

SÍNDROME DE NOONAN

MJ Ballesta-Martínez, E Guillén-Navarro

Unidad de Genética Médica. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:56-63.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (OMIM #163950) se caracteriza por talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas^{1,2}.

INCIDENCIA

Se estima una incidencia entre 1/1.000-1/2.500 recién nacidos vivos³.

ETIOLOGÍA/GENÉTICA

El síndrome de Noonan es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable⁴.

La proporción de casos *de novo* es desconocida, se han descrito casos familiares en un 30-75% de los casos. En los casos familiares predomina la transmisión materna (3:1)⁴ y en los casos de novo, el alelo mutado suele ser de origen paterno⁵.

Presenta heterogeneidad genética. Aproximadamente el 50% de los casos de S. Noonan son debidos a mutaciones de tipo missense en el gen *PTPN11* (OMIM #176876)⁶. 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 RAS-

MAPK, implicada en el control del crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular. Recientemente se han identificado mutaciones en otros genes de esta vía en pacientes con Síndrome de Noonan: gen *RAF1* (3-17%), gen *SOS1* (10%) y *KRAS* (<5%)⁷⁻⁹.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Noonan son talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas. Otras anomalías asociadas son diátesis linfática o hemorrágica, retraso psicomotor o mental, alteraciones oculares y criptorquidia en varones.

Crecimiento: el peso y la talla al nacimiento suelen ser normales. Ocasionalmente, debido a la displasia linfática, el peso al nacimiento puede estar elevado, pero disminuirá con rapidez posteriormente. La ganancia ponderal suele ser escasa en el periodo de lactante debido a dificultades en la alimentación (63% casos), pero suele resolverse de forma espontánea antes de los 18 meses¹⁰.

La talla en la infancia se sitúa en percentiles bajos de la normalidad, haciéndose más evidente en la adolescencia por la falta de pico puberal de crecimiento. Como la edad ósea está retrasada, el crecimiento puede persistir hasta los 20 años. Existen tablas de crecimiento específicas para el síndrome de Noonan¹¹.

La talla adulta suele establecerse en los percentiles inferiores de la normalidad (160 cm en varones y 152 cm en mujeres).

Cardiopatía: la cardiopatía está presente en el 50-80% de los pacientes¹². Inicialmente se sobreestimó su prevalencia ya que esta anomalía era la que hacía sospechar la posibilidad de un síndrome de Noonan. La cardiopatía típica es la estenosis valvular pulmonar con displasia valvular (20-50% de los casos). La miocardiopatía hipertrófica está presente en el 20-30%. Otras cardiopatías descritas con menor frecuencia son los defectos septales, estenosis de ramas pulmonares, Tetralogía de Fallot y coartación aórtica. Hasta un 58% de los pacientes presentan alteraciones electrocardiográficas, independientemente de la presencia o no de cardiopatía estructural¹³.

Fenotipo facial: los rasgos faciales cambian con la edad. Los rasgos más característicos son hipertelorismo, desviación ocular antimongoloi-

de, ptosis, epicantus y orejas bajas, rotadas y con hélix grueso. El cuello es corto y ancho con implantación posterior baja del cabello (**Figura 1**). Los rasgos se van suavizando con la edad y se hacen menos evidentes de adulto¹⁴.

Alteraciones esqueléticas: las anomalías torácicas más características son *pectum carinatum superior/excavatum* inferior con aumento de la distancia intermamilar (75-95%). Un 15% desarrollan escoliosis. Otras anomalías esqueléticas son *cubitus valgus*, clinobraquidactilia, sinostosis radiocubital e hiperextensibilidad articular^{12,15}.

Otras anomalías asociadas:

Retraso psicomotor / R. mental: puede existir un retraso psicomotor secundario a la hipotonía e hiperextensibilidad articular. Suelen adquirir la deambulación alrededor de los 21 meses. Un 25% presentan dificultades en el aprendizaje y un 15-35% retraso mental que suele ser leve. El coeficiente intelectual medio

Figura 1. Fenotipo facial característico.



para estos pacientes es de 85, pero existe un rango muy amplio. Suelen tener mayor dificultad en el ámbito verbal, presentando hasta un 72% problemas en la articulación del lenguaje, que responden bien a logopedia. No se han descrito alteraciones conductuales específicas en estos niños, aunque sí una mayor frecuencia de baja autoestima o depresión (23%).

