

SINDROME DE NOONAN

INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético pleomórfico que se caracteriza por talla baja, cardiopatía, dismorfia facial, alteraciones esqueléticas y en otros órganos que causan serios problemas de salud multiorgánico en los individuos que lo padecen.

HISTORIA:

En 1962, la cardióloga pediatra Jacqueline Anne Noonan presentó en la reunión de la Sociedad de Investigación Pediátrica del Medio Oeste (EE. UU.) una serie de casos donde nueve pacientes compartieron características faciales distintivas y que tenían una estatura corta, estenosis pulmonar y deformidades importantes en el tórax.

En 1968 la Dra. Noonan publicó estos nueve casos y diez pacientes adicionales en el *American Journal of Pediatrics*, posteriormente el Dr. John Opitz de la Universidad de Utah-EE.UU propuso el síndrome de Noonan epónimo de la Dra. Noonan en su reconocimiento, pues fue la primera en indicar que esta condición ocurría en ambos sexos, era de carácter familiar, incluía defectos congénitos del corazón y se asociaba a anomalías cromosómicas.

Anecdóticamente el Dr. Opitz relaciona al cuadro pintado el año 1787 por Francisco de Goya y Lucientes intitulado “Los pobres en la fuente” en el que retrata a un niño con una anomalía que muy probablemente era un síndrome de Noonan.



EPIDEMIOLOGÍA:

Se estima una incidencia entre 1/1.000 a 1/2.500 en recién nacidos vivos.

GENÉTICA:

El síndrome de Noonan es un trastorno genético pleomórfico de herencia autosómica dominante, más del 50% de los pacientes con síndrome de Noonan albergan el gen PTPN1 que da como resultado la hiperactivación de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (RAS). Se han descubierto varios otros genes de enfermedades con efectos biológicos similares para el SN y los trastornos relacionados fenotípicamente, denominados colectivamente RASopatías.

Desde el año 2001 se conoce que las mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases) causan el SN y otros trastornos genéticos con fenotipos similares como el síndrome de Costello, el síndrome cardiofaciocutáneo, el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple conocido antes como síndrome LEOPARD o la neurofibromatosis tipo 1.

La similitud clínica de estas noxas y el sustrato molecular que comparten propiciaron que sean agrupadas bajo el denominativo de «síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos» o llamados también «rasopatías» como se menciona líneas arriba.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA:

El SN se caracteriza por afectar a la mayoría de los sistemas orgánicos con una alta heterogeneidad y expresión clínica muy variable, describiremos los mismos:

Rasgos craneofaciales:

Facies en forma de triángulo invertido
Baja implantación de las orejas
Fisuras palpebrales descendentes
Hipertelorismo
Ptosis palpebral,
Cejas arqueadas
Iris usualmente de color azul o verde-azulado
Nariz con raíz deprimida y punta bulbosa
Filtrum largo y profundo
Picos altos en el labio superior
Cuello corto
Baja implantación del cabello en forma de W
En los recién nacidos se puede observar exceso de piel en la nuca.

Manifestaciones cardiovasculares:

La afectación cardíaca es una de las principales características, su frecuencia se estima entre 70 a 80%, en este espectro encontramos habitualmente:

Estenosis pulmonar con presencia de válvulas displásicas (50-60%)
Estenosis de las ramas de la arteria pulmonar
Miocardiopatía hipertrófica (20%) que puede presentarse desde etapas tempranas de la vida
Defectos del septum interauricular (6-10%) y del tabique interventricular
Anomalías de la válvula mitral
Anomalías de las arterias coronarias
Coartación de la aorta
Tetralogía de Fallot o ductus arterioso permeable menos frecuentemente.

Alteraciones electrocardiográficas (50%) como:
Complejos QRS anchos con un patrón predominantemente negativo en las derivaciones precordiales izquierdas
Desviación del eje hacia la izquierdo con ondas Q gigantes incluso en corazones estructuralmente sanos
Las arritmias son infrecuentes.

Trastornos linfáticos:

El linfedema periférico puede ocurrir desde el nacimiento y es de localización palmar o plantar
Hidropesía fetal
Linfangiectasia pulmonar, intestinal o testicular
Quilotórax y ascitis quilosa
Vasos linfáticos hipoplásicos inguinales e ilíacos
Aplasia o ausencia del conducto torácico
linfedema en escroto y vulva.

Manifestaciones del crecimiento y desarrollo:

El crecimiento prenatal suele ser normal
Los niños con SN desarrollan un pobre crecimiento postnatal caracterizado por un crecimiento prepuberal en percentil 3
Retraso de inicio puberal con escaso “estirón”
Talla adulta en torno a -2 desviaciones estándar
El retraso puberal es común al inicio de la pubertad
La edad ósea tiene un retraso medio de 2 años, Estudios sugieren que la hiperactivación del sistema RAS-MAPK podría afectar a la diferenciación de los condrocitos durante el crecimiento óseo mediante un mecanismo independiente de IGF11.

Manifestaciones nutricionales y alteraciones en la homeostasis energética:

En la etapa neonatal estos pacientes presentan succión débil
Tiempo de alimentación prolongado
Náuseas y vómitos requiriendo muchas veces alimentación por sonda nasogástrica
Reflujo gastroesofágico.
Alteraciones metabólicas que incluye defectos de la adipogénesis, aumento del gasto energético y actividad mitocondrial, mejoría de la sensibilidad a la insulina y resistencia a dieta obesógena

Trastornos genitourinarios y renales:

La criptorquidia se presenta en 60-80% de los casos
Se han documentado valores más altos de LH y FSH y niveles más bajos de inhibina B y hormona antimülleriana
Patrón hormonal de disfunción de células de Sertoli
Mayor frecuencia de infertilidad en los varones
Las mujeres con SN tienen una fertilidad normal (lo que explicaría que en los casos familiares la transmisión más frecuente es materna)
Existen alteraciones renales como: doble sistema colector, riñón único, estenosis pieloureteral y dilatación de la pelvis renal).

