



## Síndrome de Noonan

### Case report: Noonan syndrome

Esther Rache Rodrigues<sup>1</sup>, Marina Nasser Santiago<sup>2</sup>, Ana Luiza Paione Rezende<sup>2</sup>, Jéssica de Cássia Mendes Eleutério<sup>2</sup>, Rosângela de Almeida Santos<sup>3</sup>, Walcelly de Almeida Santos Procópio<sup>4</sup>

#### Palabras-clave:

fenotipo,  
genotipo,  
síndrome de Noonan.

#### Resumen

El Síndrome de Noonan es un trastorno genético frecuente de origen autosómico dominante. Genes relacionados a la vía de señalización RAS/MAPK fueron relacionados a su etiología y los hallazgos semiológicos prevalentes son alteraciones cardiovasculares, baja estatura, retraso en el desarrollo neuropsicomotor y dismorfismos faciales. El grado de ocurrencia de los hallazgos fenotípicos puede variar con la edad del paciente y con los tipos de mutaciones génicas, lo que retarda el diagnóstico del síndrome perjudicando el manejo de las alteraciones fenotípicas y calidad de vida. El presente artículo relata el caso de un paciente del sexo masculino con 6 años de vida, en seguimiento regular con cardiólogo pediátrico, diagnosticado con Síndrome de Noonan con 1 año y 3 meses.

#### Keywords:

genotype,  
Noonan syndrome,  
phenotype.

#### Abstract

Noonan syndrome is a common genetic disorder of autosomal dominant origin. Genes related to signaling via RAS/MAPK were related to the etiology and clinical findings are prevalent cardiovascular abnormalities, short stature, developmental delay and facial dysmorphism. The degree of occurrence of phenotypic findings may vary with the age of the patient and the types of gene mutations, which delays the diagnosis of the syndrome and prejudice the management of the phenotypic changes and quality of life. This article reports the case of a patient, male, six years old, in a regular monitoring with pediatric cardiologist diagnosed with Noonan syndrome to 1 year and 3 months.

<sup>1</sup> Médico - Residente en Pediatría, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup> Graduación en Medicina - Académica del 11º periodo de Medicina del Centro Universitario de Belo Horizonte UniBH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup> Graduación en Medicina - Académica del 10º periodo de Medicina del Centro Universitario de Belo Horizonte UniBH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>4</sup> Residencia en Pediatría (2011-2012) por el Hospital João Paulo II, Belo Horizonte, MG; Especialista en Pediatría (2014) por la SBP. - Médico Pediatra, Belo Horizonte, MG, Brasil.

#### Dirección:

Esther Rache Rodrigues.  
Centro Universitario de Belo Horizonte. Rua Tinharé, nº 44, Apto 201 Barrio Anchieta.  
Belo Horizonte - MG, Brasil. CEP: 30310-470 E-mail: estherrache@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Noonan (SN) fue descubierto en 1963 por la cardióloga pediátrica Jacqueline Noonan<sup>1-4</sup>. Es hereditaria, teniendo carácter autosómico dominante con distribución semejante en ambos los sexos<sup>3,5-7</sup>. A pesar de la ocurrencia heredada, el 60% de los casos son esporádicos<sup>8</sup>.

Los genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS* y *SHOC2* fueron relacionados a la etiología del síndrome y son responsables de la vía de señalización RAS/MAPK<sup>2,5,6,9-12</sup>. Hay casos en que la mutación ocurre después de la concepción (mutación *de novo*), como será presentado en el relato<sup>13</sup>.

Se considera uno de los síndromes mendelianos más frecuentes, siendo también subdiagnosticado en nuestro medio<sup>1,3</sup>. La incidencia varía de 1:1000 a 1:2500 nacidos vivos<sup>1,2,4,5,7,9,10,14,15</sup>. Está íntimamente relacionado a graves malformaciones cardíacas, siendo la segunda causa más prevalente, quedando solamente por detrás de la Trisomía del 21<sup>6</sup>. Correlacionados con el síndrome ya fueron descritas, facies típica, cuello alado, *pectus carinatum*, baja estatura, estenosis pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica, alteraciones dermatológicas, oftalmológicas y renales, displasia linfática, deficiencia de los factores de coagulación y Criptorquidia<sup>1,4-6,8-10,12-14</sup>.