Diátesis hemorrágica: hasta un 55% de los pacientes tienen mayor tendencia al sangrado. Puede haber alteraciones de la coagulación en un 33% de los casos, con déficit de factores VIII, XI y XII, trombocitopenia, defectos de función plaquetaria y tiempos de hemorragia prolongados. Pero no existe correlación entre los defectos de coagulación y la tendencia a la formación de hematomas o riesgo de sangrado que presentan estos niños. Este dato hay que tenerlo en cuenta ante cualquier intervención.

Displasia linfática: puede ser localizada o generalizada; prenatal o postnatal. Ocurre en <20% de los pacientes. Lo más frecuente es el edema de dorso de manos y pies. Puede haber linfangiectasia intestinal, pulmonar o testicular así como ascitis o quilotórax. Prenatalmente puede manifestarse como polihidramnios, higrroma quístico o hydrops fetal.

Anomalías oculares: hasta un 95% presentan algún tipo de alteración. Estrabismo, alteraciones de refracción y ambliopía son los más frecuentes. Alteraciones de cámara anterior en 2/3 de los pacientes. En un 10% se ha asociado nistagmus.

Anomalías auditivas: es frecuente la pérdida auditiva por otitis medias recurrentes (15-40%). La hipoacusia neurosensorial es más rara.

Anomalías genitourinarias: un 11% de los pacientes pueden presentar estenosis pieloureteral y/o hidronefrosis. La criptorquidia es frecuente en varones (77%), lo que puede ser la causa de las alteraciones espermáticas en los adultos pudiendo afectar su fertilidad. La pubertad se retrasa en ambos sexos (edad media menarquia en mujeres 14,6 años). La fertilidad en mujeres es normal.

Alteraciones cutáneas y de la pigmentación: es frecuente la queratosis *rubra pilaris* en brazos. También pueden presentar nevus (25%), manchas café con leche (10%) y léntigos (3%).

Otras: malformación de Chiari tipo I, que puede dar síntomas en la edad adulta: cefalea, mareos o dolor nual. Hipotiroidismo en un 5%; mayor frecuencia de fenómenos autoinmunes (celiaquía, uveitis, lupus...)¹⁷. Se han descrito casos de leucemia mielomonocítica juvenil de curso generalmente benigno y trastornos mieloproliferativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de Noonan es clínico.

Dada la expresividad tan variable, se han descrito criterios diagnósticos (**Tabla 1**, Van der Burgt, 2007¹⁵).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe establecerse el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicamente muy similares como es el Síndrome de Turner, Cardiodiacutáneo, Costello, LEOPARD, Neurofi-

bromatosis tipo 1 y con los síndromes de Williams y Aaskorg.

Síndrome de Turner: se presenta en mujeres y es debido a una anomalía de los cromosomas sexuales (45,X0). El síndrome de Noonan asocia típicamente un cariotipo normal.

Otros síndromes debidos a a mutaciones en genes que intervienen en la misma vía de señalización intracelular RAS-MAPK:

S. Cardiofaciocutáneo: el retraso mental es más grave y pueden presentar anomalías del sistema nervioso central. Presentan alteraciones ectodérmicas (entradas temporales, pelo ralo y rizado, cejas con pelo escaso) y los rasgos son más toscos. Es debido a mutaciones en los genes *BRAF*, *MEK1* y 2.

S. Costello: los rasgos suelen ser más toscos, el retraso mental es la regla, el retraso de crecimiento es evidente, presentan hiperpigmen-

tación y papilomas nasales. Los surcos palmo-plantares son muy marcados y profundos. Es debido a mutaciones en el gen *HRAS*.

S. Leopard: alélico al S. Noonan, debido también a mutaciones en *PTPN11*. Se caracteriza por léntigos múltiples, alteraciones electrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso de crecimiento y sordera.

Neurofibromatosis tipo 1: tiene unos criterios clínicos establecidos (manchas café con leche, efélides axilares/inguinales, glioma del nervio óptico...). También pueden presentar talla baja, macrocefalia y rasgos faciales similares. Debido a mutaciones en el gen *NF1*.

También debe establecerse el diagnóstico diferencial con:

S. Williams: síndrome de microdelección 7q11.23. Retraso de crecimiento, retraso psico-

Tabla 1. Criterios de diagnóstico clínico de S. Noonan.

Criterios Mayores	Criterios menores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cara típica* 2. EPV, MHO y/o alt ECG** 3. Talla <P3 4. <i>Pectum carinatum/excavatum</i> 5. Pariete 1er grado afecto 6. Tener todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Retraso mental – Criptorquidia – Displasia linfática 	<ul style="list-style-type: none"> Cara sugestiva Otras alteraciones cardíacas Talla <P10 Tórax ancho Pariete de 1^{er} grado sugestivo Uno de ellos
<p>DIAGNÓSTICO DEFINITIVO si cumple:</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 criterios menores o 3 criterios menores 	
<p>*Cara típica: hipertelorismo, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, epicanthus, orejas de implantación baja y rotadas. **EPV: estenosis pulmonar valvular; MHO: miocardiopatía hipertrofica obstructiva; alt ECG: alteraciones electrocardiográficas sugestivas como complejos QRS amplios con patrón predominantemente negativo en ejes precordiales izquierdos.</p>	

motor. Cardiopatía típica: estenosis aórtica supralvalvular. Fenotipo facial y conductual característicos.

