rechazo de la alimentación pueden precisar alimentación por sonda/gastrostomía.
Monitorizar crecimiento en tablas generales y específicas	Cada 6-12 meses
Evaluación cardiológica	En el momento del diagnóstico. Al menos una vez en este grupo de edad. Manejo apropiado según diagnóstico. Remitir a especialista.
Evaluación audición	Anual
Evaluación oftalmológica	Manejo apropiado según diagnóstico.
Evaluación neurológica	Anual
Monitorizar escoliosis	Anual
Descenso testicular	Anual
Evaluación coagulación	En caso de cirugía
Evaluación tiroides	Cada 6-12 meses
Evaluación desarrollo psicomotor	Desarrollo del habla
Problemas cutáneos	Manejo apropiado según diagnóstico.

Evaluación odontólogo	Manejo apropiado según diagnóstico. Remitir a especialista
Apoyo social/remitir a grupos de apoyo	En el momento del diagnóstico + Al menos una vez en este grupo de edad

Fuente: Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, Gonzalez-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. Elsevier. 2020.

Tratamiento con hormona de crecimiento

La baja estatura en SN es una indicación aprobada para la terapia con hormona de crecimiento, aunque todavía la dosis no es concluyente, pero se basa según la experiencia previa del síndrome de Turner, es decir, de 45-50 microgramos/kg/día, la dosis típica es de 50 microgramos/kg/día. Con este tratamiento la altura final es claramente por debajo de la altura objetivo, pero la mayoría de los niños alcanzan una altura >2 DE (13).

La hormona de crecimiento no provoca efectos adversos graves, ocasionalmente provoca cefalea, dolor o eritema en el lugar de la inyección. No existe evidencia que el tratamiento con hormona de crecimiento no provoca progresión de miocardiopatía hipertrófica, sin embargo, es importante monitorear el grosor de la pared ventricular durante la terapia (13).

La terapia con hormona de crecimiento no se recomienda en niños menores de 4 años con mutaciones en los genes PTPN11, RIT1 y RAF por el riesgo de miocardiopatía hipertrófica y leucemia aguda. Así mismo no existe evidencia significativa del aumento del riesgo de desarrollar cáncer durante la terapia con hormona de crecimiento pero tampoco significa que este riesgo esté ausente(13, 19).

Discusión

El 30% de los casos no tienen causa genética identificada a pesar de los avances genéticos por lo que el diagnóstico de SN no lo proporciona un estudio genético si no que es clínico (6) y se caracteriza principalmente por una triada fenotípica: anomalías craneofaciales que confieren un fenotipo facial típico (facies en forma de triángulo invertido, hipertelorismo, desviación hacia abajo de las fisuras palpebrales, ptosis palpebral, epicanthus, orejas de implantación baja), cardiopatía congénita y talla baja (11).

Entre un 3 al 18% de los casos de cardiopatías congénitas están relacionadas con síndromes genéticos como el Síndrome de Down, síndrome de CHARGE e incluso el síndrome de Noonan(6). Por otro lado, el crecimiento no se ve afectado en la etapa prenatal si no en la etapa postnata(11).

Ocasionalmente, pueden presentar discapacidad intelectual con un coeficiente intelectual que varía entre 70 y 120, pérdida de audición, cuello corto, alteraciones en la coagulación y criptorquidia en los varones. Los niños con SN tienen mayor riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer(1).

Este caso se trata de un paciente de 2 años 2 meses de edad que cumplía con 3 criterios mayores (dismorfología facial típica, talla para edad y sexo < percentil p3 (Z -3.38), tórax deforme con carinatum superior, excavatum inferior discreto) y dos criterios menores (alteraciones electrocardiográficas: extrasístole supraventricular aislada y criptorquidea) de los criterios de Van Der Burt por lo que se podía catalogar como diagnóstico definitivo de Síndrome de Noonan (13).

Al contrario de lo descrito en la bibliografía, nuestro paciente no presentó alteraciones cardíacas típicas como la estenosis de la válvula pulmonar o miocardiopatía obstructiva tampoco presentó familiares de primer grado diagnosticados con SN lo que conforma un factor de riesgo para desarrollar este síndrome (12).