El presente artículo tiene como objetivo ofrecer informaciones sobre la existencia del síndrome y sus características fenotípicas, posibilitando así el diagnóstico precoz y tratamiento de las complicaciones.

## RELATO DE CASO

Paciente SSBH, sexo masculino, 6 años de edad, pardo, concebido por fertilización *in vitro*, padres saludables. En seguimiento regular con cardiólogo pediátrico debido a la estenosis pulmonar diagnosticada en la maternidad. Informante relata que durante el prenatal hizo suplementación de polivitamínicos, usó apenas sintomáticos y no ingirió alcohol o drogas.

A los seis meses de gestación, la madre del paciente fue internada en Belo Horizonte debido al inicio del trabajo de parto. Al completar 34 semanas de gestación, fue realizado parto cesáreo. Al nacimiento, el peso del paciente fue de 2150g, el largo de 42 cm, perímetro cefálico de 32 cm y nota de Apgar 6 y 8.

El recién nacido evolucionó con disnea grave, fue transferido para UTI, recibió surfactante y fue sometido a la fototerapia. En la UTI fue diagnosticado con estenosis pulmonar, confirmada por dos ecocardiograma doppler. Quedó en la unidad neonatal durante ocho días y recibió alta. Prueba de selección neonatal, prueba del reflejo rojo y prueba del corazón sin alteraciones.

Los primeros meses de vida, el paciente presentaba alteraciones fenotípicas como ptosis palpebral, pies y manos con hiperemias y edemas, además de hemangiomas en la

región frontal y en las mejillas. Además, las orejas eran de implantación baja con el lóbulo espesado, cuello corto y labio superior tendiendo a tener una línea de surco profunda. (Figura 1). Crisis respiratorias caracterizadas por coriza y disnea eran frecuentes, lo que hizo que la madre recurriera a diversos médicos sin un diagnóstico previo.



Figura 1. Orejas con implantación baja, lóbulo espesado, cuello corto y labio superior tendiendo a una línea de surco profunda.

Debido a la estenosis pulmonar, la madre pasó por tres cardiólogos sin que se levantara la hipótesis de Síndrome de Noonan. El mismo se hizo por un genetista con un año y tres meses de nacimiento después de encaminamiento hecho por una pediatra debido a las alteraciones fenotípicas. El paciente fue sometido a la valvuloplastia para corrección de la estenosis y hace seguimiento cardiológico de tres en tres meses.

## DISCUSIÓN

La SN presenta superposiciones fenotípicas con otros síndromes, como Neurofibromatosis tipo 1, Síndromes de Turner, Leopard, Costello, Legius y Cardiofaciocutánea<sup>1,10,12</sup>. Su diagnóstico es, por lo tanto, dificultado por la variedad de los hallazgos semiológicos y, por eso, subdiagnosticada<sup>1</sup>. Las características clínicas agrupadas según los criterios de Van der Burgt (Tabla 1) orientan a los profesionales para seleccionar los pacientes candidatos a realización de pruebas genéticas para confirmación del diagnóstico<sup>5,8</sup>.

La anomalía congénita más común es el defecto cardíaco<sup>5,6</sup>. De esa forma, se preconiza que todos los pacientes se deben someter a una evaluación cardiológica por un especialista al momento del diagnóstico además de realizar una radiografía de tórax, ECG y ecocardiograma<sup>15</sup>. El seguimiento de esos pacientes debe ser individualizado, de acuerdo con los disturbios específicos presentes. Pacientes

**Tabla 1.** Las características clínicas agrupadas según los criterios de Van der Burgt.

Características	Criterios	
	Mayores	Menores
Faciales	Típica	Sugestiva
Cardíacas	Estenosis valvular pulmonar, miocardiopatía hipertrófica	Otras
Altura	< 3° percentil	< 10° percentil
Torácicas	<i>Pectus carinatum</i> y/o <i>pectus excavatum</i>	Alargado
Historial familiar	Parente de 1° grado con diagnóstico de SN	Parente de 1° grado sugestivo de SN
Otros:		
Retardo mental	Todos los tres	Cualquiera
Criptorquidia		
Displasia linfática		

Diagnóstico de Síndrome de Noonan (SN):

Cara típica + un otro criterio mayor o dos menores.