Hipotiroidismo y trastornos autoinmunes:

Autoinmunidad tiroidea
Hipotiroidismo subclínico
Enfermedad celíaca
Lupus eritematoso sistémico
Vitíligo

Trastornos musculoesqueléticos:

Deformidad torácica (pectus excavatum inferior y carinatum superior)
Separación de los pezones
Cúbito valgo, genu valgo
Escoliosis
Cifosis
Espina bífida
Anomalías vertebrales y costales
Piel del cuello redundante y el trapecio prominente
La hiperextensibilidad articular es común
Densidad mineral ósea de cuerpo total baja.

Trastornos oncohematológicos:

La tendencia a hematomas y sangrado es frecuente
Tiempo prolongado de coagulación y sangría
Déficit de factores VIII, XI y XII
Plaquetopenia y defectos de la función plaquetaria
Riesgo aumentado de neoplasias hematológicas y tumores sólidos, se asocian a una mayor frecuencia de leucemia mielomonocítica juvenil
Manifestaciones neurológicas.

Trastornos cognitivos y conductuales:

Deficiencias en el reconocimiento de las emociones y la incapacidad para expresarlas verbalmente (alexitimia)
Trastornos del estado de ánimo
Dificultades de comunicación e interacción social
Déficit de atención y trastorno de hiperactividad
Las deficiencias del lenguaje son muy comunes y están asociadas con un alto riesgo de dificultades de lectura y ortografía.

Manifestaciones orodentales:

Paladar alto y arqueado
Maloclusión dental.

Trastornos en la articulación temporomandibular:

Micrognatia
Dientes permanentes sin erupción y dientes deciduos sumergidos y supernumerarios
Presencia de tumor mandibular de células gigantes
Alteraciones cutáneas
Nevus pigmentados
Manchas café con leche
Léntigos
Queratosis pilaris
Piel hiperelástica
Cabello grueso y rizado
Uñas distróficas
Dedos con almohadillas fetales.

Problemas de vista y audición:

Estrabismo
Defectos de refracción
Ambliopía

Nistagmus
 Catarata
 Glaucoma
 Drusas ópticas
 Hipoplasia del nervio óptico y coloboma
 Pérdida de audición debido a otitis media
 La pérdida auditiva neurosensorial es menos común
 Se describen anomalías vestibulares y estructurales del oído interno.



Síndrome de Noonan asociado a glaucoma infantil

DIAGNÓSTICO:

Característica	A = Criterio Mayor	B = Criterio Menor
Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
Cardíaca	Estenosis pulmonar valvular, cardiomiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
Talla*	< Percentil p3	< Percentil p10
Pared torácica	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
Otras	Todos los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Uno de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

* Talla de acuerdo con gráficas para la edad y sexo.
 Síndrome de Noonan:
 1 A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A-6A) o 2 criterios menores (2B-6B);
 1 B (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores (2A-6A) o 3 criterios menores (2B-6B).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Considerar otras rasopatías
 Síndromes no relacionados con la vía RAS-MAPK: síndrome de Aarskog, el síndrome de Turner, el síndrome de Baraitser-Winter y la familia de las actinopatías

TRATAMIENTO:

Hormona de crecimiento recombinante humana (rhGH)
 Estrategias encaminadas a reducir la actividad de la vía RAS-MAPK: trametinib rapamicina estatinas.

CONCLUSIONES:

El SN es una noxa con presentación muy variable clínicamente y genéticamente, necesita para su manejo y seguimiento un equipo multidisciplinario.

La aprobación del uso de rhGH en el paciente con SN con talla baja ofrece un tratamiento sintomático y las perspectivas clínicas de otros fármacos que actúen en el sistema RASK-MAKP también son muy alentadores. Los avances en los estudio genéticos permitieron actualmente identificar la causa del SN en la mayoría de los pacientes y auguramos que en los próximos años se encuentren tratamientos dirigidos a este síndrome y para las demás rasopatías.

BIBLIOGRAFIA:

Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr.* 2005 Sep;94(9):1232-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02081.x. PMID: 16203673.

Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988 Dec;148(3):220-7. doi: 10.1007/BF00441408. PMID: 3215198.

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):333-42. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23312968.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):746-59. doi: 10.1542/peds.2009-3207. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876176.

Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):676-700. doi: 10.1210/er.2017-00232. PMID: 29924299.

Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(4):465-8.

Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jan 14;2:4. doi: 10.1186/1750-1172-2-4. PMID: 17222357.

Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018 Feb;25(1):67-73. doi: 10.1097/MED.0000000000000380. PMID: 29120925.

Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Ramón-Krauel M, Ezquieta Zubicaray B, Labarta Aizpún JI, Quinteiro González S, et al. Tratamiento con hormona de crecimiento en el síndrome de Noonan: revisión de la bibliografía y recomendaciones de tratamiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2020;11(1):23-39. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=584&idlangart=ES>.

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. *Ann Pediatr.* 2020;93(1):61.e1-61.e14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320301600?via%3Dihub>.

Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):167-76. doi: 10.1159/000371635. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25721697.

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.* 2020 Aug 28;67(8):803-818. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0371. Epub 2020 May 9. PMID: 32269181.