

SINDROME DE NOONAN (SN)

Ortiz Vásquez Daniela Solange¹
Mg.Sc. Dra. Bustamante Cabrera Gladys²
Quiroz Gutiérrez Belén³

RESUMEN

El Síndrome de Noonan (SN), es una alteración genética de tipo autosómico dominante, en la cual existe la mutación del gen PTPN11, que es sustituido por otro nucleótido, generando alteraciones en la proteína tirosinofosfato.

Este síndrome que se transmite preferentemente por el padre, y afecta al sexo masculino, presenta características clínicas particulares, como la facies de forma triangular, ocasionalmente redondeada, hipertelorismo, nariz ancha, micrognatia, pterigum colli, retardo del crecimiento, pectum excavatum o carinatum, escoliosis, alteraciones linfáticas y cardíacas, que en ocasiones son confundidas con el diagnóstico de otros síndromes como el Síndrome de Turner, Costello, Leopard, etc., que si bien tienen diferencias en la identificación cariotípica, y las expresiones clínicas, son por algunos autores consideradas como variantes del SN.

Excepcionalmente los pacientes con este cuadro se ven limitados en su actividad diaria, a menos que las manifestaciones clínicas denoten una gran severidad, limitando al paciente. En forma general, la signosintomatología, se reduce de manera notable en la edad adulta, haciéndose poco notorias, por lo que el tratamiento en base a hormona de crecimiento, puede ser elegido solo en casos donde se observe un marcado retardo del crecimiento pondoestatural.

¹ Univ. Quinto Año Facultad de Odontología UMSA.

² Médico Internista. Docente emérito UMSA. Mg.Sc. Psicopedagogía y Educación superior. Mg.Sc. Dirección de desarrollo Local. Mg.Sc. Planificación, gestión, evaluación de Proyectos. Mg. Sc. Bioética.

³ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Noonan. Síndrome de Illich. Síndrome de Ulrich. Síndrome de Turner masculino.

ABSTRACT

Noonan syndrome (NS) is an autosomal dominant genetic disorder type, in which there is a mutation of the PTPN11 gene, which is replaced by another nucleotide, generating alterations in protein tyrosin phosphato.

This syndrome is preferably transmitted by the father, and affects males, presents particular clinical characteristics, as triangular facies, occasionally rounded, hypertelorism, broad nose, micrognathia, pterigum colli, growth retardation, pectus excavatum or carinatum, scoliosis, lymphatic and cardiac abnormalities, which are sometimes confused with the diagnosis of golds syndromes such as Turner syndrome, Costello, Leopard, etc., that while they have differences in the karyotype identification, and clinical expressions, are by some authors SN considered variants.

Exceptionally patients with this clinical picture are limited in their daily activities, unless the clinical manifestations denoting great severity, limiting the patient. In general, signs and symptoms are reduced significantly in adulthood, becoming inconspicuous, so that treatment based on growth hormone, may be elected only in cases where a marked retardation of physical growth is observed.

KEYWORDS

Noonan syndrome. Illich syndrome. Ulrich syndrome male Turner syndrome.

INTRODUCCION

El Síndrome de Noonan fue descrito y expuesto por primera vez por Jacqueline Noonan y D.A. Ehmke el año 1963 realizando comparaciones con síndromes que poseen características similares. Entre las alteraciones más comúnmente observadas se podría demarcar la dismorfia facial, criptorquidia en los varones, alteraciones en la estructura de los ojos y cardiopatía, la más encontrada en todos los casos en un 50% fue la estenosis pulmonar.

El síndrome de Noonan, es una enfermedad autosómica dominante y es conocido también como síndrome de Turner masculino en razón de que este trastorno implica hipogonadismo en varones que manifiestan fenotípica y genotípicamente la alteración, siendo muy similar al síndrome de Turner, por lo que se podrá denominar como "fenotipo Turner con cariotipo normal", Síndrome de Ullrich Noonan, Síndrome de Illich, Síndrome de Pseudo Turner, Síndrome de Turner del Varón Síndrome del Pterigium Colli, por las características clínicas evidenciadas.¹⁻²

ETIOLOGIA

El síndrome de Noonan, es una afección hereditaria autosómica dominante, donde la madre es la principal transmisora del alelo mutado, encontrándose excepcionalmente a padres transmisores de dicha alteración.

