

# Síndrome de **NOONAN**

## GUÍA DE ORIENTACIÓN PARA LAS FAMILIAS



**COMITÉ CIENTÍFICO:**

**DR. JESÚS LINO ÁLVAREZ GRANDA**, Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**DR. DOMINGO GONZÁLEZ-LAMUÑO LEGUINA**, Nefrología y Metabolismo - Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**DRA. MAITE VIADERO UBIERNA**, Cardiología - Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**DRA. PILAR GORTÁZAR ARIAS**, Neonatología – Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**DRA. MARÍA LAURA BERTHOLT**, Endocrinología – Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**DR. ERNESTO ROMERA REDONDO**, Jefe Servicio de Oftalmología. - Hospital Sierrallana

**D<sup>a</sup> ADELAIDA ECHEVARRÍA SÁINZ**, Jefa de la Unidad de Atención Temprana del Servicio Cántabro de Salud.

**DRA. BEGOÑA EZQUIETA ZUBICARAY**, Asesora Genética, Responsable de examen diagnóstico, Investigadora del Síndrome de Noonan. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario Gregorio Marañón.

**COORDINACIÓN CIENTÍFICA:**

**DR. DOMINGO GONZÁLEZ-LAMUÑO LEGUINA.**

Profesor Titular de Pediatría-Médico Adjunto. Universidad de Cantabria  
Nefrología y Metabolismo - Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. CANTABRIA.

**DEPOSITO LEGAL SA 614-2014**

**FECHA Octubre 2014**

**Nº EJEMPLARES: 1.000**

**AUTORÍA: A.S.N.C, (Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria)**

**Coordinación: Inmaculada González García**

**Tratamiento artístico fotos: Luis Carlos Rodríguez Villar**

---

### SÍNDROME DE NOONAN: GUÍA DE ORIENTACIÓN PARA LAS FAMILIAS

- Vicepresidenta del Gobierno de Cantabria  
Consejera de Sanidad y Servicios Sociales Gobierno de Cantabria.  
**MARÍA JOSÉ SÁENZ DE BURUAGA**
- Director General de Ordenación y Atención Sanitaria  
Gerente Servicio Cántabro de Salud.  
**CARLOS LEÓN RODRÍGUEZ**
- Alcaldesa del Ayuntamiento de Torrelavega  
**LIDIA RUÍZ SALMÓN**
- Concejala de Medio Ambiente, Sanidad Pública y Consumo  
**JOSÉ LUIS URRACA CASAL**
- Presidenta COCEMFE-CANTABRIA, (Federación Cántabra de Personas con Discapacidad Física y Orgánica)  
**MAR ARRUTI BUSTILLO**
- Presidente FEDER, (Federación Española de Enfermedades Raras)  
**JUAN CARRIÓN TUDELA**

### INDICE

<b>Síndrome de Noonan: Guía de Orientación para las Familias. Cómo usar esta guía.</b>		
<b>1</b>	<b>Descripción Síndrome de Noonan, Dra. Begoña Ezquieta Zubicaray.</b>	<b>Pág. 15</b>
<b>2</b>	<b>Diagnóstico Precoz en el Síndrome de Noonan, Dra. Pilar Gortázar Arias</b>	<b>Pág. 16</b>
<b>3</b>	<b>La genética del Síndrome de Noonan, Dr. Domingo González- Lamuño Leguina.</b>	<b>Pág. 22</b>
<b>4</b>	<b>Repercusiones cardiovasculares en el Síndrome de Noonan, Dra. Maite Viadero Ubierna.</b>	<b>Pág. 28</b>
<b>5</b>	<b>Aspectos endocrinológicos en el Síndrome de Noonan, Dra, María Laura Bertholt.</b>	<b>Pág. 34</b>
<b>6</b>	<b>Alteraciones oftalmológicas en el Síndrome de Noonan, Dr. Ernesto Romera Redondo</b>	<b>Pág. 37</b>
<b>7</b>	<b>La atención temprana en el Síndrome de Noonan, D<sup>a</sup> Adelaida Echevarría Sáinz.</b>	<b>Pág. 42</b>

8	Investigación y líneas futuras de investigación en el Síndrome de Noonan	Pág. 44
9	<b>RESUMEN CONCEPTOS</b>	Pág. 48
	Breve Historia sobre el Síndrome de Noonan.	
A	¿Qué es el Síndrome de Noonan?.	Pág. 49
B	¿Qué es un síndrome?	Pág. 49
C	¿Qué es una Enfermedad Genética?	Pág. 50
D	¿Qué son los genes?	Pág. 50
E	¿Qué es una Enfermedad Rara?	Pág. 51
F	¿Qué es una Rasopatía?	Pág. 51
G	¿Qué es el Patrón de Herencia Autosómica Dominante?	Pág. 51
H	Otras denominaciones del Síndrome de Noonan	Pág. 52
I	¿Qué causa el Síndrome de Noonan?	Pág. 52
J	Síntomas y características físicas del Síndrome de Noonan.	Pág. 53
K	¿Cómo se diagnostica el Síndrome de Noonan?. Diagnóstico clínico, Diagnóstico Genético.	Pág. 54
L	Tablas de crecimiento en el Síndrome de Noonan.	Pág. 55
M	Desarrollo psicomotor en el Síndrome de Noonan.	Pág. 56
N	Desarrollo intelectual en el Síndrome de Noonan.	Pág. 56
O	Aproximación a las necesidades de salud en el Síndrome de Noonan.	Pág. 57
P	Aproximación a las necesidades psicoeducativas en el Síndrome de Noonan	Pág. 57
Q	Futuro de las personas afectadas por el Síndrome de Noonan	Pág. 60



### MARÍA JOSÉ SÁENZ DE BURUAGA

Vicepresidenta y Consejera de  
Sanidad y Servicios Sociales



*Las Enfermedades Raras (ER) son, por definición, poco frecuentes, pero consideradas en su conjunto agrupan a multitud de patologías que inciden en un grupo importante de la población, lo que nos debe hacer reflexionar sobre su trascendencia.*

*Estar afectado por una Enfermedad Rara supone, por lo general, padecer ya desde el nacimiento o desde muy corta edad una enfermedad crónica, severa y progresiva que genera un grado variable de discapacidad sensorial, motórica o intelectual y para la que no se suele disponer a corto plazo de ningún tratamiento curativo. Además, con demasiada frecuencia resulta difícil obtener información.*

*Esta situación explica la creciente concienciación de la sociedad, de las administraciones y de los profesionales de la Sanidad con respecto a la problemática de las personas afectadas por estas enfermedades y sus familias, pero sobre todo ilustra la razón de las numerosas líneas de actuación, que se están desarrollando impulsando desde la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales y desarrollando en nuestro servicio público de salud para mejorar la atención y tratamiento de estos pacientes.*

*Este libro sobre una de estas patologías, el Síndrome de Noonan, es fruto del esfuerzo de un equipo multidisciplinar y pone de manifiesto la voluntad de reforzar el área de información y formación.*

*Las páginas de este libro han sido escritas con el objetivo de que sean útiles para los actores principales en el escenario de esta compleja enfermedad, los familiares, las asociaciones de pacientes y los profesionales del Sistema Sanitario, brindándoles sobre todo información que sin duda resultará de interés para su quehacer cotidiano.*

*Este libro debería ser considerado un manual operativo de consulta, dirigido tanto a los profesionales de la salud como al colectivo de afectados por esta enfermedad. Se ha concebido como un vehículo para facilitar información básica de carácter sanitario, descrita en lenguaje accesible a la población general.*

*Difundir la información es una tarea complicada, pero este equipo de profesionales lo realiza de una manera clara y concisa, ofreciendo un texto con gran aplicabilidad práctica que sin ninguna duda redundará en un mejor conocimiento y manejo del Síndrome de Noonan.*

*Quisiera finalizar reconociendo la labor y el esfuerzo de todas las personas que de una u otra manera han participado en la elaboración de este documento. Estoy segura de que servirá para conseguir el objetivo que todos perseguimos: mejorar la asistencia y, por extensión, la salud de todos los ciudadanos.*

**M<sup>a</sup> José Sáenz de Buruaga**  
*Vicepresidenta del Gobierno de Cantabria  
y Consejera de Sanidad y Servicios Sociales*



### CARLOS LEÓN RODRÍGUEZ

Director General de Ordenación  
y Atención Sanitaria

Gerente Servicio  
Cántabro de Salud



*El término enfermedades raras es un concepto relativamente nuevo que engloba un grupo de enfermedades muy diversas, la mayoría de ellas de base genética y de baja prevalencia, que se definen en el ámbito de la UE como aquellas que, además de ocasionar peligro de muerte o invalidez crónica, afectan a menos de un paciente por cada 2.000 habitantes.*

*Cuando nos referimos a estos procesos, se habla de la “paradoja de la rareza”, en alusión al hecho de que, con una baja prevalencia individual, consideradas en conjunto, estas patologías suponen una fracción muy importante de la carga de enfermedad.*

*La complejidad etiológica, diagnóstica y evolutiva de estas enfermedades; la importante morbimortalidad o los niveles de discapacidad y dependencia que conllevan, dificulta seriamente el desarrollo de un proyecto vital normal, no solo a quién la padece sino también a las familias, y eso hace preciso un abordaje integral de las mismas.*

*En este sentido, desde el servicio de salud, y muy especialmente desde la atención sociosanitaria, se están impulsando actuaciones que coordinen el aspecto social y sanitario, de manera que permita una progresiva continuidad en la asistencia y atención a estos pacientes.*

*La elaboración de guías, la aprobación de protocolos de buenas prácticas, la creación de un registro de enfermedades raras, el establecimiento de mapas de localización de enfermedades raras y la normativa que regula la designación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud, son actuaciones que van a incidir de forma importante en la mejora de la atención de*

*estos pacientes. Es por ello que la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales y el Servicio Cántabro de Salud está actualmente trabajando en estas líneas, con la firme convicción de la necesidad de contar con la participación de los pacientes y familiares para mejorar los resultados en salud.*