S. Aaskorg: talla baja, hipertelorismo, retraso psicomotor. Pueden también presentar alteraciones torácicas y criptorquidia. Es característico el escroto en alforja y las membranas interdigitales. Herencia recesiva ligada a X.

CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

Como hemos dicho, se identifican mutaciones en *PTPN11* en aproximadamente el 50% de los pacientes, pero también se han identificado mutaciones en otros genes (*RAF1*, *SOS1* y *KRAS*) demostrando heterogeneidad genética.

Se han intentado establecer correlaciones genotipo-fenotipo¹⁶. Los pacientes con mutación en *PTPN11* asocian con mayor frecuencia estenosis valvular pulmonar, talla baja, diátesis hemorrágica y alteraciones torácicas¹⁶. Existe mayor prevalencia de mutaciones en *PTPN11* en los casos familiares.

Existe también correlación entre mutaciones en los codones 61,71-73 y 76 de *PTPN11* y riesgo de leucemogénesis, sobre todo leucemia mielomonocítica juvenil (asociada a la mutación Thre73Ile). A pesar de tener un buen pronóstico, es importante conocer este hecho para un adecuado manejo y seguimiento de estos pacientes¹².

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Debe sospecharse prenatalmente la posibilidad de S. Noonan en fetos con polihidram-

nios, derrame pleural, hydrops o higroma quístico, en los que el cariotipo en líquido amniótico haya sido normal¹⁵. Es muy importante, en estos casos, la evaluación de los padres buscando signos sugestivos de S. Noonan.

Si existe sospecha clínica prenatal de S. Noonan, debe realizarse ecografía prenatal a las 12-14 y 20 semanas (incluyendo en esta última ecocardiografía fetal). Puede realizarse estudio molecular de *PTPN11* en caso de alta sospecha clínica a partir de biopsia de velloalidad corial o amniocentesis.

SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO

Evaluación tras el diagnóstico: para guiar una adecuada atención multidisciplinar del paciente con S. Noonan, deben realizarse una serie de exploraciones complementarias, independientemente de la edad del paciente, tras el diagnóstico clínico^{12,17}:

- Examen físico y neurológico completos.
- Comprobación de percentiles de crecimiento según tablas específicas.
- Estudio genético (cariotipo y estudio molecular si es posible según estrategia diagnóstica, al menos exones 3, 8, 9 y 13 del gen *PTPN11*).
- Evaluación cardiológica (ecocardiograma y electrocardiograma).
- Evaluación oftalmológica.
- Evaluación auditiva.

- Estudio de coagulación.
- Ecografía renal.
- Exploración clínica y radiológica de columna y caja torácica.
- Evaluación de desarrollo psicomotor / mental.
- Asesoramiento genético.

Problemas específicos por grupos de edad

Periodo neonatal: hipotonía, problemas de alimentación y escasa ganancia ponderal. Criptorquidia en varones. Hepatoesplenomegalia. Evaluación cardiológica. Asesoramiento genético a los padres, con despistaje previo de la enfermedad en ellos.

Periodo de lactante (1 mes a 1 año): crecimiento. Desarrollo psicomotor. Otitis media serosa. Dificultades en la alimentación.

Edad 1-5 años: crecimiento y desarrollo. Lenguaje. Problemas conductuales. Diátesis hemorrágica, estudios de coagulación. Valoración de tratamiento con hormona de crecimiento.

Edad 5-13 años: crecimiento, desarrollo puberal. Edad ósea. Adaptación y rendimiento escolar. Evaluación auditiva y oftalmológica. Contacto con otros pacientes.

Adolescencia: crecimiento, estudio de coagulación. Rendimiento escolar-elección de profesión. Asesoramiento genético al paciente.

Vida adulta: los pacientes adultos con síndrome de Noonan no suelen presentar problemas

médicos nuevos, salvo los derivados de su cardiopatía, displasia linfática, y/o diátesis hemorrágica. La fertilidad en varones que han tenido criptorquidia sí puede verse afectada. Las mujeres con S. Noonan no suelen presentar problemas ginecológicos ni obstétricos.