Este síndrome se incluye en mutaciones de sentido erróneo (mutaciones tipo missense), donde se cambia un solo nucleótido, siendo sustituido por otro, haciendo que alguna proteína no sea funcional, siendo más frecuente su hallazgo, cuando hay despurinización del ADN, o bien la desaminación del mismo.

Si bien a la fecha no se conoce con exactitud la causa de estas mutaciones, la exposición a agentes mutágenos medioambientales, pueden ser la causa más frecuente de las "mutaciones missense".

De esta forma, el síndrome de Noonan, se ha relacionado a mutaciones del gen PTPN11 (*protein tyrosinephosphatase non receptor 11*) (OMIM No. 176876), en su locus 12q24, donde se observó que existe una activación exagerada de la proteína codificadora de dicho gen, que interviene en la señalización RAS-MAPK (*mitogen-activated-proteinkinase*), relacionada al crecimiento, diferenciación específica, migración y apoptosis celular, relacionadas con la tirosin-fosfatasa citoplasmática. De igual forma la identificación de alteraciones en los genes RAF1, SOS1 y KRAS se han relacionado a los hallazgos clínicos de pacientes con Ulrich.^{5,11}

Estadísticamente se observó que solo 1 de cada 2.500 individuos presenta esta delección y que se presenta con una transmisión vertical, siendo necesarias mutaciones en los genes de uno de los progenitores y que esta alteración sería transmitida a los hijos con una incidencia del 50%.³

CARACTERISTICAS CLINICAS

El síndrome de Noonan se caracteriza principalmente por presentar talla baja, dismorfia facial, cardiopatía y alteraciones esqueléticas, datos que fueron inicialmente descritos.

De esta manera, los pacientes portadores de este cuadro se caracterizarán por tener la frente extensa y la mandíbula fina, cara oval o redonda en la infancia, con presencia de hipertelorismo, fisuras palpebrales, ptosis palpebral, epicanto, ojos llamativos de color azul verdoso, que en ocasiones presentan exoftalmos. De igual manera presentan otras alteraciones oculares

como el estrabismo, astigmatismo, miopía e hipermetropía.^{5,11}

La implantación de las orejas puede ser ocasionalmente muy baja, con rotación externa, hélix engrosado que puede asociarse con hipoacusia, que en muchos casos se asocia a otitis media serosa.

La nariz es ancha, con filtrum alargado, y base aplanada, lo que confiere a la nariz un aspecto de pera. Por su lado, la mandíbula es fina descrita inicialmente, se muestra pequeña, además de haberse descrito presencia de múltiples quistes o tumores en cavidad oral, así como alteraciones de la oclusión. La cabeza se torna turricefálica con eminencia malar achatada y aplanamiento bitemporal.

A su vez el cuello es corto y ancho con pterigium colli, así como un exceso de piel en la región de la nuca, con implantación baja del cabello en la parte posterior llegando hasta la espalda.³

Estas alteraciones dismórficas faciales, se atenúan en la edad adulta, y pueden estar asociadas a malformaciones del tórax como el pectum carinatum o excavatum, así como escoliosis de diferente magnitud, así como retraso en el crecimiento. Las alteraciones esqueléticas podrían abarcar miembros con la presencia de cubitus valgus, clinobraquidactilia, hiperlaxitud articular, con hipotonía muscular, que retarda el desarrollo psicomotor. De manera particular, en este grupo de pacientes se observa la aceleración del desarrollo óseo en el periodo prepúber, sin haberse definido hasta el momento los mecanismos de este proceso.⁴

Los defectos cardiacos descritos en este síndrome, se caracterizan por alteraciones valvulares e hipertensión pulmonar, reconociendo que la estenosis valvular es el defecto más encontrado, así como la miocardiopatía hipertrófica. Sin embargo, la presencia de

alteraciones en el septum ventricular han sido encontradas en el 11% de las veces, así como insuficiencia mitral (4%), o coartación de aorta (4%).^{1,4,11}

Entre otras alteraciones reportadas, se encuentran la criptorquidia en el 25% de los nacidos con Noonan, que en caso de no ser resuelta tempranamente, puede llevar a esterilidad. De la misma manera, La agenesia renal unilateral y/o presencia de uréter doble suelen ser hallazgos en pacientes masculinos con síndrome de Noonan.