*El Síndrome de Noonan es una de las denominadas enfermedades raras, aunque su incidencia se estima entre 1/1000 y 1/2500 nacimientos vivos. Esto hace de este síndrome uno de los de mayor presencia en la sociedad, a pesar de su relativa rareza y nos debe llevar a dedicar los esfuerzos que redundarán en la mejor atención de las personas afectadas.*

*La guía que tengo el placer de prologar sobre el Síndrome de Noonan remarca la necesidad de abordar los distintos aspectos del cuidado. Y lo hace en unos términos tan claros y accesibles que estoy convencido de que será un magnífico libro de consulta para todos. Por ello es preciso expresar agradecimiento a todas las personas que han intervenido en su elaboración, tanto profesionales sanitarios como sociales y asociativos.*

*En ella esperamos y deseamos que encuentren respuesta los pacientes, los familiares y todos aquellos que tienen proximidad y relación con ellos.*

**Carlos León Rodríguez**  
*Director General de Ordenación y Atención Sanitaria  
Gerente Servicio Cántabro de Salud*



### LIDIA RUÍZ SALMÓN

Alcaldesa del Ayuntamiento  
de Torrelavega



*Examinando esta Guía, que aquí presentamos, podemos descubrir que las patologías poco frecuentes, lo que denominamos 'enfermedades raras', en realidad no lo son tanto. Estudios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revelan que un 7% de la población mundial, más de 3 millones de personas en España, sufren alguna de estas casi 8.000 enfermedades poco frecuentes, detectadas hasta la fecha.*

*Desconocimiento, falta de medios y descoordinación son algunos de los obstáculos que impiden a nuestra sociedad dar una respuesta eficaz y adecuada para las personas afectadas por alguna de estas enfermedades, y para sus familiares que tantas veces se encuentran aislados y desamparados, sin los apoyos necesarios para hacer frente a su situación.*

*En Torrelavega estamos aprendiendo a familiarizarnos con las personas y familias que sufren estas patologías, empezando por aceptarles como personas normales que son, pero que han tenido la mala suerte de nacer con una serie de anomalías que van a condicionar su vida y la de sus familias. Nombres, y sobre todo rostros, miradas, como los de los pequeños Lucas, Pedro, Aitor y Arón, han servido no sólo para mover la solidaridad, sino que además están dando visibilidad a una serie de carencias que sólo podrán resolverse con la implicación activa de toda la sociedad.*

*El síndrome de Noonan, objeto principal de esta guía, es una de estas enfermedades infrecuentes, con una larga serie de anomalías asociadas, y carencia hasta la fecha de tratamiento específico. Por eso es tan importante que se promuevan y financien centros de diagnóstico, investigación, coordinación, apoyo y políticas sanitarias específicas para este tipo de enfermedades.*

*Mi reconocimiento a la Asociación Síndrome de Noonan Cantabria, por el ingente esfuerzo que supone la realización y publicación de esta Guía, y mi deseo de que, con la colaboración de las administraciones y de la sociedad en su conjunto, logremos avanzar de una forma más eficaz en la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas patologías.*

*Lidia Ruíz Salmón*  
Alcaldesa de Torrelavega



### JOSE LUÍS URRACA CASAL

Concejal de Medio Ambiente y  
Salud Pública del  
Ayuntamiento de Torrelavega



*Aunque en el campo de las enfermedades raras es cierto que se han producido avances en cuanto a información se refiere durante las últimas décadas, el nivel de desconocimiento dentro de nuestra sociedad sigue siendo considerable, conformando una realidad silenciosa e invisible.*

*Al mismo tiempo, todavía hoy, cuando alguien es diagnosticado de padecer una enfermedad rara, como puede ser el Síndrome de Noonan, tanto al paciente como a sus familiares y allegados se les abren las puertas de un mundo nuevo que afecta a sus vidas en medio de la incertidumbre. La experiencia nos dice que las mejores armas con las que podemos enfrentar ese nuevo mundo son el conocimiento y la información.*

*Muchos son los obstáculos cotidianos, los detalles y las incógnitas que deben afrontar cada día las familias y los afectados, y que, a menudo, quedan fuera de las fundamentales explicaciones médicas y de las consultas. En ese esfuerzo diario es donde el trabajo colaborativo de las familias resulta decisivo en la mejora de la calidad de vida de estas personas. Un ejemplo es el trabajo de la Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria, reuniendo y compartiendo, desde la experiencia de pacientes y cuidadores, toda la información y los medios que facilitan la lucha contra esta enfermedad.*

*Desde el Ayuntamiento de Torrelavega nos satisface poder colaborar gracias a la publicación de esta guía que tienes en tus manos, para que los pasos de los 300 enfermos de Noonan en Cantabria y sus familiares, encuentren un camino más humano en el que puedan sentirse acompañados, orientados, apoyados, siendo dueños de su propia vida.*

*Jose Luís Urraca Casal*  
Concejal de Medio Ambiente y Salud Pública

**Mar Arruti Bustillo**

Presidenta COCEMFE CANTABRIA



*Esta guía es un paso más en el camino que viene recorriendo la Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria para mejorar la calidad de vida de las personas con este síndrome y sus familias.*

*Desde COCEMFE-Cantabria, Federación Cántabra de personas con discapacidad física y orgánica, de la que forma parte esta asociación, nos gustaría resaltar de esta guía, además de la calidad humana y profesional de los especialistas que colaboran en ella, el valor que le da al diagnóstico precoz, algo que también se recoge en la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, en la que compromete a los Estados a proporcionar los servicios de salud que necesiten las personas, incluidas la pronta detección e intervención, cuando proceda, y servicios destinados a prevenir y reducir al máximo la aparición de nuevas discapacidades.*

*En el caso del síndrome de Noonan, el diagnóstico precoz permite planificar un seguimiento multidisciplinar; anticipar la aparición de problemas médicos y patologías; iniciar de forma precoz posibles tratamientos y especialmente la inclusión en programas de atención temprana, así como la evaluación de las capacidades individuales que permitan una adecuada orientación psicoeducativa, lo cual va a ser muy decisivo en la calidad de vida de la persona, al igual que la multidisciplinariedad del equipo que participe en su seguimiento.*

*Otro aspecto importante es que el síndrome de noonan no es la característica que define a una persona cuando lo tiene, al igual que el resto de las enfermedades no definen a las personas que las padecen y es en esa línea en la que vamos avanzando las entidades de discapacidad. El eje central es la persona y son sus necesidades las que debemos apoyar: su desarrollo, tanto físico como psicológico, con unos recursos añadidos que le garanticen la igualdad de oportunidades para su plena participación plena y una inclusión familiar, social, escolar, en definitiva, Calidad de Vida.*

*Esperamos que esta guía sea de utilidad a personas con este síndrome, familias, profesionales, amigos... y de un paso más en su conocimiento, también por parte de la sociedad.*

*Animamos a la Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria a seguir trabajando con la misma ilusión, esfuerzo e implicación.*

**Mar Arruti Bustillo**  
Presidenta de COCEMFE CANTABRIA



### Juan Carrión Tudela

Presidente FEDER  
(Federación Española de  
Enfermedades Raras)



*Estimados amigos:*

*Es para mí un orgullo el poder saludaros a todos y cada uno de vosotros a través de esta Guía de Orientación para las Familias, que ayudará a miles de personas a conocer más sobre el Síndrome de Noonan.*

*La falta de orientación y desinformación son, entre otras, algunas de las barreras que se encuentran las personas con enfermedades poco frecuentes y sus familias a la hora de recibir un diagnóstico.*

*Pero esta guía no sólo servirá a personas y a familias que día a día conviven con este síndrome. También ayudará a médicos, especialistas, gente del sector sanitario y a la sociedad en general para conocer más a fondo sobre esta patología poco frecuente.*

*Desde la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) apostamos por la información, y por ello contamos con un Servicio de Información y Orientación (SIO) que atiende y orienta a personas con una patología poco frecuente o en espera de conocer un diagnóstico.*

*En este 2014 FEDER cumple 15 años y en todo este tiempo hemos luchado, y seguimos haciéndolo, por mejorar la vida de las personas con enfermedades poco frecuentes, defendiendo sus derechos y concienciando a la sociedad sobre la realidad de las mismas.*

*Trabajando juntos en una misma dirección conseguiremos normalizar la imagen de las enfermedades poco frecuentes, dando a conocer a la sociedad la verdadera realidad que sufren los más de tres millones de personas con enfermedades poco frecuentes y sus familias.*

*Quiero agradecer en nombre de FEDER a la Asociación Síndrome de Noonan de Cantabria el haber llevado a cabo esta Guía que estamos seguros ayudará a miles de personas.*

*Juan Carrión Tudela  
Presidente de FEDER*



Asociación Síndrome  
Noonan de Cantabria

## Síndrome de Noonan

### Guía de Orientación para las Familias. Cómo usar esta guía.

Esta guía ha sido diseñada para las familias que están afectadas por el Síndrome de Noonan, y contiene centralizada aquella información que consideramos de relevancia para orientarnos, cuando recibimos el diagnóstico de Síndrome de Noonan o existe sospecha de él.

Gran parte de la información que hemos recogido, será aplicable a la mayor parte de l@s niñ@s con Síndrome de Noonan, y otra solamente para algú@s niñ@s, ya que el Síndrome de Noonan es una condición altamente variable. **Cada niñ@ y joven con Síndrome de Noonan es únic@** y no hay ninguna generalización que sea aplicable para tod@s l@s niñ@s con Síndrome de Noonan, aunque ésta se corresponda con el grupo en general.

La mayor parte de l@s niñ@s y jóvenes con Síndrome de Noonan son saludables y bien adaptad@s; aunque algú@s se encuentren con dificultades especiales físicas, emocionales, sociales o de aprendizaje. Tod@s se beneficiarán de nuestro sistema sanitario-educativo-social con buena atención médica, apoyo emocional, educativo y evaluación de sus condiciones.

