

Síndrome de Noonan: presentación de un caso

Noonan syndrome: case presentation

Dalena Paula Martínez-Martínez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0581-4973>

Lissell de la Caridad Barrera-del Pozo ² <https://orcid.org/0000-0003-3691-3672>

Yohant Pazos-Montes ³ <https://orcid.org/0000-0003-4310-7273>

¹ Estudiante de 5^{to} año de Medicina. Alumna Ayudante de Ginecología y Obstetricia. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas. Morón, Ciego de Ávila. Cuba.

² Estudiante de 2^{do} año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas. Morón, Ciego de Ávila. Cuba.

³ Estudiante de 5^{to} año de Medicina. Alumno Ayudante de Unidad de Cuidados Intensivos Adultos. Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas. Morón, Ciego de Ávila. Cuba.

* Correspondencia. Correo electrónico: dalienap99@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Noonan es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad clínica muy variable, poco conocida, producida por una mutación en el cromosoma 12q22.

Objetivo: Exponer el caso de un recién nacido con características fenotípicas de síndrome de Noonan.

Caso clínico: Se presenta el caso de un recién nacido blanco, masculino producto de parto distócico por cesárea por un polihidramnios y alteraciones de la flujometría Doppler a las 37,1 semanas, que nace vigoroso con rasgos dismórficos faciales y torácicos por lo que se ingresa en neonatología.

Conclusiones: El síndrome de Noonan, es una enfermedad rara que se caracteriza por variaciones fenotípicas similares a las del síndrome de Turner y su diagnóstico se basa por el método clínico y el asesoramiento genético.

DeCS: SÍNDROME DE NOONAN/diagnóstico por imagen; VARIACIONES EN EL NÚMERO DE COPIA DE ADN; NEONATOLOGÍA; ASIMETRÍA FACIAL/congénito; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Introduction: Noonan Syndrome is a monogenic disease of autosomal dominant inheritance and highly variable clinical expression, little known, produced by a mutation in chromosome 12q22.

Objective: To present the case of a newborn with phenotypic characteristics of Noonan Syndrome.

Case presentation: A case is presented of a white, male newborn product of dystocic cesarean delivery due to polyhydramnios and Doppler flowmetry altered at 37.1 weeks, who was born vigorous with facial and thoracic dysmorphic features for which he was admitted to neonatology.

Conclusions: Noonan Syndrome is a rare disease characterized by phenotypic variations similar to those of Turner Syndrome and its diagnosis is based on the clinical method and genetic counseling.

DeCS: NOONAN SYNDROME/diagnostic imaging; DNA COPY NUMBER VARIATIONS; NEONATOLOGY; FACIAL ASYMMETRY/congenital; CASE REPORTS.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Noonan es una enfermedad relativamente desconocida. Presenta heterogeneidad genética. Varía de forma amplia en sus manifestaciones clínicas, ya que algunos pacientes muestran abundantes signos y síntomas, otras solamente algunas características discretas, ha sido por mucho tiempo, confundido con el síndrome de Turner, porque tiene algunas semejanzas con este, sobre todo en el caso de las niñas. Diversos aspectos clínicos, cardiológico, las enseñanzas aportadas por la ecografía fetal y por último los datos genéticos, aclaran una parte de este síndrome que no ha mostrado aún todos sus secretos.^{1,2,3}

Aunque se desconoce su causa, se presenta con frecuencia, con penetrancia de rasgos autosómicos dominantes. El gen responsable de este desorden (PTPN 11) está localizado en el cromosoma y, recientemente ha sido mapeado con 12q24. Sin embargo, se ha presentado de forma esporádica en algunas familias, por lo que pudiera considerarse genéticamente heterogéneo.⁴

Aparece de forma muy esporádica. Se estima una incidencia entre 1/1.0001/2.500 recién nacidos vivos.⁵ 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 y en los casos de *novo*, el alelo mutado suele ser de origen paterno.^{6,7}

En el país existe muy poca información acerca de esta enfermedad ya que no se han realizado estudios con una muestra significativa que demuestren la frecuencia real de la afección; solo se publican casos aislados, tal es el caso de un niño de 8 años reportado en provincia Holguín, pero no se han encontrado publicaciones de neonatos con sospecha de este síndrome.⁶ Por esta razón se trazó el objetivo de exponer el caso de un recién nacido con características fenotípicas de síndrome de Noonan, del municipio Morón, provincia Ciego de Ávila.

CASO CLÍNICO

Recién nacido de raza blanca, masculino que nace producto de parto distócico por cesárea por polihidramnios y Doppler patológico a las 37,1 semanas, madre con historia obstétrica de Gesta: cero parto; cero aborto; grupo y Rh O positivo, VDRL no reactiva, tiempo de rotura de membrana (TRM) en el acto quirúrgico, líquido amniótico claro, cordón y placenta

normales, test de APGAR 9/9, peso al nacer 3400g, talla: 53 cm, circunferencia cefálica: 33 cm, circunferencia torácica: 33 cm, que al examinarlo se encuentran rasgos dismórficos tales como:

Faciales: braquicefalia, frente amplia, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, epicantus bilateral, hipertelorismo, proptosis

bilateral, nariz pequeña con punta redondeada, labios prominentes, *filtrum* marcado, orejas de baja implantación y de aspecto dismórfico en copa, con pobre formación de la cruz de hélix, paladar alto.

