

Síndrome de Noonan: presentación de un caso

Rev. Salus.UC. 22(3):36-40.2018

Noonan Syndrome: A Case Study

Ruth M Salas Gutierrez¹, Indira Duran²

RESUMEN

El síndrome de Noonan (SN), se define como una Rasopatía, caracterizada por presentar una mutación que afecta a los genes que modifican las proteínas Ras. Estos trastornos autosómicos dominantes presentan heterogeneidad genética y características clínicas superpuestas. Se estima una incidencia entre 1/1.000-1/2.500 recién nacidos vivos. El objetivo es actualizar los conocimientos sobre SN, formas de presentación clínica, diagnóstico y tratamiento a través de la presentación de un caso clínico. Se resume la historia clínica, resultados de laboratorio y el manejo. Además de una revisión de la literatura. Se trata de escolar masculino de 8 años de edad quien fue referido a la consulta de endocrinología infantil por talla baja, rasgos dismórficos y trastorno del lenguaje. Se solicito estudios pertinentes concluyéndose con el diagnóstico de SN. Esta patología es uno de los trastornos de origen autosómico dominante que se caracteriza por presentar un fenotipo «turneriano», de ahí que se le haya denominado «síndrome de Turner male», con talla baja, cuello alado, pectus excavatum, criptorquidia y estenosis pulmonar (afectación del corazón derecho, al contrario del síndrome de Turner). No existe características fenotípicas exclusivas asociado a un genotipo, probablemente se deba a factores genéticos y epigenéticos que influyen en la penetrancia y expresividad. El manejo de un paciente con talla baja y dismorfismo debe ser multidisciplinario. Siendo necesario obtener el diagnóstico oportuno para poderle ofrecer al paciente y sus familiares las herramientas necesarias que puedan incorporar al futuro adulto a la sociedad.

Palabras clave: Síndrome de Noonan.

¹ Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "Dr. Angel Larralde.

² Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "Dr. Jorge Lizarraga"

Autor de Correspondencia: Ruth M Salas Gutierrez

E-mail: ruthmsalas@hotmail.com

Recibido: 27-09-2018

Aprobado: 20-12-2018

ABSTRACT

Noonan syndrome (NS) is defined as a Rasopathy, characterized by a mutation that affects the genes that modify Ras proteins. These autosomal dominant disorders present genetic heterogeneity and superimposed clinical characteristics. Incidence is estimated between 1 / 1,000-1 / 2,500 live births. The objective of this study was to update knowledge about NS, forms of clinical presentation, diagnosis and treatment through the discussion of a clinical case. A summary of the clinical history, laboratory results and case management is presented, as well as a review of the literature. This is an 8-year old male child who was referred to the Pediatric Endocrinology consultation for short stature, dysmorphic features and language disorder. Relevant studies were requested concluding with the NS diagnosis. This pathology is one of the disorders of autosomal dominant origin that is characterized by presenting a "Turnerian" phenotype, hence it has been called "male Turner syndrome", with short stature, winged neck, pectus excavatum, cryptorchidism and pulmonary stenosis (involvement of the right heart, contrary to Turner syndrome). There are no exclusive phenotypic characteristics associated with a genotype, probably due to genetic and epigenetic factors that influence penetrance and expressivity. Management of a patient with short stature and dysmorphism requires a multidisciplinary approach. A timely diagnosis is necessary to provide the patient and their families with the necessary tools to help incorporate the future adult into society.

Key words: Noonan syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (SN), se define como una Rasopatía, caracterizada por presentar una mutación que afecta a los genes que modifican las proteínas Ras. Estos trastornos autosómicos dominantes presentan heterogeneidad genética y características clínicas superpuestas (1).

Las características incluyen: talla baja, dismorfia facial (implantación baja con rotación posterior de las orejas, hipertelorismo, ptosis palpebral, cuello con base ancha y fisuras palpebrales incluidas hacia abajo), defectos cardíacos congénitos y alteraciones esqueléticas (2-4).

Tartaglia M y cols, han descrito trastorno del desarrollo linfático en el síndrome (5). Sin embargo, Witt DR y cols, consideran que la linfedema asociado al síndrome se presenta con mayor frecuencia en el nacimiento, aunque puede observarse en todas las edades. Estos últimos hallazgos no se han documentado (6).

Se estima una incidencia del SN entre 1/1.000 - 1/2.500 recién nacidos vivos (7). La proporción de casos de novo

es desconocida, se han observado casos familiares en 30- 75% de los casos. En los casos familiares predomina la transmisión materna (3:1) (8) y en los casos de novo, el alelo mutado suele ser de origen paterno (9).