La Guía se articula en dos partes bien diferenciadas, por una parte aportaciones de diversos profesionales, reputados especialistas médicos, especialistas en atención temprana e investigadores/as, y por otra parte un compendio resumido de aquella información general sobre el Síndrome de Noonan que puede ser de interés para las familias.

En el 2011, se fundó la primera Asociación sobre el Síndrome de Noonan, para ayudar y acompañar a otras Familias, con sospecha o diagnóstico de Síndrome de Noonan. A lo largo de nuestra, corta pero intensa vida, realizamos actividades conducentes a la visibilización del Síndrome de Noonan, y, atención a las familias afectadas, como los **Talleres de Autonomía y Autocuidados para personas afectadas por el Síndrome de Noonan y sus Familias**, en su tercera edición, con el apoyo del **Gobierno de Cantabria**, la celebración de nuestro **I Congreso Estatal sobre el Síndrome de Noonan, el 02 de Noviembre de 2013**, gracias al apoyo de la **Fundación Once, Gobierno de Cantabria y Ayuntamiento de Torrelavega**, en el 50 aniversario de la descripción del Síndrome de Noonan por Jaqueline Noonan, y Año Español de las Enfermedades Raras.

Y, en este año 2014, continuamos con el apoyo y acompañamiento a las familias con el **I Encuentro Estatal de Familias afectadas por el Síndrome de Noonan, 7, 8 y 9 de Noviembre, en el CREER**, (Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias), con el apoyo de la

**Fundación Once, IMSERSO, y el Ayuntamiento de Burgos, y la publicación de *Síndrome de Noonan: Guía de Orientación para las Familias*, que aquí os presentamos, apoyada por el **Gobierno de Cantabria, Todos somos Raros Todos somos Únicos**, y, **Ayuntamiento de Torrelavega****

Sabemos que las palabras transmiten actitudes, por lo tanto hemos decidido poner primero a la persona a través de toda la guía. Hablamos de niñ@s y jóvenes con Síndrome de Noonan y no de niñ@s y jóvenes Síndrome de Noonan, para poner énfasis en que las personas no se definen por una condición médica.

Os proponemos que leáis esta Guía, y después hagáis una lista con vuestras preguntas y puntos de interés para hablar con l@s profesionales sanitarios, educativos, sociales, que atienden a vuestr@s hij@s...

También os invitamos a compartir esta Guía con otr@s miembros de la familia, amig@s, profesorado, otr@s profesionales. Junt@s apoyarán el crecimiento saludable de nuestr@s hij@s.

# 1

## Descripción Síndrome de Noonan

Dra. Begoña Ezquieta Zubicaray



**Dra. Begoña Ezquieta Zubicaray**

Laboratorio de Diagnóstico Molecular

Servicio de Bioquímica Hospital  
Materno Infantil Gregorio Marañón.



Descripción del Síndrome de Noonan, expuesta en el I Congreso Estatal sobre el Síndrome de Noonan en Cantabria, 2 de Noviembre de 2013.

El síndrome de Noonan es una enfermedad genética no infrecuente (1:2.500 personas afectadas), que se debe a una pequeña alteración de uno de los genes responsables del correcto funcionamiento de una vía reguladora de la división y diferenciación celular, la vía RAS/MAPK.

Los pacientes generalmente presentan unas características faciales típicas, cardiopatía congénita y talla baja. En la etapa de recién nacido@s pueden presentar dificultades para la alimentación e hipotonía, y algún@s pacientes muestran alteraciones hematológicas y de la coagulación.

La alteración genética puede ser heredada de un@ de los progenitores (formas familiares) ó producirse en la fecundación (formas “de novo”). El gen alterado es PTPN11 en el 50% de los casos, otros genes relacionados son SOS1, RAF1, BRAF, SHOC2, KRAS, MAP2K1, NRAS, SPRED, RIT1. Es un síndrome que fue descrito por la cardióloga pediátrica Jacqueline Noonan en 1963 pero el conocimiento de su base genética pertenece ya a este siglo. Ha sido a partir de 2001 cuando se ha definido la base molecular de este síndrome, y de otros más infrecuentes aunque relacionados clínica y genéticamente, como el cardiofaciocutáneo, LEOPARD, Costello, otros...

El análisis genético no permite descartar la enfermedad porque no se conoce la alteración genética en la totalidad de pacientes, el estudio de los genes mencionados caracteriza a un 70-75% de los pacientes. El diagnóstico sigue por tanto basándose en aspectos clínicos, apoyados en unos criterios en los que la dismorfia facial y la cardiopatía son muy importantes.

El diagnóstico genético permite la confirmación de la enfermedad y puede ayudar a plantear mejor el seguimiento de los pacientes. Si el resultado es positivo facilita el descartar la enfermedad en los descendientes y progenitores y el diagnóstico prenatal.

Todavía no existe un tratamiento específico y se deben ir atendiendo las anomalías que se detecten en el transcurso de la vida, aunque se espera que el conocimiento de la base molecular de la enfermedad ayude a desarrollar abordajes terapéuticos fundamentados en la misma. El seguimiento de las pacientes debe ser multidisciplinar (cardiólog@, endocrinopediatra, neurólog@, hematólog@, nutricionista, oculista, oftalmólog@, ...) y en el diagnóstico de su enfermedad es importante contar con dismorfólog@s y genetistas expert@s.

## 2

## Diagnóstico Precoz en el Síndrome de Noonan

Dra. Pilar Gortázar Arias



Dra. Pilar Gortázar Arias

Neonatología

Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario  
Marqués de Valdecilla.  
Santander



### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Noonan (OMIM#163950) es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante y expresividad variable que afecta a múltiples sistemas, ocasionando diversos problemas médicos (rasgos faciales característicos, talla baja, cardiopatía y alteraciones esqueléticas, oculares, auditivas, hematológicas, cutáneas, etc)

La proporción de casos de novo es desconocida. Se han descrito casos familiares en un 30 -75 % y tiene igual prevalencia entre hombres y mujeres.

Se estima una incidencia 1 por cada 1000 a 2500 recién nacidos.

### HISTORIA DE LA ENFERMEDAD

**1883. Kobylnski.** Realiza la primera descripción en pacientes con rasgos faciales concordantes.

**1930. Ullrich.** Describe los primeros casos de pacientes.

**1963. Noonan y Ehmke.** Establecen la primera descripción del síndrome en 9 casos de niños con facies característica, talla baja y estenosis pulmonar.

**1994. Jamieson.** Define un locus diana en la región distal del brazo largo del cromosoma 12 (12q22-qter), pero no logra identificar el gen.

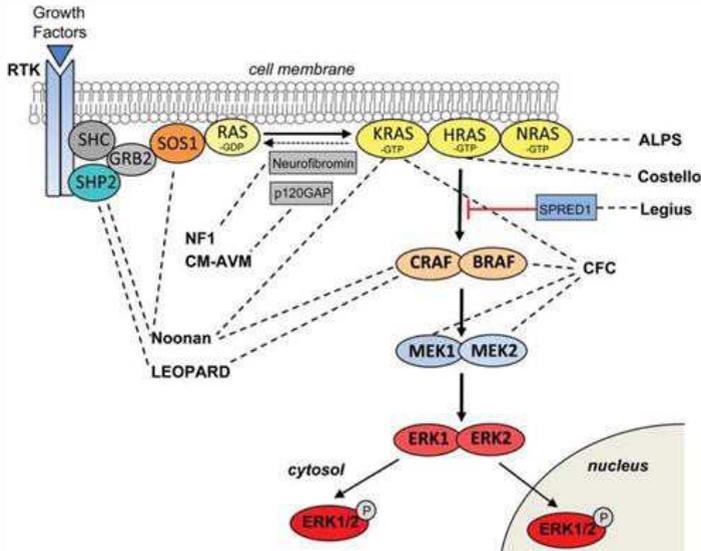
**2001. Targaglia.** Identifica mutaciones en el gen *PTN11* en dos familias no relacionadas.

Este hallazgo sitúa en el centro de la diana a la **vía RAS/MAPK**, implicada en el control del crecimiento, diferenciación, migración, apoptosis celular.

Hoy sabemos que aproximadamente el 50% de los casos de Síndrome de Noonan son debidos a mutaciones en el Gen *PTN11* constituido por 15 exones (80 % se describen en exones 3 y 8) del Cromosoma 12q24.1

**2006-2008.** Se describe la implicación de otros genes de esta vía Gen *RAF1* (3-17%); Gen *SOS1* (10%); Gen *KRAS* (< 2%); Gen *NRAS* (< 1%); Gen *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*.

### Genes de la vía RAS/MAPK y síndromes asociados



### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El diagnóstico del Síndrome de Noonan es clínico y dada la expresividad tan variable, clásicamente se han descrito criterios diagnósticos como los publicados en 2007 por Van der Burgt. *Noonan Syndrome. Orphanet J Rare Disease. 2007* 2-4.

### CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE SÍNDROME DE DE NOONAN (Van der Burgt 2007)

#### Criterios Mayores Criterios menores

1. Cara típica\* Cara sugestiva
2. EPV, MHO y/o alt ECG\*\* Otras alteraciones cardíacas
3. Talla menor Percentil 3 Talla menor Percentil 10
4. *Pectus carinatum/excavatum* Tórax ancho
5. Pariente de primer grado afecto Pariente de 1er grado sugestivo
6. Tener todos los siguientes: Uno de ellos
  - Déficit cognitivo
  - Criptorquidia
  - Displasia linfática

**DIAGNÓSTICO DEFINITIVO** si cumple:

2 criterios mayores ó

1 criterio mayor + 2 criterios menores ó

3 criterios menores

\*Cara típica: hipertelorismo, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, epicantus, orejas de implantación baja y rotadas.

