

SÍNDROME DE NOONAN

REVISIÓN CLÍNICA Y PRESENTACIÓN DE UN CASO

Ramón Vargas Vera^{1,a} Luis Gaibor^{1,b} Martha Placencia Ibadango^{2,c}

RESUMEN

El término síndrome de Turner en el varón ha sido aplicado a varones con ciertas anomalías típicas de este trastorno y cariotipo normal, identificados por una variedad de designaciones donde el síndrome de Noonan destaca en mayor medida. La causa es desconocida, y aunque este trastorno es esporádico, la expresión parcial del síndrome, presente en los parientes más cercanos, sugiere patrón de herencia mendeliana variable que conduce a cardiopatías congénitas, defectos oculares y vertebrales, así como una amplia gama de trastornos gonadales, que varían desde el criptorquidismo, hipogonadismo, hasta un desarrollo sexual aparentemente normal. El hipotiroidismo asociado puede contribuir al fracaso del crecimiento y desarrollo intelectual. Con baja frecuencia de aparición en la práctica clínica, recogemos elementos del diagnóstico positivo del síndrome de Noonan en una paciente mujer de 7 años con diagnóstico inicial de síndrome de Turner con cariotipo normal, que nos condujo al diagnóstico de síndrome de Noonan. Este es un trastorno genético que produce desarrollo anormal de múltiples partes del cuerpo. Se caracteriza por una serie de signos y particularidades físicas que pueden variar ampliamente en rango y severidad según los casos. Generalmente se transmite como un rasgo genético autosómico dominante. El caso que presentamos se caracteriza por: estenosis valvular pulmonar, hipertelorismo, retardo mental leve, aspecto típico de la cara con filtrum (surco vertical en el centro del labio superior), párpados gruesos, epicanto, exoftalmos, ptosis palpebral, asimetría de los miembros inferiores.

Palabras clave: Síndrome de Noonan/etiología, genética, anomalías múltiples, manifestaciones oculares.

SUMMARY

The term Turner syndrome in male has been applied to males with certain typical anomalies of this dysfunction and a normal karyotype. Known by a variety of names of which Noonan syndrome is the most common. The cause is unknown, and although this dysfunction is sporadic, the partial expression of the syndrome, present in closer relatives suggests pattern of Mendel heredity that leads to congenital heart diseases, ocular and vertebral defects, as well as a wide range of gonad disorders which vary from cryptorchidism and hypogonadism, to seemingly normal sexual development. The associated hypothyroidism can contribute to the failure of the growth and intellectual development. As it appears rarely in clinical practice, we present aspects for the positive diagnosis of Noonan syndrome in a girl 7 year old with initial diagnosis of Turner Syndrome with karyotype normal (46,XX), that we conduct to diagnosis of Noonan Syndrome. This is a genetic disorder that causes abnormal development of many parts of the body. It is characterized by a series of signs and physical peculiarities that may widely vary in range and severity from one case to another. Generally, it is transmitted as a dominant autosomal genetic trait. The case had the following features: pulmonary valve stenosis, hypertelorism, leve mental retardation, typical aspect of the individual's face with filtrum (vertical sulcus located in the center of the upper lip), thick eyelids, epicanthus, exophthalmos, palpebral ptosis and limb inferior's asymmetry.

Key words: Noonan's syndrome/etiology, genetics, multiple anomalies, ocular manifestations.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan fue descrito en 1963 por Noonan y Ehmke en pacientes con estenosis valvular pulmonar, asociado a baja estatura, hipertelorismo y retardo mental moderado, entre otras alteraciones. La virtud de Jacqueline Noonan fue que además de indicar los signos clínicos mayores, observó que la cardiopatía más frecuente era la estenosis pulmonar (17 en 19 pacientes, Noonan, 1968), lo que diferenciaba a esta enfermedad del síndrome de Turner, donde la cardiopatía que se presenta con mayor frecuencia es la coartación de la aorta.^{1,2,3}

El síndrome de Noonan afecta al menos a 1 de cada 2 500 niños. A diferencia del síndrome de Turner, los afectados por el Noonan no tienen alteraciones del cariotipo, es decir, no tienen dificultades con el número ni la organización de los cromosomas, estructuras que contienen la información genética. Diferentes estudios detectaron familias en donde el síndrome aparecía en varios miembros, bajo una transmisión vertical, con rasgos diferentes de unos a otros e incluso con generaciones saltadas (dominancia irregular), pero con un predominio de la herencia por vía materna.

Esto estableció un patrón de herencia autosómica dominante, lo que significa que en estos casos sería necesaria la presencia de una mutación, ya en los genes de uno de los progenitores, y que esta mutación sería transmitida a los hijos con un 50% de probabilidad. Aunque en esta enfermedad la probabilidad de que una vez presente, se exprese de una forma grave sería del 14%. El hecho de que algunos niños no tengan un padre con el síndrome de Noonan refleja la posibilidad de una aparición esporádica, es decir, la presencia presumible de una nueva mutación, no presente en los genes de los padres.^{1,4}

