

Síndrome de Noonan. Presentación de un caso

Cecilia Pérez Gesen^a, Kesia Granela Cortiñas^a, Francisco Carvajal Martínez^a, Teresa Montesinos Estévez^b, Tania Espinosa Reyes^a, Tamara Fernández Teruel^a, Diana Rosa González^c y Antonio Masot Rangel^d

^aServicio de Endocrinología Pediátrica. Instituto Nacional de Endocrinología. Ciudad de La Habana. Cuba. ^bServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Pediátrico del Cerro. Falta ciudad. Cuba. ^cServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Pediátrico de Matanzas. Matanzas. Cuba. ^dServicio de Pediatría. Hospital Pediátrico de Cienfuegos. Cienfuegos. Cuba

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 paciente de 11 años de edad procedente de población de Suramérica, con baja talla y orquidopexia fallida, en el que se logra confirmar deficiencia de hormona de crecimiento, sin hipotiroidismo, e iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo, además de corregir la criptorquidia. Resulta imprescindible en el estudio de defectos gonadales y trastornos del crecimiento, la búsqueda de entidades genéticas malformativas.

Palabras clave: Síndrome de Noonan. Hipogonadismo. Criptorquidismo. Orquidopexia.

ABSTRACT

Noonan syndrome

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 an 11 year old South American patient, with low stature and failed orchiopexy, in whom it was possible to confirm growth hormone deficiency without hypothyroidism and start hormone replacement treatment, as well as correcting the substitute hormonal treatment, besides correcting the cryptorchidism. It is essential to look for genetic malformations when studying gonad defects and growth dysfunction,

Key words: Noonan syndrome. Hypogonadism. Cryptorchidism. Orchiopexy.

Correspondencia: Dra. C. Pérez Gesen.
Instituto Nacional de Endocrinología.
Zapata y Plaza de la Revolución. 10400 Ciudad de La Habana. Cuba.
Correo electrónico: cecilia.gesen@informed.sld.cu

INTRODUCCION

Entre 1786 y 1788 Francisco de Goya y Lucientes pintó para la Real Fábrica de Tapices el cuadro que tituló *Los pobres en la fuente*, actualmente en el Museo del Prado (fig. 1). El niño de la derecha, que pudiera guardar sus manos para calentarlas entre el pecho y la chaqueta, tiene unos rasgos especiales en la cara —aunque cabe que estuviera encogido por el frío o enfadado—, y los hombros se ven redondeados. También parece de baja estatura, pues el cenit de su cabeza llega a la altura del ombligo de la mujer adulta, pero al desconocer su edad real, sólo se logra elucubrar que acaso era hipoprecido. Quedándonos con los rasgos faciales, evidentes de una disostosis facial bilateral, se puede sospechar la posibilidad de un síndrome de Noonan, que tras el síndrome de Down, es la causa genética más común de hipoprecimiento e hipogonadismo asociado.

El llamado síndrome de Noonan, descrito por Noonan y Ehmke¹ en 1963, de gran polimorfismo expresivo y en el que el signo guía más importante, para el diagnóstico, lo constituyen los peculiares rasgos faciales, a los que se asocian al menos y en combinación variable: estatura corta, deformidades esqueléticas, cardiopatías congénitas, defectos gonadales y en, algunos casos, déficit mental. Todo ello en un fenotipo que va cambiando evolutivamente, con una fórmula citogenética normal. Algunos autores, anteriores a la Jacqueline Noonan¹, habían publicado pacientes con características similares, planteándolos como diagnóstico diferencial del síndrome de Turner, con el que comparte varios rasgos y con el distinguo de su normalidad cromosómica en ambos sexos, a partir



Figura 1. Francisco de Goya y Lucientes: *Los pobres en la fuente*, 1786-1788 para la Real Fábrica de Tapices. Museo del Prado. Madrid, España.

de la descripción citogenética con fórmula 45/X0 para el mencionado síndrome de Turner. Así se le denominaba a aquel “fenotipo Turner con cariotipo normal”, “Turner masculino”, “síndrome de Ullrich”, “fenotipo Turner familiar”². La virtud de Jacqueline Noonan, además de indicar los signos clínicos mayores, estuvo en observar, en 1968, que la cardiopatía más frecuente era la estenosis pulmonar, frente a la cardiopatía que se presenta en el estado 45/X0 que es la coartación de la aorta³.