\*\*EPV: estenosis pulmonar valvular; MHO: miocardiopatía hipertrófica obstructiva; alt ECG:

### **DIAGNÓSTICO PRECOZ**

**DIAGNÓSTICO PRENATAL.** Los hallazgos prenatales son muy inespecíficos y no siempre están presentes: translucencia nucal; hidrops, acúmulo de líquido en el feto incluyendo derrame pleural, edemas en el dorso de los pies; aumento de líquido amniótico; hidronefrosis; defectos cardíacos.

El CARIOTIPO (estudio genético estándar) suele ser normal.

### **SIGNOS INICIALES**

**¿Cuáles suelen ser los motivos iniciales de consulta?:**

- Las características faciales están presentes desde el nacimiento.
- La dificultad en la alimentación, el rechazo de tomas, las regurgitaciones frecuentes también se presentan desde el primer momento.
- La dificultad para ganar peso y crecer desde etapas muy precoces.
- La auscultación de un soplo cardíaco en los primeros días ó meses de vida.
- La Talla baja empieza a ser más evidente a partir de la primera ó segunda infancia

### **SIGNOS GUÍA**

**Por tanto, ¿cuáles serían los signos guía para la sospecha diagnóstica de un paciente con Síndrome de Noonan?:**

- 1) Rasgos faciales típicos o sugestivos presentes en el 100% de los casos
- 2) Soplo cardíaco en el 80% de los casos
- 3) Dificultad con la alimentación y dificultad para ganar peso

Tener en cuenta que estas características por separado son inespecíficas, por lo que no nos aportarán la misma información si se presentan asociadas ó aisladas.

#### **1) Características faciales.**

Los rasgos faciales sugestivos está presentes desde los primeros días de vida, etapa en la que se aprecia también un llanto débil monotonal como “entrecortado” con mueca facial al llorar y protusión lingual en ocasiones. Al diagnóstico se describen en la mayoría: Frente amplia, hipertelorismo, desviación ocular antimongoloide, ptosis ó caída de párpados, epicantus, nariz ancha y con punta hacia arriba, orejas bajas rotadas y con helix grueso, cuello corto, ancho con piel excesiva, implantación baja del cabello, aumento de distancia intermamilar. Estos rasgos van cambiando con la edad, se suavizan y se hacen menos evidentes. Con el crecimiento la cara se alarga y se hace más triangular.

**DIAGNÓSTICO PRECOZ**

**2) Soplo cardíaco** (60 a 80 % de los casos).

La cardiopatía más frecuente es la Estenosis Valvular Pulmonar (60%) seguida de la Miocardiopatía Hipertrófica (20%) y defectos septales (10 %). Las alteraciones electrocardiográficas también son frecuentes.

¡¡ La presencia de la cardiopatía típica siempre debe hacernos sospechar un Síndrome de Noonan ¡¡.

**3) Dificultad con la alimentación y crecimiento**

La dificultad con la alimentación y para ganar peso está presente desde etapas muy precoces. En ocasiones los lactantes llegan a precisar sondas de alimentación y/o la realización de una gastrostomía para recibir la cantidad de alimentos que necesitan.

A ésto se añade en muchas ocasiones la dificultad para la succión, succión débil y/ ó incoordinación succión-deglución, así como el rechazo a las diferentes texturas de los alimentos.

El estreñimiento, reflujo gastro-esofágico, vómitos de repetición también son frecuentes.

□ **TALLA**

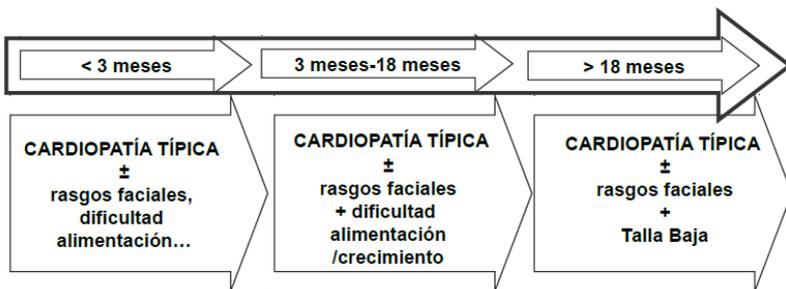
**(Utilizar Tablas de Crecimiento específicas tanto para la Talla como para el Peso)**

- **Al Nacimiento:** el peso y la talla suele ser normal /bajo.
  - **En la infancia:** la talla suele estar en percentiles bajos de normalidad.
  - **Adolescencia:** falta el “pico puberal” de crecimiento.
  - **Adultos:** la talla suele estar en percentil inferior de normalidad.
- (En la edad adulta la Talla media alcanzada: hombres 170 cm y mujeres 153 cm)

**IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ**

Como hemos señalado anteriormente, existen Tablas que ayudan al diagnóstico clínico, pero continúa siendo difícil el diagnóstico del Síndrome de Noonan en menores niños de 1 año de edad, y ése debería ser el objetivo.

**¿ COMO CONSEGUIR REALIZAR UN DIAGNÓSTICO PRECOZ ?**



**Diagnóstico Precoz en lactantes menores de 3 meses.** Debería tenerse en cuenta como posibilidad diagnóstica el Síndrome de Noonan en aquellos niños con rasgos faciales peculiares que además presenten dificultad para la alimentación, discreta hipotonía muscular generalizada y especialmente si tienen un soplo cardíaco diagnosticado de cardiopatía típica.

**Diagnóstico Precoz entre los 3 y 18 meses.** Pensar en ello sobre todo en niños que además de todo lo anterior (rasgos faciales, problemas alimentarios y cardiopatía) asocian dificultad para el crecimiento como consecuencia de la dificultad para la alimentación y discreto retraso evolutivo en la adquisición de los hitos del desarrollo (sedestación, bipedestación, inicio de la marcha, adquisición del lenguaje..).

**Diagnóstico Precoz en niños mayores de 18 meses.** Debería establecerse el diagnóstico si además de las características faciales, son niños que asocian cardiopatía típica y presentan una talla en percentiles bajos en las tablas de crecimiento. Dificultades en el aprendizaje y en el lenguaje expresivo.

**CARDIOPATÍA TÍPICA**

±

**rasgos faciales**

+

**Talla Baja**

**DIAGNÓSTICO PRECOZ**

**Tabla Resumen de los Signos de Debut y Signos Guía para intentar establecer un diagnóstico precoz en pacientes con Síndrome de Noonan.**

Edad	Signos Debut	Signos Guía
Desde nacimiento hasta < 2 meses	Soplo cardíaco	Estenosis Pulmonar Defecto Septal + Rasgos faciales
Desde nacimiento y Primeros meses	Rasgos faciales +/- Hipotonía axial Llanto monotonal débil entrecortado "Mueca facial " con llanto Protusión lingual Succión débil Incoordinación Succión/Deglución	Facies típica ó rasgos sugestivos + Cardiopatía Típica + Dificultades alimentación y escasa ganancia ponderal
Infancia	Talla baja ("Parón" prepuberal)	Rasgos faciales + Pectus excavatum Separación mamilas

**IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ: PLANIFICAR EL SEGUIMIENTO**

El diagnóstico precoz del Síndrome de Noonan, va a permitir una valoración integral del niño, planificar el seguimiento, anticipar problemas médicos, coordinar pruebas y planificar con tiempo programas de intervención.

En el seguimiento debería participar un equipo multidisciplinar: Pediatra de Atención Primaria, Neonatólogo, Neuropediatra, Cardiólogo Infantil, Endocrinólogo Infantil, Digestivo Infantil, Cirugía Infantil, Nefrología Infantil, Oftalmología, ORL, Ortopedia, Hematólogo, Atención Temprana, etc.

**SEGUIMIENTO**

Tras establecer el Diagnóstico Clínico de Síndrome de Noonan se recomienda llevar a cabo:

- Examen físico y neurológico (No olvidar Columna Vertebral y Tórax)
- Percentiles de crecimiento según tablas específicas
- Estudio genético (cariotipo y estudio molecular del gen PTPN11 con secuenciación directa de al menos exones 3, 7, 8, 9 y 13)
- Evaluación Cardiológica (Ecocardiograma y ECG)
- Evaluación Oftalmológica
- Evaluación Auditiva
- Estudio de Coagulación
- Ecografía renal
- Evaluación desarrollo psicomotor
- Valoración de conducta alimentaria

**CONCLUSIONES**

El diagnóstico precoz del Síndrome de Noonan, va a permitir:

- 1) Planificar un seguimiento multidisciplinar
- 2) Anticipar la aparición de problemas médicos y patologías
- 3) Iniciar de forma precoz posibles tratamientos
- 4) Inclusión en programas de atención temprana que posibiliten una intervención lo antes posible.
- 5) Evaluar las capacidades individuales que permitan implementar intervenciones concretas (orientación psicoeducativa).

### 3

## La genética del Síndrome de Noonan

Dr. Domingo González-Lamuño Leguina



### Dr. Domingo González-Lamuño

Profesor titular de Pediatría-Médico adjunto. Universidad de Cantabria

Nefrología y Metabolismo.  
Servicio de Pediatría Hospital  
Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander



El Síndrome de Noonan es una “**enfermedad genética**”, es decir debida a una alteración en los genes, que causa un desarrollo anormal en muchas partes o sistemas del cuerpo, pudiendo además transmitirse de padres a hijos, es decir puede ser **hereditaria**.

El término “**síndrome**” hace referencia al grupo de signos, síntomas o características que identifican o se asocian con esta enfermedad o patología; “**Noonan**” es el apellido de uno de los médicos que inicialmente describió las características de este síndrome en 1963 (Jacqueline A. Noonan).

El patrón de herencia o transmisión es **autosómica dominante**, lo cual implica que el defecto en una de las copias de alguno de los genes relacionados con la enfermedad es suficiente para causar el trastorno. En caso de ser hereditario sólo es necesario que uno de los padres aporte el gen defectuoso para que el bebé tenga el síndrome, aunque es posible que muchos casos (la mayoría) no sean heredados, sino que se presentan por primera vez en una familia. Como todos los trastornos genéticos, la enfermedad está presente en el momento del nacimiento, con ciertas características físicas más o menos manifiestas.