Las variantes que afectan la función de los genes en las vías de transducción de señales Ras-MAP quinasa se han identificado como las responsables de las Rasopatías (1). Hasta la fecha, se han identificado 15 genes: PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, GBL, SHOC2, BRAF, RIT1, GA2ML1, 7SPRED1 y NF1 (10-13). Más de la mitad de los casos de síndrome de Noonan son causados por defectos genéticos en el PTPN11 (10). Estas mutaciones producen una hiperactivación de la proteína que codifica el gen, una tirosin fosfatasa citoplasmática SHP2. Esta proteína interviene en la vía de señalización intracelular RASMAPK, implicada en el control del crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular (1,10-12).

Por tratarse de un síndrome poco común, con una expresión clínica variable, difícilmente diagnosticado en edades tempranas y muchas veces presentan diagnósticos errados, se decidió presentar un caso clínico y de esta manera realizar una revisión del tema.

CASO CLINICO

Paciente masculino de 8 años y 10 meses de edad quien es referido a la consulta de endocrinología por talla baja e inadecuado crecimiento desde la etapa de lactante.

Producto de II gesta, embarazo simple a término, progenitores no consanguíneos. Obtenido por cesárea segmentaria bajo anestesia peridural por desproporción feto - pélvica. Peso y talla al nacer normal, periodo neonatal sin eventualidad. A los 5 meses presentó reflujo gastroesofágico ameritando medidas antirreflujo. Asociándose déficit psicomotor posteriormente retardo franco del lenguaje, por lo que ameritó evaluación por neurología infantil con estudios de RM cerebral normal y el EEG fue reportado como anormal leve. Ameritó fisioterapia.

Pruebas audiométrías: normales, estudios metabólicos en IDEA: normales. Intervención quirúrgica orquidopexia y herniorrafia (hernia umbilical). La evaluación por cardiología fue normal y por oftalmología se concluye con miopía-astigmatismo.

Examen físico: Peso: 15,2 kg (<P3) talla: 107 cm (<P3), circunferencia cefalica: 48 cm (límite -2SD), cuello corto con base ancha, hipertelorismo ocular leve y epicantus interno, paladar alto y estrecho, micrognatia, mordida cruzada y abierta anterior, pectus excavatum leve y cubitus valgus presente, neurológico: trastorno importante del lenguaje y de la motricidad fina, no hay hipertensión en la actualidad; adecuada socialización, comprende órdenes. Resto sin particularidad (Figuras 1, 2 y 3).

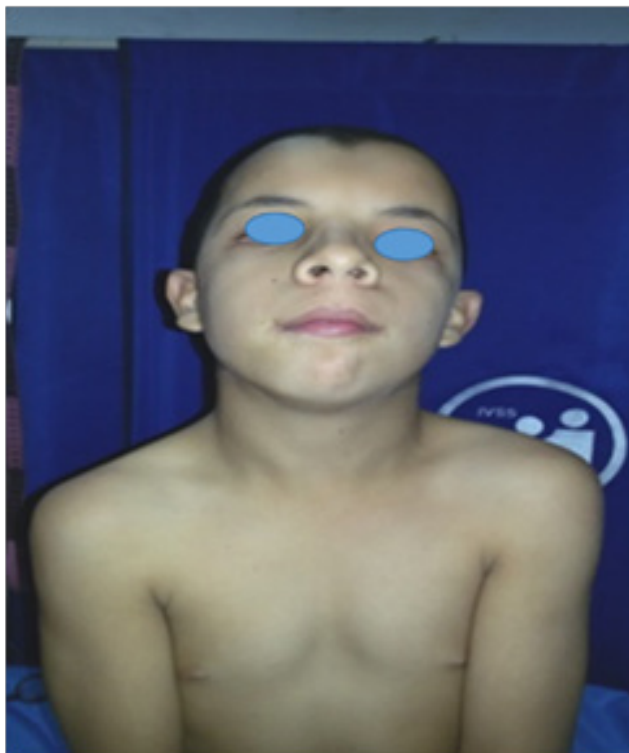


Fig. 1. Obsérvese rasgos dismórficos sutiles como: implantación baja de los pabellones auriculares y cuello corto con base ancha, hipertelorismo mamario.



Figura 2. Obsérvese implantación baja de los pabellones auriculares y micrognatia.



Figura 3. Obsérvese paladar alto y estrecho.

Diagnósticos planteados: 1) Talla baja armónica no familiar en estudio. 2) Síndrome dismórficos en estudio. Se solicitó pruebas hormonales como TSH, T4 libre, IGF-1 y niveles de plomo sérico, encontrándose normales. Evaluación por nefrología infantil: acidosis metabólica con anión gap elevado: Acidosis extrarrenal con respuesta renal adecuada a la acidosis. Cocientes urinarios normales, por lo tanto no ameritó tratamiento.