Cara sugestiva + dos otros criterios mayores o tres menores.

Adaptado de MALAQUIAS, A. et al, 2008.

sin cardiopatía en su evaluación inicial se deben reevaluar cada 5 años<sup>15</sup>.

Cada una de esas anomalías cardiovasculares está relacionada a un determinado tipo de mutación génica, siendo la mutación en el gene PTPN11 la responsable de la estenosis pulmonar valvular con rasgos displásicos, deformidad más prevalente en el Síndrome de Noonan<sup>5,11</sup>.

Ese disturbio es el hallazgo semiológico más común teniendo fuerte relación con los desenlaces de muerte. Las posibles intervenciones quirúrgicas son Valvuloplastia pulmonar por balón percutánea (PBPV), Adhesivo transanular (TAP), Valvulotomía pulmonar (PV) y Sustitución de la válvula pulmonar (PVR), que son indicadas por el especialista de acuerdo con el grado de acometimiento de la válvula<sup>6</sup>.

Además de esa anomalía, el paciente con SN también puede presentar otros defectos cardíacos como cardiomiopatía hipertrófica. El tratamiento inicial de esa anomalía es el uso de beta-bloqueadores o amiodarona en los casos de arritmia<sup>8</sup>. En casos de insuficiencia cardíaca congestiva importante o hipotensión sistémica inducida por el ejercicio se puede incluir en el tratamiento la miomectomía y la ablación septal<sup>6</sup>.

La deformidad torácica y la baja estatura son estadísticamente significantes en esos pacientes (58% y 76% respectivamente)<sup>5</sup>. Los niños portadores del síndrome son frecuentemente examinados a los endocrinólogos por causa de la baja estatura y retraso en la pubertad. Por lo tanto, el Síndrome de Noonan es importante en el diagnóstico diferencial de baja estatura y tiene implicaciones importantes en la Hormonoterapia<sup>9</sup>. Durante la infancia, se observa crecimiento paralelo a la curva de referencia (Gráfico 1) con escore de desvío estándar de altura media de -3, observándose retraso de uno a dos años en la edad ósea<sup>1</sup>.

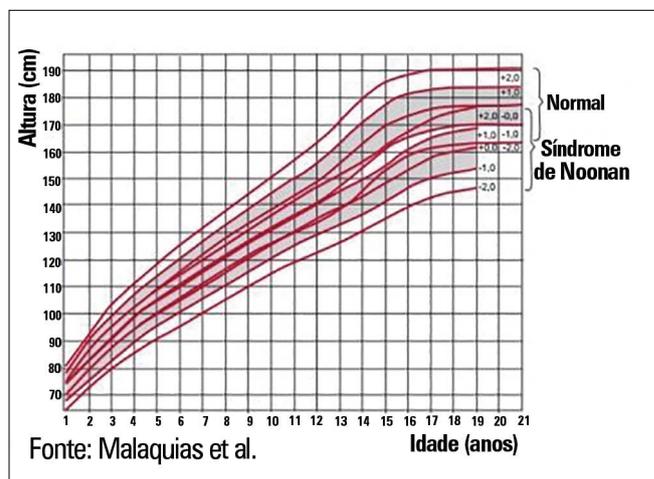


Gráfico 1. Gráfico de crecimiento de la altura por edad para niños normales y para niños con síndrome de Noonan.

Con el avance de la edad las características fenotípicas cambian. En el recién nacido lo que llama la atención es la macrocefalia, frente larga y alta, hipertelorismo, prominencia ocular, paladar alto, pliegues epicánticos y ptosis palpebral. Las orejas tienen implantación baja, con rotación posterior, formato oval y lóbulo espesado. El labio superior tiende a tener una línea de surco profunda y generalmente, el cuello es corto, con exceso de piel, posee nariz corto y pelos de baja implantación. En la infancia y adolescencia las características fenotípicas son más atenuadas<sup>15</sup>.