#### ¿Por qué se produce el síndrome de Noonan?

El síndrome de Noonan se produce por defectos en varios genes con información para ciertas proteínas involucradas en el crecimiento y desarrollo celular. Cuando estas proteínas se vuelven hiperactivas como resultado de determinados cambios genéticos puede producirse un síndrome de Noonan

En el síndrome de Noonan se han identificado hasta la fecha al menos 7 genes diferentes que pueden estar defectuosos o mutados: *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS*, *BRAF*, *MAP2K1* Y *NRAS*. Estos genes tienen una importante función en la formación de proteínas fundamentales en el crecimiento y desarrollo de las células del cuerpo, es por esto que el síndrome de Noonan afecta diferentes partes del cuerpo.

### ¿Es siempre el síndrome de Noonan una condición hereditaria?

Se ha determinado que el síndrome de Noonan está causado por la mutación (alteración o cambio en la información) en al menos 7 diferentes genes. En cerca de un 50% de los casos de síndrome de Noonan se encuentran mutaciones en el gen *PTPN11*, en el 20% de los casos en *SOS1*, de un 10 al 15% en *RAF1*, en un 5% en *KRAS* y del 10 al 15% en alguno de los otros genes o no se encuentran mutaciones.

El síndrome de Noonan se puede heredar una forma autosómica dominante, es decir que el afectado sólo necesita recibir un gen anormal de uno de los padres para heredar la enfermedad. Para formar un nuevo ser se requieren 2 células, una proveniente del padre (espermatozoide) y otra proveniente de la madre (óvulo); cuando estas 2 células se unen (concepción), la nueva célula organiza y une los genes que vienen del padre y la madre formando pares de genes que tienen la misma función. Ahora, cada uno de los genes en el par tiene la misma función, pero cada gen tiene diferente forma de expresarse o dominar.

También se han encontrado casos en los cuales ninguno de los 2 padres tiene el gen defectuoso, pero el nuevo ser presenta el síndrome. A este tipo de mutación se le denomina de "novo" (nueva) y se considera que ocurre después de la concepción.

### ¿Cómo se diagnostica el síndrome de Noonan?

El diagnóstico del síndrome de Noonan se realiza basándose en las características físicas presentes al nacimiento, pero sobre todo tras un estrecho seguimiento de un bebé con un trastorno del desarrollo. Los estudios de determinados defectos que se presentan de forma característica en el síndrome de Noonan, en especial los relacionados con el corazón, la talla baja y la coagulación, pueden ser la pista que permite iniciar una investigación genética dirigida.

Si no se hace un estudio molecular dirigido o específico no es posible hacer un diagnóstico genético del Síndrome de Noonan. En esta enfermedad, aunque genética, el número de cromosomas (46) y su estructura son normales, así que para identificar el defecto genético es necesario realizar un examen de genética molecular, es decir identificar de forma específica el gen defectuoso. Cuando en una amniocentesis prenatal se realiza un estudio de cariotipo, o a nivel post-natal se hace un estudio genético no dirigido al diagnóstico de esta enfermedad (cariotipo, CGHarray, etc) no es posible llegar a un diagnóstico de Síndrome de

Noonan. Un estudio pormenorizado de cada uno de los genes (secuenciación directa, MLPA, NGS u otros estudios moleculares) permite identificar de forma específica las mutaciones en el afectado y en su caso en sus padres o hijos.

### **¿Están disponibles los exámenes genéticos para el síndrome de Noonan?**

Los exámenes moleculares para identificar el gen causante del síndrome de Noonan están disponibles en diferentes laboratorios especializados. Es recomendable tener la asesoría de un profesional en genética para determinar el plan y orden en que se solicitaran los análisis. Debe recordarse que hay al menos 7 genes diferentes causantes de este síndrome y cada gen requiere un análisis diferente. En ocasiones se hace un estudio sólo para PTPN11, en otras ocasiones un estudio secuencial basado en el fenotipo o características clínicas, y otras veces se hace simultáneamente un estudio de los 7 genes conocidos (panel genético a partir de sistemas de secuenciación masiva, NGS).

Son muchos los laboratorios especializados que realizan un análisis molecular de los genes implicados. Cada hospital o profesional recurre a un laboratorio u otro, habitualmente fuera del centro en el que se atiende al niño y se requieren permisos especiales de la gerencia que aprueba el gasto, y de los padres o tutores del paciente menor de edad (consentimiento informado para estudios genéticos).

### **¿Debe hacerse un estudio en los padres de un afectado?**

Aunque depende tanto de las características clínicas, como del gen afectado y del tipo de mutación, parece razonable realizar un estudio genético dirigido en los progenitores o hijos del afectado si lo desean. En los familiares de un afectado se estudia únicamente la mutación encontrada en el caso índice. Con este estudio es posible establecer con certeza si se trata de una mutación heredada o “de novo” para esa familia, y es sencillo realizar una adecuada asesoría genética familiar.

### **¿Cómo se identificaron los genes defectuosos causantes del Síndrome?**

En el año 1994, tras estudiarse tres generaciones de una misma familia holandesa diagnosticados clínicamente de Síndrome de Noonan, se localizó el cromosoma y el lugar (*locus*) en el que se encuentra la alteración de las personas con en esta enfermedad. El locus afectado con mayor frecuencia se encuentra en los humanos en el brazo corto (q) del cromosoma 12, ocupando en esta zona 12q la banda 2, y la sub banda 2. El defecto genético no es visible al microscopio, es decir que los cromosomas son normales en el cariotipo, pero en todos los casos se encuentra en la región 12q22. En el año 2001 se lograron identificar mutaciones en el gen de la proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor, 11 (*PTPN11*) que se encuentra en el locus 12q22.

### **¿Qué les pasa a las células de las personas con este gen mutado?**

Una vez se identificaron las mutaciones, la atención se centró rápidamente en establecer la correlación entre el aspecto (fenotipo) y las mutaciones (genotipo).

Los casos positivos para la mutación tienen una frecuencia de estenosis pulmonar mucho más elevada que los negativos, mientras que se han encontrado pocas mutaciones en los pacientes con cardiomiopatía. Sin embargo, las características faciales son similares, tanto en si la mutación está presente como si no. Las mutaciones en *PTPN11* suponen alrededor de la mitad de todos los casos de síndrome de Noonan. Recientemente se han encontrado mutaciones en el gen *KRAS* y después en otros genes relacionados con *MAP2K1* y *SOS1* en una pequeña proporción de casos con datos clínicos propios de este síndrome y negativos en los estudios moleculares para *PTPN11*. Todos estos genes codifican para proteínas que pertenecen a la misma vía denominada vía RAS-MAPK. La proteína producida por *PTPN11* es la SHP-2, y junto con la *SOS1* emite señales positivas para Ras-GTP, un efecto contracorriente. Las mutaciones en *KRAS* existentes en el síndrome de Noonan parecen producir proteínas K-ras con una respuesta defectuosa a las proteínas activadoras de la GTPasa (GAP). Estas proteínas GTPasa son proteínas de membrana intracelular que se unen al trinucleótido GTP (guanosina trifosfato) para activarse, generando GDP que inactiva a la proteína. Son factores intracelulares importantes para la transducción de señal y juegan un papel importante en diferenciación, desarrollo y proliferación celular, etc..

Hace ya muchos años que los clínicos especialistas en dismorfología se percataron que las características del síndrome de Noonan se superponen a la de trastornos más raros, como el síndrome cardio-fascio-cutáneo (CFC) y el síndrome de Costello. Hoy se sabe gracias a la genética que esas condiciones forman parte de un espectro de trastornos explicados por la existencia de mutaciones en diferentes componentes de la vía RAS-MAPK, y cada síndrome exhibe una considerable heterogeneidad genética. Muchas de las mutaciones son mutaciones denominadas "sin sentido", que anulan la producción de proteína y condicionan una ganancia de función para la célula que la tiene. Esto puede explicar el incremento de tumores sólidos en el síndrome de Costello, así como la proliferación celular en algunos tejidos que se verifica en el síndrome CFC (p.ej. la hiperqueratosis). El efecto es que la RAS se liga a GTP, lo que produce la activación de la vía (ganancia de función).

### ¿Cuál es el tratamiento del síndrome de Noonan?

Aun no existe un tratamiento específico para el síndrome de Noonan. El tratamiento se realiza de forma personalizada y acuerdo a la severidad de las anomalías que se presentan en cada paciente. No hay ninguna diferencia en tratamientos que otro tipo de pacientes puedan recibir, por ejemplo en el manejo médico y quirúrgico de defectos cardíacos, defectos de los huesos, defectos de los ojos o problemas de la sangre. Recientes estudios han mostrado buenos resultados con el uso de la hormona del crecimiento para incrementar la estatura.

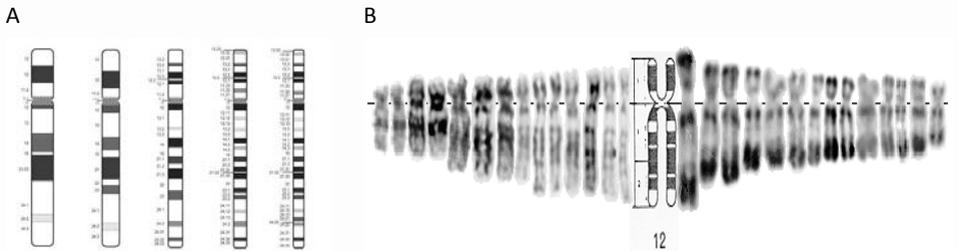
La decisión de qué tipo de tratamiento es el más adecuado a cada caso y se debe realizar entre usted y su médico o grupo de médicos, analizando los beneficios y

desventajas de cada una de las opciones. Recuerde que usted siempre tiene la opción y el derecho de obtener opiniones de más de un especialista.

