

# Manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome de Noonan

*Otorhinolaryngologic manifestations of Noonan syndrome*

*Manifestações otorrinolaringológicas da síndrome de Noonan*

Dra. Laura Quantin (1), Dra. Emilia González Macchi (2)

## Resumen

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante relativamente frecuente. Clásicamente se ha descrito como la asociación de talla baja, dismorfias craneofaciales (fundamentalmente hipertelorismo, inclinación hacia abajo de las hendiduras palpebrales, ptosis palpebral, pabellones auriculares rotados y de implantación baja, hélix grueso), cardiopatía congénita (característicamente estenosis pulmonar valvular -EP- y miocardiopatía hipertrófica -MCH-), malformaciones torácicas (pectus excavatum/carinatum, tórax amplio) y criptorquidia en los varones.(1)

Tiene una incidencia alta, de 1/1.000- 1/2.500 neonatos.

**Palabras clave:** Noonan, desórdenes genéticos, síndromes en ORL.

## Abstract

Noonan syndrome (NS) is a genetic disorder relatively common autosomal dominant inheritance. Classically described as the association of short stature, craniofacial dysmorphism (hypertelorism, palpebral ptosis, ear low – set ears), congenital heart disease (typically valvular pulmonary stenosis -PS- and hypertrophic cardiomyopathy -HCM-), thoracic malformations (pectus excavatum / carinatum, broad chest) and cryptorchidism in men. It has a high incidence of 1 / 1,000- 1 / 2,500 newborns.(1)

**Key words:** Noonan, syndromes, Noonan syndrome.

## Resumo

A síndrome de Noonan (SN) é um transtorno genético de herança autossômica dominante relativamente frequente. Classicamente, foi descrita como a associação de baixa estatura, dismorfias craniofaciais (fundamentalmente hipertelorismo, inclinação para baixo das fendas palpebrais, ptose palpebral, pavilhões auriculares rotados e de implantação baixa, hélix grosso), cardiopatía congênita (característicamente estenose pulmonar valvular -EP- e miocardiopatía hipertrófica -MCH-), más formações torácicas (pectus excavatum/carinatum, tórax amplo) e criptorquidia nos meninos. (1)

Tem uma incidência alta de 1/1.000- 1/2.500 neonatos.

**Palavras chaves:** Noonan, desordens genéticas, síndromes em ORL.

## 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 (cardióloga pediátrica de la universidad de Iowa), 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(2).

(1) Médica Principal del Servicio ORL Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Médica Asistente del Servicio ORL Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

Referencia del autor: Dirección: Combate de los Pozos 1810. C. A. B. A. Argentina. E-mail: lauraquantin@hotmail.com

Fecha de recepción: 25/09/2014 - Fecha de aceptación: 07/10/2014.

Antes de que se supiera que el síndrome de Turner se debía a una anomalía de los cromosomas sexuales, Flavell introdujo el término "Turner de los varones" para designar a estos pacientes, lo que condujo a una considerable confusión que persiste en nuestros días.

No fue hasta la década de los '90 que se comenzó a acotar una zona del genoma que podría estar involucrada en la etiopatogenia del síndrome (3).

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 (3:1) y en los casos de novo, el alelo mutado suele ser de origen paterno(4).

### Sintomatología

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Noonan son talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas.

El fenotipo es muy similar al síndrome de Turner (XO).

Otras anomalías asociadas son diátesis linfática o hemorrágica, retraso psicomotor o mental, alteraciones oculares y criptorquidia en varones.

En cuanto al crecimiento, suelen tener talla y peso normal al nacer. La talla en la infancia se sitúa en percentilos bajos, haciéndose más evidente hacia la adolescencia, por la falta de pico puberal de crecimiento.

Debido a que la edad ósea está retrasada, el crecimiento puede persistir hasta los 20 años.

La cardiopatía está presente en el 50-80% de los pacientes. 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 son menos frecuentes.

Los rasgos faciales cambian con la edad. Los rasgos más característicos son hipertelorismo, desviación ocular antimongoloide (ojos caídos), cejas arqueadas, micrognatia, pabellones auriculares displásicos y bajos, hélix grueso; nariz bulbosa, con raíz aplanada. El cuello es corto y ancho, con implantación posterior baja del cabello. (Figuras 1 y 2)

Los rasgos se van suavizando con la edad y se hacen menos evidentes en el paciente adulto.

Un 95% presentan algún tipo de alteración ocular. Estrabismo, alteraciones de refracción y amblio-



FIGURAS 1 y 2: SÍNDROME DE NOONAN

Hiptelorismo, inclinación hacia abajo de las hendiduras palpebrales, ptosis palpebral, pabellones auriculares rotados y de implantación baja, hélix grueso.

pía son los más frecuentes. Las alteraciones de cámara anterior se dan en 2/3 de los pacientes.