De igual manera, se reconocen características únicas de dicho síndrome como dismorfia facial, deformidades torácicas y estatura baja lo que ha permitido descartar el resto de otras RASopatías como el síndrome de Leopard, neuro-cardio-facio cutáneo, Costello y neurofibromatosis-Noonan. Zenker M, Eduardo T, et al. mencionan que, en el caso de la baja estatura, los niños con SN a menudo tienen medidas normales al nacer, pero que generalmente muestran una disminución en su curva de crecimiento durante los primeros años de vida tal como se puede evidenciar en nuestro caso en donde el niño nació con 49 cm de longitud, a los 10 meses presentó baja talla valorada por genética y a los dos años 2 meses presenta una estatura de 76 cm (Z -3.38) (12).

Este caso documenta la presencia de síndrome de Noonan con mutación del gen PTPN11. El deterioro cognitivo es común entre los individuos con mutaciones PTPN11 lo que coincide con el retraso en el desarrollo que presenta nuestro paciente, así mismo los defectos septales cardíacos

se presentan con mayor frecuencia en individuos con síndrome de Noonan y variantes patogénicas en PTPN11 sin embargo, en nuestro paciente no se evidenciaron alteraciones cardíacas(7).

Chinton J, Huckstadt V, et al. en un estudio realizado en Argentina en donde incluyeron 122 pacientes entre 0-19 años con diagnóstico de RASopatías evaluados entre agosto de 2013 y febrero de 2017 se confirmó diagnóstico del SN en el 73% de los cuales el 58% se debieron a mutaciones p.Asn308Asp en el gen PTPN11 tal como se presenta en nuestro paciente(8).

Por otro lado, Dahlgren J, Noordam C mencionan que esta mutación está asociada con mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas juveniles como la leucemia mielomonocítica que puede llegar a convertirse en una leucemia mieloide por ende el diagnóstico y manejo oportuno de la presentación clínica es importante para evitar complicaciones (13).

Por último, universalmente se ha encontrado que en los casos de novo no existen antecedentes familiares de SN como en el caso de nuestro paciente. Sin embargo, existe la posibilidad de que la variante patogénica sea de origen paterno(7).

Conclusiones

El síndrome de Noonan afecta a diversos órganos y sistemas, su diagnóstico es clínico por lo que es necesario la realización de una valoración interdisciplinaria y seguimiento regular para llevar a cabo un manejo terapéutico rápido y correcto con el fin de evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con este síndrome.

Los médicos de atención primaria deben tener conocimiento suficiente para levantar sospechas de un posible SN, aunque es una enfermedad que se presenta en raras ocasiones. El desarrollo de los estudios genotípicos ha permitido determinar las causas del SN en la mayoría de los pacientes.

Referencias

1. Carcavilla A, Quinteiro S, Suárez L. Guía clínica para la atención del paciente con síndrome de Noonan. Soc Esp End Ped. 2021. ISBN: 978-84-121337-5-2.
2. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, Gonzalez-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. An Pediatría [Internet]. 2020; Jul 1 [cited 2022 Jun 23];93(1):61e1-61e14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>
3. Carrasco Salas P, Gómez-Molina G, Carreto-Alba P, Granell-Escobar R, Vázquez-Rico I, León-Justel A. Noonan syndrome: Severe phenotype and PTPN11 mutations. Med Clin

(Barc) [Internet]. 2019 Jan 18;152(2):62–4. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.03.015>

4. Draaisma JMT, Drossaers J, van den Engel-Hoek L, Leenders E, Geelen J. Young children with Noonan syndrome: evaluation of feeding problems. Eur J Pediatr. 2020 Nov 1;179(11):1683–8. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s00431-020-03664-x>

5. Nugent DJ, Romano AA, Sabharwal S, Cooper DL. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. J Blood Med [Internet]. 2018; 9:185–92. Disponible en:

<http://doi.org/10.2147/JBM.S164474>

6. Villaroel-Vargas J, Molina-Vargas L, Zurita-Leal A, Zavala-Calahorrano A. Reporte de un caso de síndrome de Noonan diagnosticado en atención primaria. Medwave [Internet]. 2020;20(02): e7826. Disponible en:

<https://doi.org/10.5867/medwave.2020.01.7826>

7. Najera A, Granda D, Arteaga M. Síndrome de Noonan asociado a mutación del gen SOS1, reporte de caso. Rev Ecuat Pediatr [Internet]. 2021;22(3):1–7. Disponible en:

<https://doi.org/10.52011/93>

8. Chinton J, Huckstadt V, Moresco A, Gravina P, Obregon G. Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and other RASopathies in Argentina. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2019;117(5):330–7. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.330>

9. Michele Lioncino, Emanuele Monda, Federica Verrillo. Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. Diagnosis, Clinical Characteristics, Prognostic Implications, and Management. Heart Failure Clinics [Internet]. 2022; 18(1): p19-29. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>

10. Atilano Carcavilla, Larisa Suárez, Amparo Rodríguez, Isabel Gonzalez. Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options. Asociación Española de Pediatría. 2020; 93 (1): e1-61. doi. 10.1016/j.anpede.2020.04.009

11. Neda Zadeh. Chapter 1 - Noonan Syndrome: Phenotypic Variations and Molecular Genetics. ScienceDirect [Internet]. 2019; 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815348-2.00010-4>

12. Martin Zenker, Thomas Edouard, Joanne C Blair, Marco Cappa. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. Archives of

- Disease in Childhood Dec 2022; 107 (12) 1073-1078. doi: 10.1136/archdischild-2021-322858
13. Monica Siqueiros, Bhavana Rai, Samir Chowdhury, Allan L.Reiss, Tamar Green. Syndrome-Specific Neuroanatomical Phenotypes in Girls With Turner and Noonan Syndromes. Elsevier [Internet]. 2022; 2451-9022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.08.012>
 14. Andrés Mercado, María Rubio, Christel Garcia, Marcelo Robles. Prenatal diagnosis Noonan syndrome: a case report. Brazilian Journal of Health Review. 2022; 5 (5): 2595-6825. doi. 10.34119/bjhrv5n5-158
 15. Nájera A, Granda D, Arteaga Esponosa ME. Síndrome de Noonan asociado a mutación del gen SOS1, reporte de caso. Rev Ecuat Pediatr [Internet].2021; 1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.52011/93>
 16. Athota, J.P., Bhat, M., Nampootheri, S. et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with PTPN11 mutations. BMC Med Genet 21, 50 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12881-020-0986-5>
 17. Sleutjes J, Kleimeier L, Leenders E, Klein W, Draaisma J. Lymphatic Abnormalities in Noonan Syndrome Spectrum Disorders: A Systematic Review. Mol Syndromol [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Nov 27];13(1):1–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35221870/>
 18. Cox TP, Vance CJ, Daley SK, Papendieck C, McGregor H, Kuo P, et al. Systematic literature review of lymphatic imaging-guided procedural management of Noonan syndrome. J Vasc surgery Venous Lymphat Disord [Internet]. 2022;10(5):1192-1196.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.03.017>
 19. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Endocr J [Internet]. 2020;67(8):803–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0371>
 20. Allanson JE, Roberts AE. NOONAN SYNDROME. Cassidy Allanson's Manag Genet Syndr [Internet]. 2021;4(41):651–69. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9781119432692.ch41>
 21. Léa Linglart, Bruce Gelb. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. AJMG [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31765>
 22. Pierpont, Mary Ella Digilio, Maria Cristina. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. Current Opinion in Pediatrics: 2018; 30 (5): 601-608 doi: 10.1097/MOP.0000000000000669
 23. Biko, D.M., Reisen, B., Otero, H.J. et al. Imaging of central lymphatic abnormalities in Noonan syndrome. Pediatr Radiol [Internet]. 2019; 586–592. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-04337-6>
 24. Andelfinger G, Marquis C, Raboisson M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome Treated by MEK-Inhibition. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2019; 73 (17): 2237–2239. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.066>
 25. Lissewski, C., Chune, V., Pantaleoni, F. et al. Variants of SOS2 are a rare cause of Noonan syndrome with particular predisposition for lymphatic complications. Eur J Hum Genet [Internet]. 2022; 51–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00708-6>.