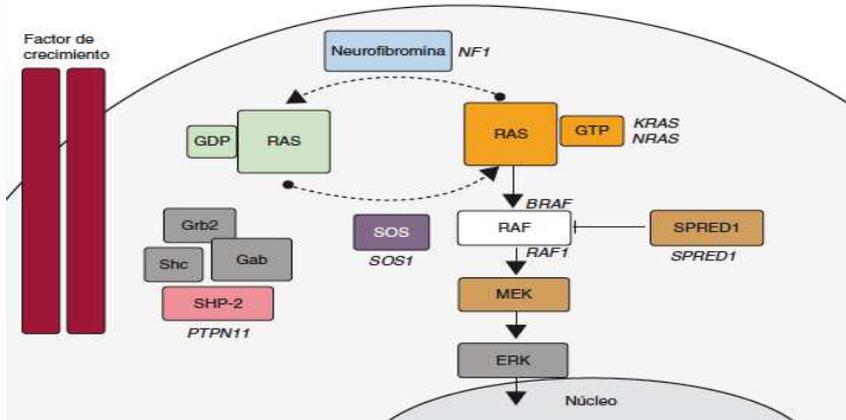
En un futuro podrán hacerse ensayos de terapia génica en función del gen afectado o el tipo de mutación que presente cada paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

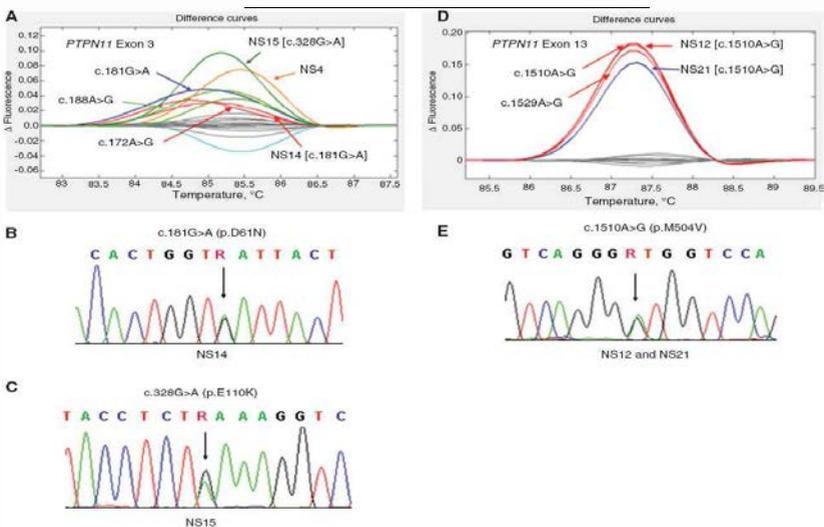
- Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, Lapunzina P, Ezquieta B. Síndrome LEOPARD: una variante del síndrome de Noonan con fuerte asociación a miocardiopatía hipertrófica *Revista Española de Cardiología*, Volume 66, Issue 5, Pages 350-356.
- GeneReviews web site  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&pa=arrtt=noonan>.
- National Organization for Rare Diseases web site.  
[http://www.rarediseases.org/search/rdbdetail\\_abstract.html?disname=Noonan%20Syndrome](http://www.rarediseases.org/search/rdbdetail_abstract.html?disname=Noonan%20Syndrome).
- Online Mendelian Inheritance in Man - OMIM.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=163950>.
- Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jan 14;2:4. PMID: 1722357



**Figura 1.-** Cromosoma 12. A. diagramas y diferentes bandeos.; B: Bando G (izda) y Bando R (dcha) - Claude Léonard, Jean-Loup Huret



**Figura 2.-** Cascada de señales intracelulares implicadas en el Síndrome de Noonan (cascada RAS-MAPK). La unión de un factor de crecimiento a un receptor de tirosinasa activa efectores intracelulares como SHP2, que a su vez reclutan intercambiadores de guaninas como SOS1, que promueven el intercambio GDP/GTP en las proteínas RAS, las cuales se activan por fosforilación. RAS-GTP activa consecuentemente las distintas isoformas de RAF (RAF1, BRAF), MEK (MEK1, MEK2) y, por último, ERK. Defectos en la regulación de cualquiera de estos genes pueden estar implicadas en el Síndrome de Noonan. (A. Carcavilla et al. *Rev Esp Cardiol.* 354 2013;66(5):350–356)



**Figura 3.-** Estudio molecular dirigido para el diagnóstico de Síndrome de Noonan (*high resolution melting* seguido de secuenciación directa mediante Sanger)

### 4

## Repercusiones cardiovasculares en el Síndrome de Noonan

Dra. Maite Viadero Ubierna



**Dra. Maite Viadero Ubierna**

Cardiología Infantil

Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario.  
Marqués de Valdecilla.  
Santander



### INTRODUCCIÓN:

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad multisistémica, de origen genético que aparece en 1/1000-2500 recién nacidos vivos. Sigue una herencia autosómico dominante, así pues, el riesgo de tener un descendiente afecto es del 50% si bien la expresividad clínica de la enfermedad no siempre es la misma. En la actualidad se conocen varios genes responsables de la enfermedad y que condicionan algunas diferencias en el fenotipo.

### AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR. GENERALIDADES:

La afectación cardiovascular en el SN es frecuente (50-80% de los casos). De hecho, se trata del segundo síndrome genético que más frecuentemente causa cardiopatía congénita. La más frecuente es la estenosis pulmonar –EP- (60%), seguida de la miocardiopatía hipertrófica –MCH- (20%) y de la comunicación interauricular –CIA- (10%). Otras patologías menos frecuentes, pero también descritas son: comunicación interventricular –CIV-, estenosis de ramas pulmonares, anomalías de la válvula mitral, coartación de aorta –CoAo-, estenosis aórtica –EAO-, anomalías coronarias, tetralogía de Fallot, canal AV...

Es importante subrayar que la ausencia de cardiopatía al nacimiento o al diagnóstico de la enfermedad no excluye que ésta pueda aparecer con el tiempo.

Ante un paciente con talla baja y rasgos peculiares, la presencia de estas cardiopatías puede ser el signo guía que nos haga sospechar un posible SN.

### EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA EN EL PACIENTE CON SÍNDROME DE NOONAN:

- ¿Cuándo debemos realizar estudio cardiológico a estos pacientes?

-Valoración Inicial: siempre que tengamos la sospecha o el diagnóstico confirmado de SN debemos remitir a estos pacientes a cardiología para su estudio detallado

-Seguimiento: la periodicidad de los controles vendrá determinada por el tipo de cardiopatía que tenga el paciente. El grado de afectación puede ser variable y evolutivo. A pesar de que el estudio inicial sea normal, es necesario realizar controles evolutivos cada 5 años (incluso más frecuente en niños pequeños)

- **¿Qué estudios debemos realizar?**

-Exploración física: haremos siempre una exploración física completa anotando: somatometría (peso, talla), frecuencia cardiaca, tensión arterial (medida en brazos y piernas) y saturación de oxígeno. Pondremos especial atención a la exploración cardiovascular: auscultación cardiaca (si es rítmica o arritmica, si hubiera soplos, etc), palpación de los pulsos periféricos (presencia y simetría de los mismos) o posibles signos de insuficiencia cardiaca.

-Exploraciones complementarias: en cada revisión realizaremos:

**1-Electrocardiograma –ECG-:** prueba que representa la actividad eléctrica del corazón. Detecta trastornos del ritmo cardiaco (arritmias) y nos puede ayudar en el diagnóstico de cardiopatías congénitas. Por otra parte, hasta el 60% de los pacientes con SN (más frecuente en adultos que en niños) presentan unas anomalías electrocardiográficas que son independientes de que tengan o no cardiopatía estructural. Estas son: desviación izquierda del eje cardiaco, ensanchamiento del QRS, predominio de ondas S en precordiales izquierdas y ondas Q anchas y profundas

**2-Ecocardiograma –ECCG-:** prueba no invasiva que, mediante el uso de ultrasonidos, nos describe con precisión la morfología y función cardiacas.

**3-Otras:** en la mayoría de los casos con las dos pruebas anteriores, de fácil acceso e incruentas, será suficiente para establecer un diagnóstico preciso. Sólo en contadas ocasiones, bien sea para completar el diagnóstico y/o para valorar mejor la severidad de una patología, podremos necesitar otras pruebas: resonancia nuclear magnética, tomografía axial computerizada, cateterismo cardiaco, monitorización domiciliaria (Holter), prueba de esfuerzo etc.

### **CARDIOPATÍAS MÁS FRECUENTES EN EL SÍNDROME DE NOONAN:**

#### **ESTENOSIS PULMONAR –EP-:**

- **Generalidades:**

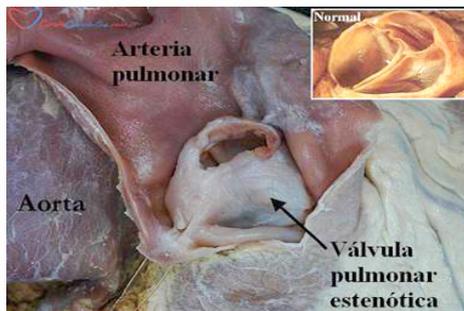
La EP consiste en el estrechamiento de la arteria pulmonar. Éste puede producirse a distintos niveles: valvular, supra valvular y subvalvular (más rara). La EP valvular es la cardiopatía más frecuente en el SN y aparece principalmente en pacientes con mutaciones en el gen PTPN11. Suele ser debida a anomalías en el

desarrollo de la válvula, que es displásica, con valvas gruesas de tejido mixomatoso (imagen 1). En la EP supra valvular la afectación suele deberse a que el tronco de la arteria pulmonar, una o las dos ramas pulmonares son más pequeños de lo normal

- **Manifestaciones clínicas:**

La clínica será variable en función del grado de severidad de la estenosis. Si la EP es leve no produce síntomas, pudiendo sospecharse por la presencia de un soplo cardíaco característico. Si es severa puede cursar con cianosis (coloración azulada de piel y mucosas por descenso de la saturación de oxígeno en la sangre), insuficiencia cardíaca, dolor torácico y fatiga.