Tratamiento de las manifestaciones clínicas:

Alteraciones cardiovasculares: se tratan de forma específica como en la población general.

Retraso psicomotor/problemas de aprendizaje: se remitirá al paciente de forma precoz a centros de intervención especializados.

Problemas de alimentación: en el periodo neonatal y de lactante pueden precisar sonda nasogástrica o gastrostomía para alimentación y tratamiento energético del reflujo gastroesofágico.

Diátesis hemorrágica: puede ser debida a diversas causas. En caso de sangrado grave se ha utilizado tratamiento con factor VII en un paciente con buena respuesta. Debe evitarse el tratamiento con ácido acetil salicílico en caso de alteración de la coagulación demostrada.

Retraso de crecimiento: el tratamiento con hormona de crecimiento aumenta la velocidad de crecimiento durante los primeros 2-3 años de tratamiento. No se han descrito efectos adversos de crecimiento de la pared ventricular, aunque en caso de miocardiopatía obstructiva debe ser valorado conjuntamente por un endocrinólogo y cardiólogo^{18,19}. Hay autores que apoyan tratar solo a pacientes con déficit documentado de GH o reservar el uso de GH en individuos cuya talla diana sea menor de la media para S. Noonan¹². Se publi-

có inicialmente una mejor respuesta a GH en pacientes sin mutación identificada en PTPN11²⁰, pero recientemente se ha visto que su uso a largo plazo es beneficioso en todos los pacientes, con y sin mutación identificada en PTPN11, para lograr una talla adulta en los valores normales²¹.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

El síndrome de Noonan tiene una herencia autosómica dominante, por lo que el paciente va a tener un riesgo del 50% en cada embarazo de transmitirlo a su descendencia.

Asesoramiento de los padres: Un alto porcentaje de los casos son *de novo*, pero el asesoramiento va a depender de la afectación o no de los padres. Es importante su examen, incluyendo anamnesis completa y exploración fisi-

ca exhaustiva (con evaluación cardiológica y valoración de fotografías de la infancia si es posible) buscando signos leves característicos de S. Noonan. Si se ha identificado el defecto molecular en el paciente, debe realizarse el despistaje en ellos.

En caso de un *progenitor afecto*: su riesgo de recurrencia será de un 50% en cada embarazo.

En caso de *mutación de novo*: el riesgo de recurrencia se considera menor del 1% en los siguientes embarazos. Aunque no se han descrito casos hasta la fecha, no se puede descartar la posibilidad de mosaicismo germinal que aumentaría ligeramente este riesgo.

Siempre que el defecto molecular del paciente esté identificado, será posible la realización de estudio genético prenatal y/o preimplantatorio en futuros embarazos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new síndrome with congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 1968;116:373-80.
2. Allanson, JE. Noonan syndrome. *J Med Genet*. 1987;24:9-13.
3. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child*. 1974;127:48-55.
4. Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:45-68.
5. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidos K, Crosby A et al. Paternal germline origin and sex ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;75:492-7.
6. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2001;29:465-8.
7. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Böll S, Klein C, Bollag G et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2006; 38:33-6.

8. 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.
9. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oichi K, Martinelli S et al. Gain of function *RAF1* mutations cause Noonan and LEPARD syndrome with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007;39:1007-12.
10. Shah N, Rodríguez M, Lovis DS, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81:28-31.
11. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR et al. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988;148(3):220-7.
12. Allanson JE. Noonan syndrome. GeneReviews. Last update September 2007. www.geneclinics.org.
13. Croonen EA, Croonen EA, van der Burgt I, Kapusta L, Draaisma JM. Electrocardiography in Noonan syndrome *PTPN11* gene mutation-phenotype characterization. *Am J Med Genet A.* 2008;146(3):350-3.
14. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet.* 1985;21:507-14.
15. Van der Burgt. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
16. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr.* 2004;144:368-74.
17. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2007;145C:274-9.
18. Noordam C, Draaisma JM, van der Nieuwenhof J, van der Burgt I, Otten BJ, Daniels O. Effects of growth hormone treatment on left ventricular dimensions in children with Noonan's syndrome. *Horm Res.* 2001;56(3-4):110-3.
19. Brown DC, Macfarlane CE, McKenna WJ, Patton MA, Dunger DB, Savage MO et al. Growth hormone therapy in Noonan's syndrome: non-cardiomyopathic congenital heart disease does not adversely affect growth improvement. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(6):851-2.
20. 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.
21. Noordam K, Peer N, Francois I, De Schepper J, Burgt I, Otten B. Long term growth hormone treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in *PTPN11*. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jun 18 [Epub ahead of print].