Desde hace unos pocos años se ha identificado el locus donde se ubica el gen que condiciona el fenotipo de al menos un gran porcentaje de personas con el síndrome de Noonan y que se sitúa en 12q 24 (Ja-

mieson). En este emplazamiento del mapa genético se encuentra el primer gen específico identificado como posible responsable del síndrome de Noonan, denominado PTPN11. También puede ser causado por anomalías en los genes KRAS y PTPN11. Aproximadamente la mitad de las personas afectadas por este síndrome tienen una mutación en este último gen. Los individuos con una anomalía en el gen KRAS presentan una forma atípica o severa del síndrome de Noonan. Los problemas con estos genes hacen que ciertas proteínas involucradas en el crecimiento y desarrollo se vuelvan hiperactivas.⁵ Este único gen no puede explicar todos los casos, por lo que se espera el descubrimiento de otros genes que producen este síndrome.^{4,6}

Un examen clínico cuidadoso, el análisis de cromosomas y el reconocimiento físico pueden ayudar al diagnóstico correcto, aunque este diagnóstico es fundamentalmente clínico: se diagnostican como tales a todos aquellos que cumplan las características fenotípicas que definen a este síndrome, el cual puede afectar tanto a hombres como a mujeres.⁷

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 7 años de edad, con diagnóstico de síndrome de Turner, a la edad de 5 años.

Antecedentes patológicos familiares: No se reportan alteraciones fenotípicas en la familia.

Antecedentes patológicos personales: Agenesia vesicular y estenosis pulmonar. Esta última es un signo sumamente importante por la alta frecuencia de presentación y que permite entonces, diferenciar esta entidad del síndrome de Turner cuando existen dudas entre ambos.

Acude a consulta de Pediatría por presentar dificultad de la marcha y ptosis palpebral unilateral acentuada en el ojo derecho, con desviación e hipertrofia alternante (**fig. 1-2**) (Se obtuvo el consentimiento de los familiares para publicar estas fotos).

1 Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón

2 Omnihospital

a Médico Genetista

b Médico Residente

c Gerente del Centro de Estudios Genéticos y Perinatales (CEPEGEN)

Correspondencia

Dr. Ramón Vargas Veral

Hospital Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón

Médico Genetista

Email: dr:ramonvargasvera@hotmail.com

Celular: 0993160039

Guayaquil - Ecuador



(Fig. 1-2) Al examen oftalmológico se encontró además, miopía de -6,00 dioptrías en el ojo derecho con ambliopía profunda de este mismo ojo, epicanto, inclinación palpebral antimongoloide, proptosis, puente nasal poco desarrollado e hipertelorismo.

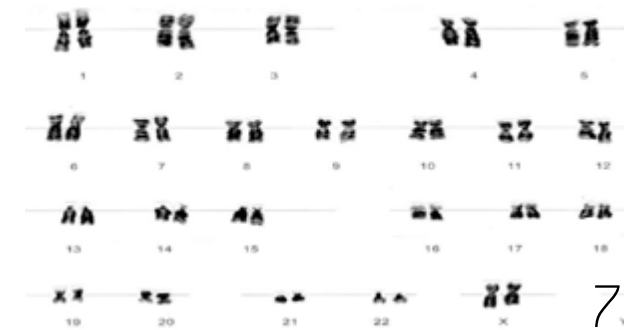
(Fig. 3-4) Rx de miembros inferiores se evidencia acortamiento del fémur del lado izquierdo

(Fig. 5-6) Encontramos otras alteraciones como la implantación baja de las orejas y el hirsutismo, camptodactilia de los dedos de las manos.



Exámenes complementarios

- Ecocardiograma: Compatible con una estenosis pulmonar
 - Ultrasonido abdominal: Agenesia vesicular con esteatosis hepática.
 - Talla para la edad: Percentil entre el 3 y 10.
 - Rx de Miembros Inferiores: Hipoplasia de fémur
- Cariotipo: 46,XX Femenino Normal (Fig. 7)



CONCLUSIONES

Con el análisis Citogenético se descartó el síndrome de Turner y se arriba al diagnóstico de Síndrome de Noonan. Es importante mencionar que todo paciente que presente un síndrome de origen genético que se asocie a alteraciones oftalmológicas debe ser valorado por la consulta de Oftalmología.

Al no existir familiares afectados se podría pensar en una mutación fresca o de Novo en la paciente, se plantea realizar en el futuro el test genético para investigar los genes KRAS y PTPN11, para evaluar el riesgo de recurrencia en la descendencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fundación ONCE - Fondo Europeo de Desarrollo Regional [pagina de Internet]. Madrid: Discapnet; 2006 [citado: 15 ene 2008]. Disponible en: <http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Enfermedades/EnfermedadesDiscapitantes/S/Sindrome%20de%20Noonan/Paginas/cover%20noonan.aspx>
2. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr. 1963;31:150-3.
3. DermAtlas.org [homepage on Internet] Johns Hopkins University; 2000-2008 [citado: 18 mayo 2008]. Disponible en: <http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/>

4. Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Iavarone I, Spinelli M, et al. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukaemia. Blood. 2004;104:307-13.
5. Jongmans M, Sisterman EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: New data and review of the literature. Am J Med Genet. 2005;134:165-70.
6. Van de Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994;53:187-91.
7. Aracena AM. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. Rev Chil Pediatr [serie en Internet]. 2003 [citado: 3 septiembre de 2007];74(4):[aprox. 2 p.]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Noonan