Cuello: piel redundante en región posterior.

Tórax: ligero *pectus excavatum* (Figuras 1 y 2).



Figura 1 Recién nacido con rasgos dismórficos faciales.
(Imagen propia de los autores).



Figura 2 Recién nacido con rasgos dismórficos faciales y torácicos.
(Imagen propia de los autores).

Exámenes complementarios al ingreso:

Hb: 171 g/L Glicemia: 2,7 mmol/l

Hto: 0,52g/L Grupo y Rh: A positivo.

Gasometría: pH: 7,40 HCO₃: 21,4.

PCO₂: 31,9 EB: - 4,4.

PO₂: 122.

Ionograma: Na: 129.

Cl: 114.

Ca: 1,23.

K: 4,1.

Se le realizaron:

Ultrasonografía transfontanelar: fontanela permeable, sistema ventricular normal, no alteraciones de las estructuras de la línea media, no signos de edema, ni hemorragia cerebral.

Ultrasonografía abdominal: hígado que rebasa 1 cm el reborde costal, vesícula de paredes finas sin litiasis, no dilatación de vías biliares. Páncreas y bazo homogéneos de tamaño normal. Riñones de tamaño, forma y posición normal, buen parénquima, sin pielocaliectasia. Vejiga vacía.

Fue valorado por Genética quien después de examinar de manera exhaustiva el paciente se le diagnostica síndrome de Noonan y sugiere repetir ultrasonografía abdominal a las 72 horas y al alta del paciente para descartar defectos congénitos renales. Además, valoración por hematología para descartar disfunción plaquetaria, así como por cardiología.

El 27/1/21 es valorado por la Especialidad de Hematología quien sugiere, además, de exámenes de rutina realizados, realizar Lámina periférica. Es valorado por la Especialidad de Cardiología Pediátrica con examen cardiovascular negativo y se realizó Ecocardiograma que informa: *situs* solito, concordancia AV-VA, flujo pulsado de la aorta abdominal, arco aórtico

permeable, aparato valvular normal, TIA y TIV: CIA FO1mm, pericardio normal, anillo de la válvula pulmonar 8 mm, Re D y RI de calibre normal. No turbulencia sistólica en TAP, válvula de aspecto normal.

Impresión diagnóstica: Foramen oval permeable de 1 mm.

Conducta a seguir reconsulta de seguimiento dentro de 15 días.

Lámina periférica: policromatofilia, ligera anisocitosis con presencia de normocitos, hematíes diana, excentrocitos, keratocitos, dracocitos, esferocitos, p. basófilos, linfocitos atípicos. Plaquetas en forma de cigarro. Leucos adecuados a predominio de linfocitos.

El 28/1/21, ultrasonografía abdominal: hígado homogéneo que rebasa 1 cm el reborde costal, vesícula estimulada. Páncreas normal. Bazo que mide 37 mm que hacia el polo superior impresiona imagen ecolúcida de 17x17 mm, redondeada, de bordes bien definidos que podría estar relacionado con estómago o quiste esplénico. Riñones de tamaño y posición normal, buen parénquima, sin pielocaliectasia. Vejiga vacía. No líquido libre.

El 1/2/21, ultrasonografía abdominal: hígado con ecogenicidad y tamaño normal, vesícula con paredes finas. Páncreas no visualizado por interposición gaseosa. Bazo con ecogenicidad normal observándose en polo superior imagen quística de 17 mm. Ambos riñones de tamaño, forma y posición normales, sin litiasis. Vejiga insuficiente. Impresión diagnóstica: síndrome de Noonan.

DISCUSIÓN

Los pacientes con síndrome de Noonan presentan diversas manifestaciones clínicas, entre la más frecuentes: estatura baja, cardiopatías, pectuscarinatum (tórax prominente), pectusexcavatum (depresión del tórax), cuello corto, pterigiumcolli (pliegue del borde externo del cuello que va desde la implantación de las orejas hasta los hombros), orejas de implantación baja y rodadas, implantación baja del cabello en zona posterior del cuello,^{1,2} el peso y la talla al nacimiento suelen ser normales. En ocasiones, debido a la displasia linfática, el peso al nacimiento puede estar elevado, pero luego disminuirá con rapidez. La ganancia ponderal suele ser escasa en el periodo de lactante debido a dificultades en la alimentación.^{6,8,9}

La cardiopatía está presente en el 50-80 % de los pacientes. A inicio 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.^{6,10,11}

Un 15 % desarrollan escoliosis. Otras anomalías esqueléticas son cubitusvalgus, clinobraquidactilia, sinostosisradiocubital e hiperextensibilidad articular.^{6,11}

Otras anomalías asociadas: retraso psicomotor / retraso 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. 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. La displasia linfática puede ser localizada o generalizada; prenatal o postnatal. Ocurre en más del 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 quilotorax. Prenatalmente puede manifestarse como polihidramnios, higroma quístico o hydrops fetal.^{6,12}

