

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Síndrome de Noonan

Dra. Beatriz Guendelman Hales
Programa formación Ginecología- Obstetricia,
Universidad de Chile
Octubre 2020

Generalidades

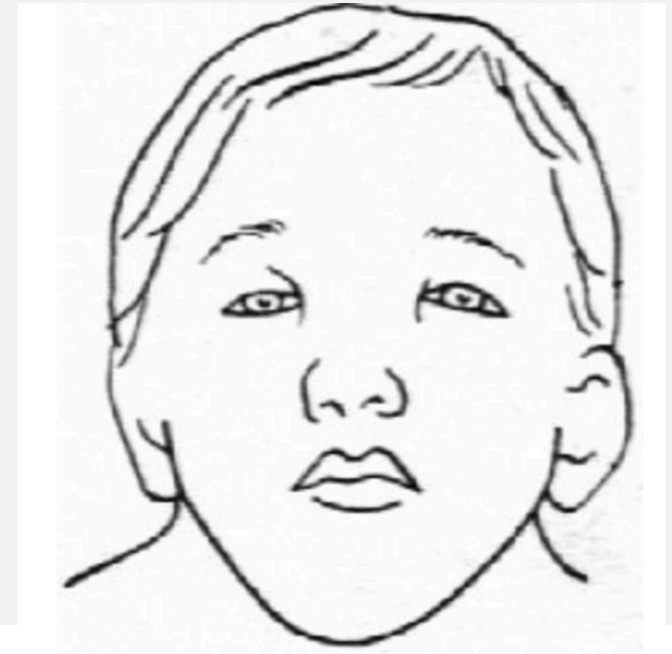


- Forma parte de las Rasopatías hiperactivación de RAS-MAPK
- Condición autosómica dominante asociada a talla corta y cardiopatías congénitas, dentro de las más frecuentes se encuentra estenosis pulmonar
- Clínica y genéticamente heterogénea
- Asociación con miocardiopatía hipertrófica

Epidemiología



- Incidencia 1/1000- 1/2500
- Ambos sexos por igual
- Todos los grupos étnicos



Genética- Fisiopatología

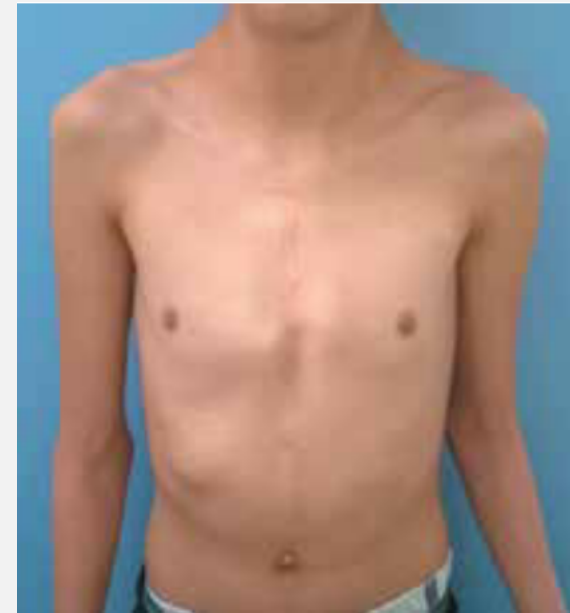


- Herencia :
 - 2/3 de las pacientes son primera persona afectada: mutación de novo → edad paterna avanzada
 - 1/3 autosómica dominante
- 50% tienen variante patogénica en proteína tirosina fosfatasa (PTPN11)
- 20% sin mutación indentificable
- Múltiples mutaciones al menos 9 genes
 - PTPN11 (50%)
 - Vía señalización intracelular RAS- MAPK
 - Relación con Estenosis pulmonar y MCH

Clínica



- Heterogéneo, puede presentarse a cualquier edad, los hallazgos mas consistentes son:
 - Craneo facial:
 - Hipertelorismo(70%)
 - Implantación baja oídos (>80%)
 - Implantación baja cabello
 - Crecimiento:
 - Estatura baja (>70%)
 - Cardíaco: (2/3)
 - Estenosis pulmonar (50%)
 - Alteraciones esqueléticas (90%)
 - Torácicas
 - Extremidades



Clínica



- Prenatal:

- Alteración desarrollo sistema linfático:
 - Aumento TN
 - Sacos linfáticos distendidos
 - Higroma quístico
 - Ascitis
 - Hidrops

- Renales:

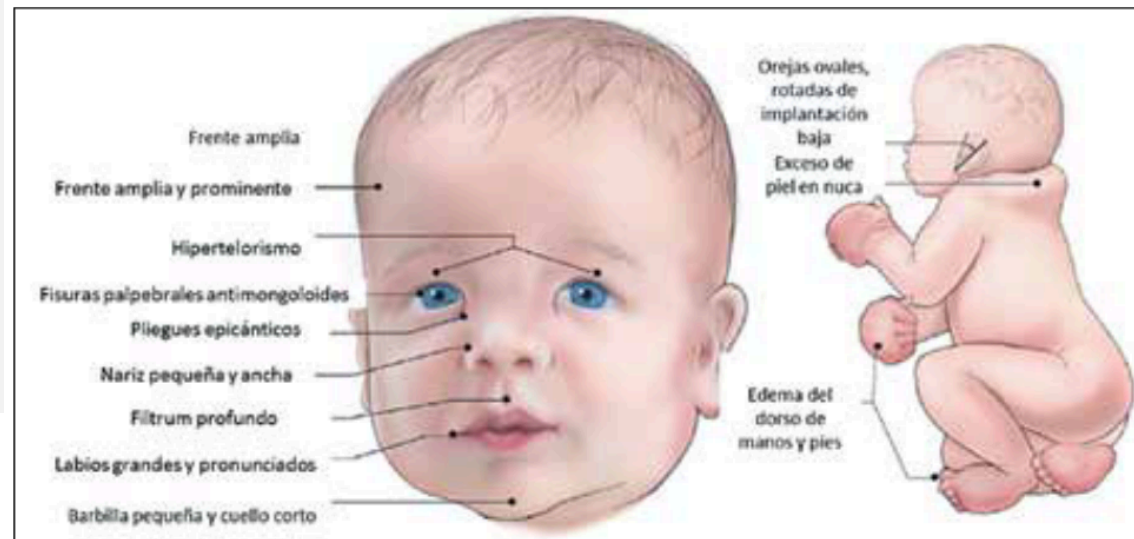
- Hidronefrosis

- Cardiovasculares:

- MCH (20%)
- Estonsis pulmonar

- Otras:

- PHA
- Acortamiento leve de extremidades
- Macrosomía



Clínica



- Nacimiento e infancia:
 - Pueden verse normales al nacer
 - Estenosis pulmonar
 - Piel redundante cervical
 - Dificultades alimentación
 - Succión ineficaz
 - Vómitos
 - Reflujo
 - Equinovaro



• Niñez:

- Talla baja (p50 son p3 para población general)
- Soplo cardiaco
- Retraso habla o hitos motores
- Hematomas o sangrado fáciles
- Estrabismo
- Frente amplia
- Hendidura antimongoloide
- Iris llamativamente azules
- Piel redundante cervical



• Adultez:

- Infertilidad masculina
- MCH
- Linfedema
- Pliegues nasolabiales profundos



Diagnóstico

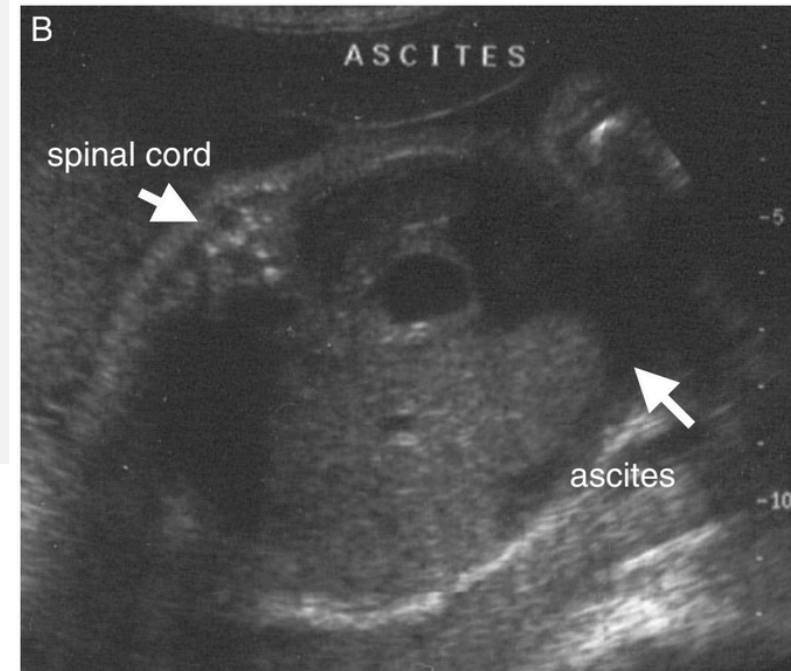


Feature	A (Major)	B (Minor)
1. Facial	Typical facies (facial features of NS vary over time and may have only subtle differences). Expert assessment is therefore required. ^[1]	Suggestive facies
2. Cardiac	Pulmonary valve stenosis and/or hypertrophic cardiomyopathy	Other cardiac defect
3. Height	<3 rd centile	<10 th centile
4. Chest wall	Pectus carinatum/excavatum	Broad thorax
5. Family history	First-degree relative with definite NS	First-degree relative with features suggestive of NS
6. Other	Mild developmental delay, cryptorchidism, and lymphatic dysplasia	Mild developmental delay, cryptorchidism, or lymphatic dysplasia