Amerito evaluación por la unidad de genética del Centro nacional de genética humana y experimental del Instituto de Medicina Experimental de la UCV, concluyéndose en: síndrome de Noonan con una neomutación autosómica dominante (siendo esporádico y con fenotipo discreto); considerando que los estudios cromosómicos carecen de valor excepto en las niñas por la similitud con el síndrome de Turner. Por lo que todos los rasgos externos inusuales del paciente, aunque inespecíficos, alrededor de la talla baja como criterio preponderante, forman parte del patrón

clásico. Incluyendo frecuentemente: hernias, criptorquidia, reflujo gastro-esofágico, trastorno de refracción, trastorno de la mordida o mal oclusión, diferentes grados de déficit psicomotor e intelectual. Entre las sugerencias realizadas, destacan: evaluación por endocrinología, ortodoncia y ecografía cardiaca rutinaria.

DISCUSION

El SN representa uno de los trastornos de origen autosómico dominante que se presenta en 1 de cada 2500 personas (7). Los pacientes se caracterizan por presentar un fenotipo «turneriano» de ahí que a este cuadro se le haya denominado siempre «síndrome de Turner male», con talla baja en el 50% de los casos, cuello alado, pectus excavatum, criptorquidia y estenosis pulmonar (afectación del corazón derecho, al contrario del síndrome de Turner, en el que suelen estar afectados el corazón izquierdo y la aorta) (13,14).

En el presente caso clínico, la edad de diagnóstico fue a los 8 años. Coincide con lo reportado por Romano AA y cols (15), cuyo diagnóstico se realiza con frecuencia en la niñez y se basa principalmente en las características faciales y musculoesqueléticas. Allanson JE y cols (16) han reportado que el aspecto facial de los pacientes con SN es más característico en la infancia y se hace sutil en la vida adulta. Por eso que algunos autores consideran que probablemente existen pacientes sin diagnosticar (14). El SN puede presentarse de novo como sucedió en el presente caso. Sin embargo, puede ser heredado y esto debe ser considerado, debido a que los rasgos clínicos a veces se atenúan con la edad y pueden pasar desapercibidos en los adultos (14).

En el 50% de los casos se encuentra una historia familiar positiva (14) Este hallazgo, no coincide con el presente estudio. Se han involucrado hasta la actualidad 15 genes en el SN. (10-13) Sin embargo, Romano cols, (15) resumen en su artículo los genes más frecuentemente asociados, destacándose en frecuencia, el gen PTPN11 (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de las pruebas de mutaciones postnatal en SN.

Gen	Numero de sujetos	Numero de estudios	Pacientes con mutación positiva, N (% del cohorte de estudio)	% de casos con genotipo realizado.	Comentarios
PTPN11	877	13	359 (40.9)	40.9	25% de las mutaciones fueron Asp.
KRAS	616	6	15 (2.4)	1.4	Sujetos con PTPN11 negativo.
SOS1	311	5	60 (19.3)	11.1	Sujetos con PTPN11 y KRAS negativo.
RAF1	304	4	31(10.2)	4.7	Sujetos con PTPN11, KRAS y SOS1-negativo.
BRAF	334	3	6 (1.8)	0.8	Sujetos con PTPN11, KRAS, SOS1 y RAF1-negativo.
SHOG2	96	1	4 (4.2)	1.7	Sujetos con PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 y BRAF-negativo.
NRAS	733	1	4 (0.5)	0.2	Sujetos con PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 y BRAF-negativo.
Total	-	32	-	61	-

Tabla 2. Correlación genotipo/fenotipo.

Gen	Hallazgos cardiovasculares más comunes	Hallazgos más comunes en relación al crecimiento.	Hallazgos más comunes en relación al desarrollo neurológico.
PTPN11	Estenosis de la válvula pulmonar. Miocardiopatía hipertrófica.	talla baja niveles bajos de IGF-1	Poco o sin retardo cognitivo
KRAS	-	-	Más severo retardo cognitivo
SOS1	-	baja prevalencia de talla baja.	Más baja prevalencia de retardo cognitivo
RAF1	Miocardiopatía hipertrófica	-	-
SHOC2	Prolapso de la válvula mitral y defectos del septum.	Más alta prevalencia de deficiencia de hormona de crecimiento.	Hiperactividad
NRAS	-	-	-

La expresión clínica de los pacientes con SN, es variada. Existen muchos genotipos involucrados. Diversos autores han tratado de correlacionar hallazgos de fenotipo con genotipo, sin embargo, no existe características fenotípicas exclusivas entre un genotipo, probablemente se deba a factores genéticos y epigenéticos que influyen en la penetrancia y expresividad (14,15). En la Tabla 2 se resumen algunas correlaciones fenotipo-genotipo que pueden ser útiles en la práctica médica.