Es frecuente la pérdida auditiva por otitis medias recurrentes (15-40%), debido a disfunción tubaria crónica. La hipoacusia neurosensorial es más rara.

Las anomalías torácicas más características son pectum carinatum superior/excavatum inferior con aumentode la distancia intermamilar (75-95%). Un 15% desarrollan escoliosis. Otras anomalías esqueléticas son cubitus valgus, clinobraquidactilia, sinostosis radiocubital e hiperextensibilidad articular.

Puede existir un retraso psicomotor secundario a la hipotonía e hiperextensibilidad articular.

Suelen adquirir deambulaci3n 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 coagulaci3n. Dato que hay que tener en cuenta ante cualquier intervenci3n quirúrgica o traumatismo.

Dentro de las anomalías genitourinarias un 11% de los pacientes presenta estenosis pieloureteraly/o hidronefrosis. La criptorquidia es frecuente en varones (77%), lo que puede ser la causa de las alteraciones espermáticas en los adultos, pudiendo afectar su fertilidad. La pubertad se retrasa en ambos sexos.

La fertilidad en las mujeres es normal.

El diagnóstico, es clínico contando con los datos del examen físico, de laboratorio y el cariotipo para descartar cromosomopatías. Los criterios de diagnóstico clínico de S. Noonan.

Se dividen en:

**Criterios mayores:**

1. Facie peculiar.
2. EPV, MHO y/o alt ECG\*\*.
3. Talla <P3.
4. Pectum carinatum/excavatum.
5. Pariete 1er. grado afecto.
6. Tener todos los siguientes:
  - Retraso mental.
  - Criptorquidia.
  - Displasia linfática.

**Criterios menores:**

1. Cara sugestiva.
2. Otras alteraciones cardíacas.
3. Talla <P10.
4. Tórax ancho.
5. Pariete de 1er. grado sugestivo.
6. Uno de ellos.

**Diagnóstico definitivo**

Si cumple: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor + 2 criterios menores o 3 criterios menores.

Se define como cara típica: hipertelorismo, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, epicanthus, orejas de implantación baja y rotadas.

\*\*EPV: estenosis pulmonar valvular; MHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva; alt ECG: alteraciones electrocardiográficas sugestivas, como complejos QRS amplios, con patrón predominantemente negativo en ejes precordiales izquierdos.

En cuanto al tratamiento se plantea la cirugía de las malformaciones y de la criptorquidia. Cuidados de la hemostasia. Psicopedagogo si hay trastornos del lenguaje y retraso escolar.

En algunos casos se puede detectar prenatalmente mediante diagnóstico genético molecular, si se establece la sospecha a partir de la detección de ciertas anomalías y la presencia de casos familiares

de la enfermedad. Existen marcadores moleculares bien caracterizados que localizan las diferentes mutaciones que dan lugar a esta enfermedad. Una mutación en el gen PTPN11 es la responsable de, aproximadamente, un 50% de los individuos afectados; el gen SOS1 mutado, del 13%; el gen RAF1, del 3-17% y el gen KRAS, de menos del 5%. Otras mutaciones, con un índice de aparición entre los distintos enfermos de menos del 1%, se dan en los genes NRAS, BRAF, y MAP2K1.

**Conclusión**

El síndrome de Noonan tiene una herencia autosómica dominante, por lo que el paciente va tener un riesgo del 50% en cada embarazo de transmitirlo a su descendencia, por lo que es muy importante el asesoramiento y acompañamiento de estos pacientes.

No hay un tratamiento específico. Estos pacientes necesitan de la intervención de diversos especialistas (cardiología, endocrinología, genética, otorrinolaringología, oftalmología, urología, etc.) coordinados por un médico generalista (pediatra, médico de familia) para su seguimiento eficaz a largo plazo.

La hormona del crecimiento se ha utilizado con éxito en algunas personas con este síndrome para mejorar la estatura final

**Bibliografía**

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1968;116:373-80.
2. Lucy Pons Castro I; Teresita de J. Méndez Sánchez II; Rosa María Naranjo II; Alejandro Arias Díaz I; Mavys Soto García I; Mirta Silveira Simón Síndrome de Noonan. *Presentación de dos casos. Rev. Cubana Oftalmol v.22 n.1 Ciudad de la Habana ene.-jun. 2009*
3. Atilano Carcavilla, José L Santomé, Liliana Galbis, Begoña Ezquieta XVIII Curso de postgrado. *Actualización en Endocrinología Pediátrica Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Madrid 2012*
4. Schubert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2006;38:33-6.