A todo ello se añaden alteraciones en los linfáticos, que se encuentran presentes en un bajo porcentaje (20%) de las veces, encontrándose linfedema, hidrops fetal o higroma quístico, evidenciado en el hallazgo de exceso de piel en la nuca, así como aplasia, hipoplasia o displasia linfática. De esta manera el edema linfático explicará la presencia de criptorquidia, hipertelorismo mamario, implantación baja de las orejas, desvío del ángulo ocular externo o migración anormal de órganos, que se describen como datos de presencia variable.^{1,5,11}

La presencia de trastornos hemáticos y vasculares, así como la tendencia a las hemorragias son explicadas por la deficiencia del factor VIII, XI, XII y de plaquetas, encontrándose excepcionalmente la presencia de sangrados severos.^{5,11}

Finalmente se debe remarcar, la existencia de retardo mental, de intensidad leve, que generalmente no altera su actividad en la sociedad.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico del síndrome de Noonan se realiza fundamentalmente mediante un examen clínico detallado en los primeros periodos de la infancia, encontrándose rara vez en los adultos,

en razón del atenuamiento de la dismorfia.^{3,5,8,9,11}

Sin embargo, se plantearon sistemas de evaluación con escalas de puntuación que permitan un diagnóstico temprano del síndrome, de tal forma que Van Der Burgt y colaboradores, propusieron en 1994 un sistema de puntuación por criterios, como se expone en la siguiente tabla:

| Características | Criterios | |
|-------------------|---|--|
| | Mayores | Menores |
| Facies | Triangular, hipertelorismo, ptosis palpebral, alteraciones pabellón auricular, micrognatia, cuello alado. | sugestiva |
| Cardiacas | Estenosis pulmonar Miocardiopatía hipertrófica | Otras |
| Altura | < 3° del percentil | <10° del percentil |
| Torácicas | Pectum carinatum/excavatum | alargado |
| Historia familiar | Familiar de primer grado con SN | Familiar de primer grado sugestivo de SN |
| Otros | Retardo mental Criptorquidia Displasia linfática | Alguno de ellos |
| Diagnóstico | <ul style="list-style-type: none"> • Facies típica + un criterio mayor o dos menores • Facies sugestiva + dos criterios mayores diferentes o tres menores | |

Fuente: Malaquia A., Ferreira L., Souza S., Arnhold I. Mendonca B., Jorge A. Síndrome de Noonan: do fenotipo á terapeutica com hormonio de crescimento¹¹

Otro factor importante de destacar será la existencia de enfermedad cardíaca

congénita, para lo se podrán realizar diferentes pruebas como un electrocardiograma, o pruebas de imagen como una radiografía de tórax o un ecocardiograma.

De igual manera, se deberán realizar exámenes complementarios como el recuento de plaquetas o valoración de los factores de coagulación para evidenciar el grado de compromiso en ésta área.^{1, 2, 5, 9}

La evaluación genética puede identificar mutaciones causales en el gen PTPN1 y se utiliza el cariotipo para confirmar que una niña no tiene un trastorno de apariencia similar, el síndrome de Turner, observándose que en el último caso existe monosomía completa o parcial de los cromosomas sexuales a diferencia del Síndrome de Noonan que presentan caiotipo normal.^{2,7,10,11}

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME DE NOONAN

El Síndrome de Noonan debe diferenciarse de otras alteraciones genéticas que presentan datos similares en los hallazgos físicos. Es así, que el Síndrome de Turner, será el que mayor parecido tenga con el SN, a diferencia de que se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, y cuentan con cariotipo con monosomía completa.

Otros síndromes similares, son el de Costello, el síndrome cardio-facio-cutánea y el Síndrome de Leopard, que tienen similitud clínica, pero que presentan alteraciones electrocardiográficas, anomalías genitales, estenosis de crecimiento, hipertelorismo, lesiones lentiginosas múltiples, etc., sugiriéndose en algún momento que se tratarían de variaciones del SN.