- Criterio **1 A** + 1 del 2 A- 6 A o 2 del 2 B -6 B
- Criterio **1B** + 2 del 2 A -6 A o 3 del 2B - 6 B

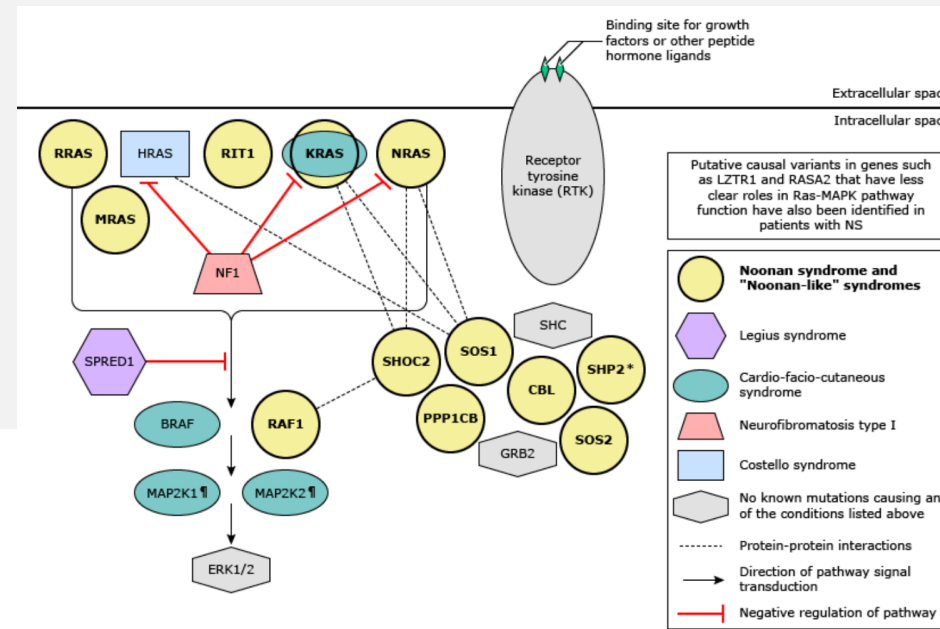
Diagnóstico

- Test Genéticos
 - Panel “Síndrome Noonan” o “RASopatía”
 - Screening Pre natal → TD 17%
 - TN aumentada (6.5-8.0)
 - Higroma quístico
 - Hidrops
 - PHA
 - Anomalías renales
 - Estenosis pulmonar
- 18% fetos con algún hallazgo + cariotipo normal tienen alguna mutación



Diagnóstico diferencial

- Vía común múltiples síndromes → RASopatías
- Síndrome Cardio-facio-cutáneo (CFC)
 - Trastorno vía proteína kinasa activada por Ras
 - Carecterización molecular necesaria
 - Mutaciones mismo gen pueden dar como resultado Sd. Noonan o CFC
 - Dismorfia craneofacial, cardiopatía congénita, anomalías dermatológicas
- Síndrome Costello
 - Discapacidad intelectual, laxitud articular, piel suave, talla baja
- Síndrome LEOPARD (variante SN)
 - Lentiginosis, ECG, hipertelorismo A. pulmonar, GU, crecimiento, sordera
- Neurofibromatosis tipo 1



Manejo

- Multidisciplinario: cardiología, genética, ortopedia, psicología, odontología.
- Cardíaco:
 - Eco cardiograma
 - ECG
 - Gen Ras → CMH grave
- Crecimiento, alimentación, endocrino
 - PTPN11 , terapia Hormona crecimiento
- Neurodesarrollo
 - Retraso hitos normales del desarrollo

Pronóstico



- Variable según afecciones
- Mayoría van a escuela de forma normal y se desarrollan como adultos normales en la comunidad
- Mayor riesgo asociado a MCH en jóvenes que se diagnosticaron antes de 2 años

Bibliografía



- Noonan syndrome, UpToDate 2020
- Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndromegenes in fetuses with abnormal ultrasound findings, European Journal of Human Genetics, 2013
- SINDROME DE NOONAN. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y REPORTE DE CASO CLÍNICO, Rev. Odontológica 2015
- PTPN11 analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings, 2008