Imagen 1: Válvula pulmonar displásica



- **Diagnóstico:**

La ECOCG suele ser diagnóstica, definiendo el lugar y severidad de la estrechez así como la repercusión que ésta pueda estar generando sobre el corazón (sobrecarga del ventrículo derecho)

- **Tratamiento:**

-¿Cuándo? el tratamiento sólo se realizará en caso de que la estenosis alcance el grado de severidad

-¿Cómo? en la EP valvular se podrá valorar un tratamiento percutáneo (cateterismo), dilatando la válvula mediante un “balón”. Cuanto más displásica sea la válvula, menos eficaz será esta modalidad de tratamiento. En el resto de localizaciones o cuando la valvulotomía percutánea no sea eficaz, será necesario recurrir a la cirugía. La morbimortalidad a corto plazo es menor con el cateterismo, sin embargo los resultados a largo plazo son similares en ambas técnicas

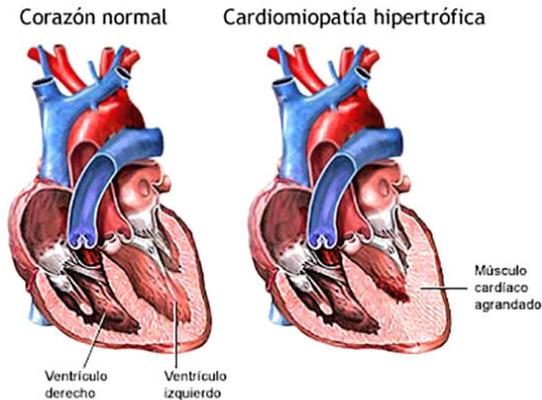
### **MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA–MCH-**

- **Generalidades:**

La MCH es una enfermedad del músculo cardíaco (miocardio) que produce un engrosamiento excesivo de éste (imagen 2). Puede afectar a uno (izquierdo) y/o a

los dos ventrículos. Aparece con mayor frecuencia en pacientes con mutaciones en el gen RAF1. Cuando analizamos al microscopio células de músculo cardíaco con MCH de pacientes con/sin MCH síndrome de Noonan, no encontramos diferencias. En el SN suelen tener afectación septal asimétrica o concéntrica pero no presentan hipertrofia de localización apical exclusiva. 1/3 de los casos tendrán obstrucción en la salida del VI –MCHO-. La edad de aparición de la enfermedad es variable, en ocasiones detectándose intraútero. La evolución de la enfermedad suele ser peor cuanto más precozmente se presente.

Imagen 2: Miocardio Normal vs MCH



- **Manifestaciones clínicas:**

Algunos pacientes están asintomáticos. Cuando hay manifestaciones clínicas, éstas pueden ser:

-Disnea: causada por la mala relajación del VI y el aumento de la presión pulmonar

-Dolor torácico: suele producirse durante el ejercicio y es consecuencia del mayor consumo de oxígeno que tiene el miocardio hipertrófico y/o a la deficiente relajación del VI

-Palpitaciones/arritmias: debidas a arritmias supraventriculares o ventriculares (mas graves)

-Síncopes: episodios de pérdida de conocimiento. Pueden ser debidos a bajo gasto cardíaco o a arritmias. Siempre son un signo de alarma y deben ser estudiados con detenimiento ya que pueden preceder a la muerte súbita

-Muerte súbita –MS-: se trata de la complicación mas temida y es casi siempre consecuencia de arritmias graves (fibrilación ventricular)

- **Diagnóstico:**

-ECG: suele presentar anomalías a consecuencia de la hipertrofia miocárdica (voltajes altos, ondas Q anómalas, trastornos de la conducción y/o repolarización...).

-ECOcg: es la prueba diagnóstica. Podremos medir el engrosamiento del músculo cardíaco, así como alteraciones de la contractilidad/relajación del mismo, la presencia o no de obstrucción subaórtica, de insuficiencia mitral etc

-Holter: la monitorización domiciliar se realizará periódicamente una vez diagnosticada la MCH, buscando posibles arritmias

-Ergometría: la prueba de esfuerzo es útil en la MCH para valorar la respuesta tensional, factor pronóstico de riesgo de muerte súbita

- **Tratamiento:**

-Médico: Se limitará la práctica deportiva de competición así como los esfuerzos moderados-severos. En caso de MCHO se pueden usar fármacos betabloqueantes o antagonistas del calcio

-Desfibrilador automático implantable (DAI): dispositivo similar a un marcapasos cuyo objetivo es detectar y tratar arritmias graves (fibrilación ventricular) para prevenir la muerte súbita. Se implantará en pacientes con factores de riesgo de MS o que hayan tenido o u un episodio de taquicardia ventricular o parada cardíaca reanimada

-Miectomía: la resección de parte del miocardio hipertrófico sólo está indicada en casos de MCHO severa, sintomática y que no responde al tratamiento médico

-Trasplante cardíaco: reservado a las fases finales de la enfermedad, cuando el tratamiento médico no sea capaz de controlar los síntomas

### COMUNICACIÓN INTERAURICULAR –CIA-:

- **Generalidades:**

La CIA consiste en la existencia anómala de un orificio en el tabique que separa las dos aurículas; habitualmente en la zona central del tabique (ostium secundum) (imagen 3). Aparece con más frecuencia en pacientes con mutaciones en PTPN11 y menos en pacientes con mutaciones en SOS1

Imagen 3: CIA

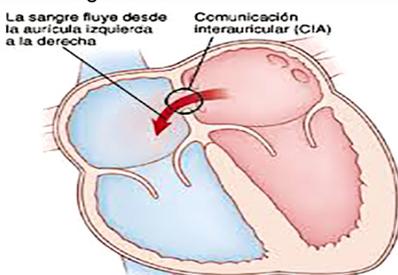


Imagen 4: Cierre de CIA por cateterismo



- **Manifestaciones clínicas:**

La clínica dependerá del tamaño del orificio y de la cantidad de sangre que pase de uno al otro lado del corazón (cortocircuito). Si el defecto es pequeño no producirá síntomas. Orificios medianos o grandes también suelen dar escasa sintomatología en la edad infantil, en todo caso pueden ocasionar una escasa ganancia ponderal y/o infecciones respiratorias de repetición. Es conveniente que el diagnóstico y el tratamiento de la CIA se hagan en la infancia, evitando así que en la edad adulta aparezcan complicaciones más graves: insuficiencia cardíaca, arritmias, embolismos, hipertensión pulmonar...

- **Diagnóstico:**

La ECOCG suele ser diagnóstica, definiendo la localización y tamaño del orificio, así como la sobrecarga del lado derecho del corazón y de los pulmones que esté provocando.

- **Tratamiento:**

¿Cuándo? como ya hemos adelantado, será necesario cerrar la comunicación siempre que el defecto provoque un cortocircuito significativo. En estos casos el cierre se indicará en la infancia (entre los 3-6 años de edad) una vez que hemos comprobado que el defecto no tiende a cerrarse de forma espontánea

-¿Cómo? si la localización del defecto (central), la presencia de unos buenos bordes adyacentes al mismo (amplios y consistentes) y la edad/peso del niño lo permiten, suele elegirse el tratamiento percutáneo (cateterismo), implantando un dispositivo que cierre el orificio. Si no se dan todas estas circunstancias se debe optar por el tratamiento quirúrgico. Los resultados en cuanto al cierre del defecto y mortalidad son similares en ambas técnicas (próximas a cero), mientras que las complicaciones, duración del procedimiento y estancia hospitalaria son mayores en el cierre quirúrgico

## **CONCLUSIONES:**

La existencia de una cardiopatía característica asociada a un fenotipo peculiar debe ponernos en alerta para el diagnóstico precoz de SN. Ante un diagnóstico de SN la evaluación cardiológica es obligada ya que muchos de ellos presentan cardiopatía. La ausencia de cardiopatía al diagnóstico no excluye que ésta pueda aparecer en la evolución, por lo que se realizarán controles periódicos. La ecocardiografía es la técnica diagnóstica de elección.

**5****Aspectos endocrinológicos en el Síndrome de Noonan.**

Dra. María Laura Bertholt

**Dra. María Laura Bertholt**

Endocrinología Infantil

Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario.  
Marqués de Valdecilla.  
Santander**CRECIMIENTO**

Es quizás el problema endocrinológico más significativo, ya que entre un 50 y un 70% de los niños con SN presentarán talla baja.<sup>i,ii</sup> Sin embargo es importante recordar que aunque es un criterio mayor de diagnóstico, no todos estos niños presentarán problemas de crecimiento. Se han publicado curvas de crecimiento específicas para SN.<sup>iii, iv</sup> En Europa, la talla adulta en mujeres es de aproximadamente 153cm y en hombres 162,5 a 169,8 cm.<sup>iii</sup>

Al nacer, peso y longitud suelen ser normales, pero el crecimiento se ve alterado en etapas posteriores. Durante los primeros meses de vida los problemas de alimentación (succión-deglución) influyen negativamente en el crecimiento, haciendo que hasta un 40% presenten fallo de medro. Es por ello que un tratamiento correcto de dichos problemas, presentes en aproximadamente el 77% de los niños, resulta fundamental. Esta situación usualmente se resuelve hacia los 18 meses.<sup>v</sup> Es indispensable realizar un correcto manejo de la nutrición, sobre todo en los primeros años de vida, debemos recordar que "quien no come, no crece". Posteriormente y hasta la pubertad, suelen crecer en percentiles bajos de la normalidad, presentando a partir de los 4 años, un retraso en la maduración ósea. Por lo mismo, es importante tener en cuenta que siguen creciendo durante muchos años, y algunos, en especial varones, podrían no alcanzar la talla adulta hasta los 19-20 años.<sup>vi</sup> La alteración en la talla suele acentuarse en la pubertad, donde el estirón puberal generalmente es escaso.<sup>iii</sup>

Todo lo descrito anteriormente justifica que el crecimiento debe ser evaluado cuidadosamente. Se recomienda valorar peso y talla al menos 3 veces al año durante los primeros 3 años, y anualmente con posterioridad. Ante la existencia de problemas de crecimiento (por ejemplo talla por debajo del percentil 3), y en ausencia de otra enfermedad que lo justifique, se debe valorar peso y

talla más frecuentemente, optimizar la nutrición y evaluar la necesidad de remitir al endocrinólogo pediatra.<sup>vii</sup>

En los últimos años, varios estudios han descrito buenos resultados en el tratamiento con hormona de crecimiento, sin efectos adversos importantes.<sup>viii,ix,x</sup> Es por ello que la *Food and Drug Administration* ha aceptado el tratamiento de pacientes con SN en Estados Unidos. En Europa sin embargo, el SN no es una indicación aprobada y la Agencia Europea del Medicamento continúa a la espera de más datos de seguridad y eficacia. En España podría valorarse iniciar tratamiento en el caso de diagnosticarse un déficit de hormona de crecimiento, y analizando coste / beneficio.