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico depende de la extensión y gravedad de los síntomas existentes. Con un asesoramiento y cuidado especial los pacientes pueden tener una vida normal en la edad adulta en algunos casos una vida muy productiva y en otros muy limitada, a veces los signos y síntomas suelen desaparecer es por eso que no necesitan un tratamiento médico alguno.

Las personas con familiares que presenten síndrome de Noonan pueden consultar con el médico antes de tener hijos. La prevención de las complicaciones, tal como enfermedad cardíaca, depende de la detección a tiempo y el cuidado continuo de un cardiólogo.⁶⁻⁷

Se han planteado estudios para realizar un tratamiento temprano con hormona de crecimiento, en dosis de 0,1 a 0,15 U/kg/día en pacientes prepúberes con SN, pudiendo encontrarse respuestas óptimas en el desarrollo pondoestatural, sin embargo esta hormona no puede ser administrada si existe la presencia de miocardiopatía hipertrófica, evaluándose de igual forma su uso en pacientes con alteraciones hematológicas.¹¹

BIBLIOGRAFIA

1. Van Der Burgt. Síndrome de Noonan. Orpha.net.2008. Fecha de acceso 25 de mayo URL disponible en:http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=648
2. Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. Protocolo y diagnóstico pediátrico. 2010; 1:56-63. Fecha de acceso 27 de mayo 2014. URL disponible en:http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/sindrome_de_noonan.pdf
3. Pons Castro L.; Méndez Sánchez T.; Naranjo R.; Arias Díaz A.; Soto García M; Silveira Simón M. Síndrome de Noonan Presentación de dos casos 2014. 1999, Editorial Ciencias Médicas. Fecha de acceso 28 de mayo 2014.URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21762009000100013&script=sci_artext
4. Blanco Pereira ME, Almeida Campos S, Russinyoll Fonte G, Rodríguez de la Torre G, Olivera Muñiz EH, Medina Robainas R. Actualización sobre la cardiogénesis y epidemiología de las cardiopatías congénitas. Revmédelectrón[Seriada en línea] 2009; 31(3).Fecha de acceso 28 de mayo2014.URL disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242009000300011
5. Riesgos de la vida intrauterina. Publicado en Revista Creces, Octubre 1999.Fecha de acceso 27 de mayo del 2014. URL disponible en: <http://www.creces.cl/new/index.asp?imat=%20%20%3E%20%2055&tc=3&nc=5&art=209>
6. Aracena M. Manejo de Síndromes mal formativos. Fecha de acceso 30 de mayo 2014.URL Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03704106200400400012
7. Aracena Cardiopatías Congénitas y Síndromes mal formativos genéticos. Fecha de acceso 30 de mayo 2014. URL disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062003000400014
8. Kelley W. Medicina interna volumen 1. Capítulo: endocrinología femenina [en línea]. Editorial panamericana. Buenos aires Argentina. 2007. Páginas 2231 – 2239. URL: <http://books.google.com.bo/books?id=oulAEzahQ4C&pg=PA2237&dq=sin>

- drome+de+noonan&hl=es&sa=X&ei=lkeU4CfGNPLsQSc64KACw&ved=0CBkQ6AEwAA#v=onepage&q=sindrome%20de%20noonan&f=false
9. Garcila L. Portellano J. Avances en el déficit de hormona del crecimiento: aspectos clínicos. Capítulo: análisis clínico [En línea]. Ediciones Díaz de Santos. Caracas Venezuela. 1998. Páginas 19 – 20. URL: http://books.google.com.bo/books?id=HoszXtjN1cC&dq=sindrome+noonan&hl=es&source=gbs_navlinks_s
 10. Niswander K. obstétrica práctica. Alteraciones cromosómicas [en línea]. Editorial Reverte, España. 1987. páginas 220 – 237. URL: http://books.google.com.bo/books?id=VGP2SmAESU8C&dq=sindrome+noonan&hl=es&source=gbs_navlinks_s
 11. Malaquias A., Ferreira L., Souza S., Arnhold I. Mendonca B., Jorge A. Síndrome de Noonan: do fenotipo á terapeutica com homonio de crecimiento. Arq Bras Endocrinol Metab 2008;58(5) 800-808 URL disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n5/12.pdf> Accedido en fecha 18 de junio del 2014.