CASO CLÍNICO

Datos generales y antecedentes

Paciente de 10 años, sexo masculino, mestizo, procedente del área de Suramérica, que motiva su consulta la recurrencia de bolsas escrotales vacías y corta estatura. Como antecedentes patológicos personales prenatales se encontró la amenaza de aborto, con nacimiento a término y escrotos vacíos, que no fueron resueltos hasta los 6 años con respuesta fallida a orquidopexia en un período de 1 año. Como antecedentes posnatales se constata agenesia renal izquierda.

Su historia familiar por línea paterna muestra estatura corta y hermano con criptorquidia bilateral.

Examen físico

La disarmonía corporal delataba rasgos de polimorfismos, con facies característica: hipertelorismo, epicanto, hendidura palpebral antimongoloide con ptosis, micrognatia e implantación baja de las orejas y cabello en tridente. El *pterygium colli* resalta el cuello, sin tiroides palpable. Hay presencia de teletelia. Entre las anomalías esqueléticas, se encontraron escoliosis a doble curva, cubito valgo, clinodactilia y acortamiento del cuarto metacarpiano. La evaluación endocrina muestra, paciente prepuberal, con testes en posición no escrotal, de localización canalicular. Desde el punto de vista antropométrico, el peso de 24 kg lo sitúa -4 desviaciones estándar (DE) para su edad, correspondiente a un peso de un niño de 8 años. Su talla de 122,5 cm corresponde a la de un niño de 6 años, ubicada -6 DE para su edad, con una relación P/T mayor 97 pc. Su perímetro cefálico de 53 cm denota macrocránea. La brazada en 128,5 cm como signo indirecto de hipogonadismo y relación SS/SI mayor de 2 (fig. 2).

Bioquímica

Eje gonadotrópico con valores elevados (hormona foliculostimulante [FSH]: 4,4 mU/ml y hormona



Figura 2. Disarmonía corporal mostrando rasgos de polimorfismos (A), con facies característica: hipertelorismo, epicanto, hendidura palpebral antimongoloide con ptosis, micrognatia (B) e implantación baja de las orejas y cabello en tridente (C).

luteinizante [LH]: 9,8 mU/ml), bajos valores de testosterona basal (12,4 nmol/l) sin respuesta al test de estimulación con gonadotropina coriónica humana (HCG) (14,1 nmol/l). Sin disfunción tiroidea. Pruebas dinámicas de HGH sin respuesta al estímulo de la clonidina y a la hipoglucemia inducida por insulina, con un patrón de deficiencia total.

Genética

Cariotipo-46XY.

Imagenología

La ultrasonografía abdominal fue normal. El Doppler testicular describió un tejido testicular situado en lo-

calización canalicular, entre anillos inguinales interno y externo bilateral. El ecocardiograma fue normal. El mapa radiográfico reveló una edad ósea retardada correspondiente a 6 años.

Histología

La biopsia testicular muestra ligera disminución del tamaño de los túbulos seminíferos y número de espermatogonias, sin esclerosis, discreto aumento del tejido peritubular y ligera hiperplasia de células de Leydig.

Neurocognición

Test psicométrico WISC informan de un bajo coeficiente de inteligencia (CI = 68).

Terapéutica

El tratamiento se encamina a la corrección quirúrgica del defecto testicular, y se realiza orquidopexia bilateral exentas de complicaciones y resultados satisfactorios, con seguimiento programado para evaluar el futuro puberal. Se instala terapia de reemplazo hormonal sobre el eje somatotropo con Norditropin a las dosis establecidas.

DISCUSIÓN

El síndrome de Noonan afecta al menos a 1 de cada 2.500 niños². A diferencia del síndrome de Turner, los afectados no tienen alteraciones de las estructuras que contienen la información genética. Diferentes estudios detectaron familias donde el síndrome aparecía en varios miembros, con una transmisión vertical, con rasgos diferentes de unos a otros e incluso con generaciones saltadas (dominancia irregular), pero con un predominio de herencia por vía materna. Esto estableció un patrón de herencia autosómica dominante, lo que significa que en estos casos sería necesaria la presencia de la mutación en los genes de uno de los progenitores, y que ésta sería transmitida a los hijos con un 50% de probabilidad, con solo un 14% de expresión en su forma grave. El hecho de que algunos niños no tengan un padre con el síndrome de Noonan refleja la posibilidad de una aparición esporádica, lo que presume la presencia de una nueva mutación, no presente en los genes de los padres⁴⁻⁸.