La variedad de los hallazgos fenotípicos, la atenuación de los mismos con la edad y la superposición fenotípica son elementos que dificultan el diagnóstico del Síndrome de Noonan. No obstante es imprescindible realizar el diagnóstico, pues el pronóstico y manejo de los casos son diferentes e influyen en la calidad de vida y sobrevida del paciente<sup>11</sup>.

## CONCLUSIÓN

El Síndrome de Noonan es una enfermedad genéticamente heterogénea, caracterizada por cardiopatías congénitas, alteraciones faciales distintas, baja estatura y otras manifestaciones. Destacamos la necesidad de obtención de un diagnóstico precoz y correcto, buscando la mejora de la calidad de vida de los portadores del síndrome. Recibiendo el tratamiento adecuado de los disturbios identificados y teniendo un seguimiento multidisciplinario, la mayoría de los niños puede tener una vida sin grandes limitaciones.

## REFERENCIAS

- Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB, Jorge AAL. Síndrome de Noonan: do fenótipo à terapêutica com hormônio de crescimento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(5):800-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000500012>
- Mota ER, Bertola DR, Kim CA, Teixeira MCTV. Alterações comportamentais na Síndrome de Noonan: dados preliminares brasileiros. Rev Lat Psic. 2010;42(1):87-95.

3. Retana Gamboa V, Segura Agüero L. Síndrome de Noonan. *Med Leg (Costa Rica)*. 2014;31(1):129-33.
4. Pons Castro L, Méndez Sánchez TJ, Naranjo RM, Arias Díaz A, Soto García M, Silveira Simón M. Síndrome de Noonan: Presentación de dos casos. *Rev Cubana Oftalmol*. 2009;22(1).
5. Papadopoulou A, Issakidis M, Gole E, Kosma K, Fryssira H, Fretzayas A, et al. Phenotypic spectrum of 80 Greek patients referred as Noonan syndrome and PTPN11 mutation analysis: the value of initial clinical assessment. *Eur J Pediatr*. 2012;171(1):51-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1487-5>
6. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):629-34. PMID: 24534818 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305047>
7. Ferreira LV, Souza SAL, Montenegro LR, Arnhold IJP, Pasqualine T, Heinrich JJ, et al. Variabilidade do fenótipo de pacientes com síndrome de Noonan com e sem mutações no gene PTPN11. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(3):450-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000300014>
8. 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):128-32. PMID: 16990350 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.104547>
9. Brasil AS, Malaquias AC, Wanderley LT, Kim CA, Krieger JE, Jorge AA, et al. Co-occurring PTPN11 and SOS1 gene mutations in Noonan syndrome: does this predict a more severe phenotype? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):717-22.
10. Marin Lda R, da Silva FT, de Sá LC, Brasil AS, Pereira A, Furquim IM, et al. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2012;33(1):1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13816810.2011.593606>
11. Lee BH, Kim JM, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. *J Pediatr*. 2011;159(6):1029-35. PMID: 21784453 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.024>
12. Kondo RN, Martins LM, Lopes VC, Bittar RA, Araújo FM. Do you know this syndrome? Noonan syndrome. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):664-6. PMID: 24068150 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131934>
13. Cammarata-Scalisi F, Neri G, Pomponi MG, Mancano G, Da Silva G, Avendaño A, et al. Clinical and molecular study of the Noonan syndrome. *Invest Clin*. 2012;53(4):395-401.
14. Hernández MR, Rodríguez EDR, Silva RES. Síndrome de Noonan: Presentación de un caso. *Medisur*. 2015;13(2):316-20.
15. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Clinical features, diagnosis and management guidelines for those affected by Noonan syndrome. A Parent's Guide to Noonan syndrome. The Noonan Syndrome Support Group [acesso 2017 Fev 23]. Disponível em: [http://www.wessland.com/2012-01-02\\_ParentsGuideToNS.pdf](http://www.wessland.com/2012-01-02_ParentsGuideToNS.pdf)