Anomalías oculares: hasta un 95 % presentan algún tipo de alteración. Estrabismo, alteraciones de refracción y ambliopía son los más frecuentes. Anomalías auditivas: es frecuente la pérdida auditiva por otitis medias recurrentes (15,40 %). Anomalías genitourinarias: un 11 % de los pacientes pueden presentar estenosis pieloureteral o hidronefrosis. La criptorquidia es frecuente en varones (77 %).^{6,11,12}

Es frecuente la queratosis *rubra pilaris* en brazos. También pueden presentar nevus (25 %), mancha café con leche (10 %) y léntigos (3 %).^{7,12}

Según la clasificación realizada por Van Der Burgt, existen seis rasgos clínicos fundamentales para el diagnóstico de síndrome de Noonan, los que se clasifican en mayores y menores de acuerdo a su criterio para el valor diagnóstico, el principal rasgo es la cara típica más otro signo mayor o dos menores, otra posibilidad es si el paciente presenta rasgos faciales sugestivos

vos y dos criterios mayores o tres menores.^{6,7} Ante todo, se debe tener presente que el diagnóstico del síndrome de Noonan es clínico y como se ha podido ver en el recién nacido se encuentran muy bien expresadas muchas de ellas.

Seguimiento y tratamiento: luego del diagnóstico clínico de este síndrome deben realizarse una serie de exploraciones complementarias y seguimiento multidisciplinario tales como:

- Examen físico y neurológico completo.
- 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.

El síndrome de Noonan no tiene cura, aunque existen evidencias de que el uso de la hormona del crecimiento es eficaz para el aumento de la velocidad del crecimiento y muy probable, para la estatura adulta, esta terapia debe iniciarse en edades tempranas, de preferencia antes de la pubertad.¹

CONCLUSIONES

El síndrome de Noonan, es una enfermedad rara que se caracteriza fundamentalmente por

talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas, que suele asociarse a retraso psicomotor y mental, anomalías visuales, auditivas, genitourinarias entre otras. El diagnóstico se hace a través del método clínico y el asesoramiento genético juega un papel muy importante en esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosas Hernández M, Rivas Rodríguez ED, Silva Silva RE. Síndrome de Noonan. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. Abr 2015 [citado 12 Jun 2021];13(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000200013
2. Mueller RF, Young ID. Emery Genética Médica. 10^{ma} ed. Madrid: Marban Libros; 2001.
3. Behrman RE, Kliegman RA, Arvin AM. Tratado de Pediatría de Nelson. 15^{va} ed. Madrid: McGraw-Hill Internamericana; 1998.
4. Pérez Aguedo D, Pérez Recio Y, Chang Velázquez J, Tamayo Lamothe E, Pérez Aguedo D, Machin Pérez J. Síndrome de Noonan. Presentación de un caso. Correo cient méd [Internet]. 2018 Ene-Mar [citado 12 Jun 2019]; 22(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812018000100014
5. Salas Gutiérrez RM, Duran I. Síndrome de Noonan. Presentación de un caso. Salus [Internet]. 2018 [citado 30 Abr 2021];22(3):36-40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3759/375964054008/html/>.
6. Quintero Noa JL, García Martínez DA, Hernández Cordero MC, Báez Allende L, Valls Pérez O. Hipoacusia neurosensorial en un

síndrome de Noonan y secuencia Poland. Rev cuban pediatr [Internet]. 2010 Jul-Sep [citado 26 Abr 2021];82(3):62-68. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000300007

7. Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2010 [citado 26 Abr 2021];1:56-63. Disponible en: <http://www.noonanasturias.com/wp-content/uploads/2015/07/3.-PROLOCOLO-AEPED-REVISIONES.pdf>

8. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal Germline Origin and Sex Ratio Distortion in Transmission of PTPN11 Mutations in Noonan Syndrome. Am J Hum Genet [Internet]. 2004 Sep [citado 26 Abr 2021];75(3):492-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1182027/>.

9. Shah N, Rodríguez M, Louis D, Lindley K, Milla P. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. Arch Dis Child [Internet]. 1999 Jul [citado 26 Feb 2021];81(1):28-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1717976/>

10. 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 Dic; 148(3): 220-227.

11. Allanson JE. Noonan syndrome. Am J Med genet Part C Semin Med Genet [Internet]. 2007 [citado 30 Abr 2021];145:274-279. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.30138>

12. Croonen EA, van der Burgt I, Kapusta L, Draaisma JM. Electrocardiography in Noonan syndrome PTPN11 gene mutation -phenotype characterization. Am J Med Genet A [Internet]. 2008 [citado 30 Abr 2021];146:350-53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32140>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Dalena Paula Martínez-Martínez (Concepción y diseño de la investigación. Recolección de la información. Redacción y revisión del trabajo. Aprobación de su versión final).

Lissell de la Caridad Barreda-del Pozo (Redacción y revisión del trabajo. Aprobación de su versión final).

Yohant Pazos-Montes (Redacción y revisión del trabajo. Aprobación de su versión final).

Recibido: 26/07/2021

Aprobado: 16/04/2022