Jamieson et al⁶ identificaron el locus donde se ubica el gen que condiciona el fenotipo, de al menos, un gran porcentaje de personas con síndrome de Noonan, situándolo en la posición 12q24. En este empla-

zamiento del mapa genético se encuentra el primer gen específico identificado como posible responsable del síndrome, denominado PTPN11, el cual no puede explicar aún todos los casos. Existen niños nacidos de parejas consanguíneas, en los que el cuadro clínico no parece diferir llamativamente de la forma dominante, salvo que tienen alta frecuencia de miocardiopatía hipertrófica obstructiva manifestada muy precozmente por lo que se mantiene la búsqueda de otros posibles genes implicados en su génesis^{7,8}.

Este trastorno produce desarrollo anormal de múltiples partes del cuerpo y lo caracterizan una serie de elementos físicos que pueden variar ampliamente en rango y severidad según los casos. El fenotipo es muy característico, junto a la baja talla con retraso de la edad ósea destacan el *pterygium colli* y las alteraciones craneofaciales: hipertelorismo, raíz nasal amplia, maxilar estrecho, oblicuidad antimongoloide de las hendiduras palpebrales con ptosis, boca "de carpa", pabellones auriculares de implantación baja, paladar ojival y maloclusión dentaria. Es frecuente el tórax escavado y menos frecuente las alteraciones vertebrales, como escoliosis. Al igual que en el síndrome de Turner puede estar presente el cubito valgo y la teletelia, así como diversas anomalías asociadas: renales, cutáneas (*nevus*), oculares y linfáticas (linfedemas)^{9,10}.

El estudio endocrino pone de manifiesto una insuficiencia gonadal primaria y elevación de la concentración plasmática de gonadotropinas en la edad puberal. Las alteraciones gonadales propias del sexo masculino consisten en testes pequeños y criptorquidia, en ocasiones con hipogonadismo hipergonadotropo. Microscópicamente puede demostrarse disminución del diámetro tubular y del índice de fertilidad en los pacientes prepuberales. Generalmente se presenta un retraso en la pubertad con afectación de la espermatogénesis en adultos. En las mujeres se han descrito ovarios de aspectos disgenéticos por laparoscopia con desarrollo deficiente del aparato folicular^{9,10}.

El 70% de los pacientes tienen alteraciones cardíacas diversas; predomina la estenosis pulmonar, la comunicación interauricular y la hipertrofia septal asimétrica. Suelen presentar hipoplasia o aplasia de vasos sanguíneos y linfáticos, alteraciones de las plaquetas y de los factores de la coagulación de la sangre e hipertermia maligna¹¹.

El retraso mental leve en aproximadamente el 25% de los casos puede o no asociarse a hipotiroidismo. Existe pérdida auditiva variable, sin olvidarse de la mayor frecuencia de defectos de refracción. También se han comunicado neurofibromatosis, coagulopatías, tiroiditis autoinmunitaria, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, feocromocitoma, ganglioneuroma, schwannoma maligno

y otras afecciones. Suelen tener retraso mental moderado, asociado o no a hipotiroidismo. Por lo demás, como cualquier otro niño, pueden darse dificultades para la alimentación como la anorexia, muy vinculada a reflujo gastroesofágico^{9,10,12}.

El diagnóstico del síndrome de Noonan es fundamentalmente clínico y se descubren como tales a todos aquellos que cumplan las características fenotípicas que definen este síndrome. Un sencillo examen físico puede mostrar cualquiera de las alteraciones faciales o corporales del mismo. El diagnóstico prenatal solamente cabe en forma de sospecha ante la presencia de higroma quístico nuchal o linfedema, cuando el cariotipo es 46, XX o 46, XY. No hay criterios ultrasonográficos para la identificación precoz^{9,10,12}.

El diagnóstico diferencial debe hacerse, en las niñas fundamentalmente, con el síndrome de Turner y en ambos sexos es preciso excluir sobre todo la embriofetopatía alcohólica y por primidona, amén de otros cuadros con algunos rasgos comunes como el síndrome de Aarskog o la trisomía del brazo corto del cromosoma 8⁴⁻⁸.