En el presente caso, el motivo de referencia a la consulta de endocrinología fue talla baja e inadecuado crecimiento. Siendo este punto, el hallazgo clínico más común descrito en la literatura internacional (2-4,7,14-16).

Las manifestaciones clínicas como cuello corto y alado, implantación baja de los pabellones auriculares, micrognatia, paladar ojival, tronco ancho, hipertelorismo de mamas estuvieron presentes en el caso clínico. Hallazgos similares fueron reportados por diversos autores (14,15). Sin embargo, Romano (15) describieron diferencias en cuanto a la frecuencia de las características clínicas. Reportándose una frecuencia más alta (90% a 95% de los casos) presentaron implantación baja de los pabellones auriculares, micrognatia y paladar ojival y menos frecuente (55%) cuello corto y alado.

Alteraciones esqueléticas como pectus excavatum y cubitus valgus fueron descritas en el presente caso. Coincide con los hallazgos reportados en la literatura, siendo de frecuencia baja (10-15%) (15,17). Entre el 50 y el 80% de los pacientes presentan cardiopatía congénita. La más frecuente es la estenosis pulmonar, pero se han descrito otros defectos cardíacos como comunicación interauricular, comunicación interventricular, estenosis de alguna rama pulmonar, tetralogía de Fallot o coartación de la aorta. La miocardiopatía hipertrófica se presenta en el 20% de los casos (13-15). Sin embargo, en el presente caso estudiado no se evidenció cardiopatía congénita. Por lo que es necesario el chequeo rutinario por cardiología infantil.

Desde el punto de vista intelectual los pacientes suelen tener un CI normal, pero entre un 10-15% de ellos precisan educación especial, habiéndose descrito un ligero retraso mental en menos del 30% de los casos (14). En el caso reportado presenta trastorno importante del lenguaje y de la motricidad fina, no tiene hipertensión en la actualidad; presenta adecuada socialización y comprende órdenes, con un retardo leve. Por lo que es evaluado por neurología y psicopedagogía.

En conclusión, el manejo de un paciente con talla baja y dismorfismo debe ser multidisciplinario, que incluya: médico pediatra, genetista, cardiólogo, neurólogo y endocrinólogo, pudiéndose incorporar otras especialidades dependiendo según sea el caso.

Es necesario obtener el diagnóstico oportuno para poderle ofrecer al paciente y sus familiares las herramientas necesarias que puedan incorporar al futuro adulto, a la sociedad. En este sentido, destaca el estudio de Romano AA y cols (15), quienes reportaron una guía o pautas para el manejo de estos pacientes coincidiendo, pues, con el manejo multidisciplinario y rutinario en estos casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Raven KA. The Rasopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14:355-369.
2. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan Syndrome. *Lancet* 2013; 381:333-342.
3. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1968; 116:373-380.
4. Allanson, JE. Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1987; 24:9-13.
5. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan Syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol* 2010; 1:2-26.

6. Witt DR, Hoyme HE, Zonana J. et al Lymphedema in Noonan Syndrome: clues to pathogenesis and prenatal diagnosis and review of the literature. *Am J Med Genet* 1987; 27:841-856.
7. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child*. 1974; 127:48-55.
8. Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005; 6:45-68.
9. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidos K, Crosby A. Paternal germline origin and sex ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004; 75:492-497.
10. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2 cause Noonan Syndrome. *Nat Genet* 2001; 29:465-468.
11. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2006; 38:33-36.
12. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA. Germline gain of function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007;39(1):70-74.
13. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oichi K, Martinelli S. Gain of function RAF 1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndrome with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2007; 39:1007-1012
14. Delgado A, Galan E, Guillen-Navarro E. Dismorfología y síndromes genéticos. En Delgado A, Galan E, Lapunzina P, Guillen-Navarro E, Penchaszadeh V, Romeo CM, Cirion AE editores. *Asesoramiento genético en la práctica médica*. Editorial medica panamericana. España 2012; p.179-209.
15. Romano AA, Allanson JE, Dahigren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM y Noonan JA. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis and Management Guidelines. *Pediatrics* 2010;126(4):747-759.
16. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan Syndrome: The changing phenotype. *Am J Med Genet* 1985;21(3):507-514.
17. 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):128-132

Salus