No hay un tratamiento único y específico para el síndrome de Noonan. El plan terapéutico se centra y ejecuta según los problemas que se presentan. Tras el diagnóstico neonatal fenotípico externo, se impone la evaluación cardiológica como primera medida a seguir. Se refiere que hasta un 6% fallece cada año por arritmia¹¹. Luego hay que centrarse en la observancia evolutiva del crecimiento pondoestatural y del desarrollo psicomotor^{9,10,12}.

El uso de la hormona de crecimiento es eficaz a corto plazo aumentando la velocidad de crecimiento aunque sin que al parecer se incremente de forma ostensible la talla final: media de + 3,1 cm (-1,1 a 6,5 cm). No se ha constatado riesgo de cardiomiopatía hipertrófica bajo el tratamiento en el curso de 3 años de terapéutica¹².

En la pubertad, máxime los varones que tuvieron criptorquidia bilateral, han de ser evaluados periódicamente, tanto en su desarrollo puberal como las determinaciones hormonales para verificar la posibilidad de hipofunción. El tratamiento con de testosterona de depósito cada 21 días o parche diario, ha de ser individualizado, para un evitar la osteoporosis, y no se estimule la libido, potencialmente peligrosa, si no se controla con una inteligencia y educación suficientes^{9,10,12}.

El pronóstico esperado depende de la extensión y gravedad de los síntomas existentes. Los pacientes pueden llevar una vida normal y, si se presenta retraso mental, generalmente es leve.

En las personas con antecedentes familiares de síndrome de Noonan se impone el consejo genético al

pretender descendencia. La prevención de las complicaciones, tal como enfermedad cardíaca, depende de la detección a tiempo y el cuidado continuo de un cardiólogo¹².

CONCLUSIONES

Tras presentar y describir este caso clínico de síndrome de Noonan en un varón, concluimos que resulta de suma importancia, en la evaluación de los trastornos gonadales en la niñez, tener en cuenta los defectos de naturaleza genética. A pesar de solucionar uno de los trastornos de la gónada, resulta trascendente la continuidad en la evaluación del futuro puberal en estas circunstancias. Cobra envergadura el modelo de corrección de otros defectos hormonales importantes, involucrados en este síndrome, sobre todo los trastornos del crecimiento y evaluar cautelosamente el desarrollo neurocognitivo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pedro Ramón Gutiérrez Hernández, Editor-Jefe de la REVISTA INTERNACIONAL DE ANDROLOGÍA. SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA, por su ánimo e insistencia en la publicación de este caso clínico, expresado en las sugerencias y correcciones de éste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 1963;63:468-70.
2. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, et al. The Ullrich-Noonan syndrome. *Am J Dis Child.* 1974;127:48-55.
3. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome associated congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1968;116:373-80.
4. Mendez HMM, Optiz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Hum Genet.* 1985;21:493-506.
5. Allason JE. Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1987;24:9-13.
6. Jamieson CR, Van Der Burgt I, Brady AF, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet.* 1994;8:357-60.
7. Legius E, Schollen E, Matthijs G, et al. Fine mapping of Noonan/cardio-facio cutaneous syndrome in a large family. *Eur J Hum Genet.* 1998;6:32-7.
8. Kolon T, Wiener J, Lewitton M, et al. Analysis of homeobox gene HOXA 10 mutation in cryptorchidism. *J Urol.* 1999;161:275-80.
9. Martín G. Síndrome de Noonan. En: Gracia R, editor. *Endocrinología pediátrica y del adolescente.* Salamanca: Tesitex; 1994. p. 163-7.
10. Yturiaga R, Pérez Caballero C. Criptorquidia. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica.* 3.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana España; 2002. p. 532-56.
11. Pernot C. Cardiovascular dysphasic in Noonan's syndrome. A propose of 64 cases. *Arch Mal Coeur.* 1987;80:433-43.
12. Rasgos Clínicos del Síndrome de Noonan, estudio elaborado por: Joaquín Fernández Toral, Julia Barreiro Davaña, Mario Pestaña García. Página Web de la Asociación Norteamericana del Síndrome de Noonan, 2008. Disponible en: <http://salud.dsicapnet.es>