### **PUBERTAD**

El inicio de la pubertad se encuentra típicamente retrasado. Sin embargo esta característica tampoco es universal. La pubertad suele comenzar sobre los 13 a 14 años en niñas y 13,5 a 14,5 años en varones. Aunque su inicio sea tardío puede progresar rápidamente (menos de dos años). Ocasionalmente estos niños pueden requerir su inducción mediante medicamentos (estrógenos en mujeres y testosterona en varones). Es por ello que los varones que a los 14 años no hayan iniciado el crecimiento testicular y las niñas que a los 13 años no hayan iniciado el desarrollo mamario deben ser remitidos al endocrinólogo pediatra.<sup>vii</sup>

### **CRIPTORQUIDIA Y FERTILIDAD**

Hasta un 80% de los varones presenta criptorquidia. La misma consiste en que el testículo correctamente formado, no desciende a la bolsa escrotal, perjudicando así su correcto funcionamiento. Puede afectar a un testículo o a ambos. Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan la resolución quirúrgica del problema (Orquidopexia) al año de vida en caso de que los testículos no han descendido espontáneamente.<sup>vii</sup>

Los varones con SN presentan una disfunción testicular que puede perjudicar la fertilidad en los mismos. Aunque históricamente se había pensado que la causa de este problema era exclusivamente la presencia de criptorquidia, estudios recientes han sugerido una alteración funcional diferente.

La fertilidad en mujeres con SN es normal.

En este punto no debemos olvidar la necesidad de realizar un correcto consejo genético. Es importante que los padres conozcan la posibilidad o no de heredar la enfermedad a futuros hijos. Llegada la pubertad tardía debemos explicar también las posibilidades de herencia a los propios pacientes.

## FUNCION TIROIDEA

Los pacientes con SN pueden presentar frecuentemente anticuerpos contra el tiroides. Sin embargo no parece existir mayor incidencia de hipotiroidismo en el SN comparado con la población general.<sup>xi, xii</sup>

No obstante, es importante vigilar la aparición de síntomas de hipotiroidismo (fatiga, estreñimiento, aumento del tamaño de la glándula tiroidea (bocio)). Ante los mismos, se debe realizar una analítica que incluya hormonas tiroideas y anticuerpos.

- 1 Sharland M, Burch M, McKenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67(2):178–183
- 1 Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet.* 1985;21(3):493–506
- 1 Ranke MB, Heidemann P, Kunpfer C, EndersH, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988; 148(3):220–227
- 1 Witt DR, Kenna BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet.* 1986;30(3):150–153
- 1 Shah N, Rodriguez M, Lovis DS, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dismotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81:28-31.
- 1 Carcavilla Urquí A, López Siguero JP, Ezquieta Zubicaray B. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 5(1): 12-28.
- 1 Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* 2010;126(4):746-59.
- 1 Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, et al. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J.* 2004;51(1):61– 68
- 1 Noordam C, van der Burg I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54(1):53–59
- 1 Kirk JMW, Betts PR, Butler GE, et al; UK KIGS Executive Group on Behalf of the Participating Centres. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child.* 2001;84(5): 440–443
- 1 Sharland M, Burch M, McKenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67(2):178–183
- 1 Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145C(3): 274 –279

### 6

## Alteraciones oftalmológicas en el Síndrome de Noonan

Dr. Ernesto Romera Redondo



### Dr. Ernesto Romera Redondo

Jefe de Servicio Oftalmología

Hospital Sierrallana.  
Torrelavega

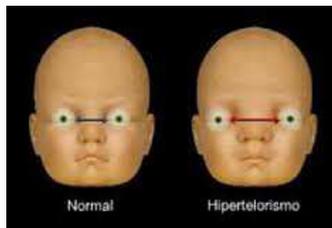


Las alteraciones oftalmológicas en el Síndrome de Noonan, más definitorias y que permiten el diagnóstico son:

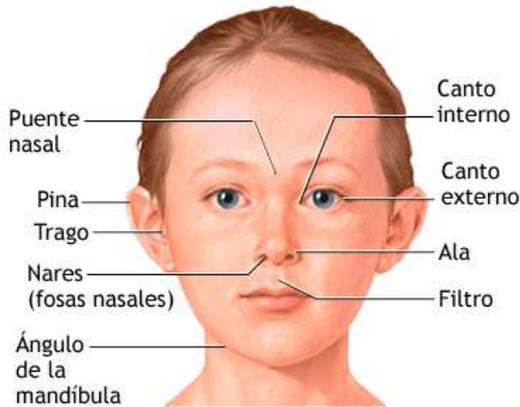
1. **Del macizo facial:** hipertelorismo, hendiduras palpebrales, epicanto, ptosis,...
2. **Oftalmológicas:** estrabismo, queratocono,...
3. **Defectos refractivos:** Miopía, Hipermetropía, Astigmatismo,...

#### 1. Macizo Facial:

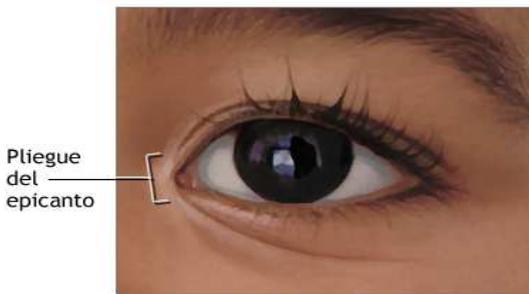
- **Hipertelorismo:** es la separación de las órbitas, se mide mediante la distancia interpupilar y los valores normales son hasta los 2 años 5cm, de 2 a 14 años 6,3 cm, hay muchísimos grados, en el caso de que afectase la función visual se puede recurrir a la cirugía facial para su corrección.



- **Hendidura palpebral:** es una línea que une el canto interno con el canto externo del ojo que normalmente sería horizontal, hay dos tipos de presentación la mongoloide el ojo tiene línea horizontal desviada hacia arriba y la anti mongoloide el ojo tiene línea horizontal desviada hacia abajo. En el síndrome de Noonan la Hendidura palpebral es una hendidura anti mongoloide.



- **Epicanto:** es un pliegue en la piel que en principio no molesta ni interfiere con la visión para nada y va disminuyendo con el crecimiento, puede simular un pseudostrabismo. En casos muy extremos se puede corregir con una plastia ocular palpebral.



- **Ptois:** es una malformación normalmente causada por la debilidad en el músculo elevador del párpado, que no permite elevar el párpado superior y puede causar problemas. En el caso de que la caída del párpado cubra el área pupilar podría causar problemas de visión, y alteraciones en los músculos del cuello, al tener que elevar el mentón para dejar su área pupilar libre, por lo que en estos casos es recomendable la intervención quirúrgica para elevar el párpado y evitar una posible pérdida de visión y problemas musculoesqueléticos.

### 2. Oftalmológicas:

- **Estrabismo:** Hay que descartar los **PSEUDOESTRABISMOS**  
Pseudoesotropía.- En los casos de epicanto

Pseudoexotropía.- En los casos de hipertelorismo

No requieren tratamiento

Cuando el estrabismo es verdadero el tratamiento se debe iniciar tempranamente para intentar conseguir la mejor función visual posible.

- **Queratocono:** El queratocono es una distrofia corneal caracterizada por un abombamiento de la cornea con adelgazamiento de la misma, condiciona un astigmatismo irregular y en casos extremos opacidades y edema en la cornea tiene forma cónica por eso se llama queratocono de la cornea, y dificulta mucho la visión, hay varias formas para tratarlo, en general habría que esperar mientras la visión sea razonable habría que esperar a que terminase de crecer para proceder a un tratamiento, el tratamiento último de estos sería un trasplante de cornea pero intermedias se pueden realizar otro tipo de tratamientos menos radicales que si no funcionan pues llevan al trasplante de cornea y luego tenemos los

### 3. Defectos refractivos:

**Miopía:** Un ojo es miope cuando el largo del ojo es desproporcionado con respecto a la curvatura de la córnea, o viceversa. Los rayos que entran al ojo, forman su imagen delante de la retina y por lo tanto, la imagen se presenta borrosa. A los miopes se los conoce vulgarmente como cortos de vista, y esto quiere decir que ven mal los objetos lejanos y bien los cercanos, pues su punto de enfoque es mucho más "corto" o cercano que el de una persona de visión normal. Existen diferentes grados de miopía. Cuanto más miope es un paciente, más borrosa será la imagen de los objetos distantes y más gruesos serán también los lentes (es decir más dioptrías negativas tendrá su receta). Sin embargo, la mayoría de los miopes (alrededor del 80%) tienen menos de 6 dioptrías de miopía. La tabla siguiente muestra una categorización simple de los grados de miopía:

**Miopía leve:** menos de 3 dioptrías

**Miopía moderada:** entre 3 y 6 dioptrías

**Miopía extrema:** más de 9, puede llegar hasta 30 o más dioptrías

**Hipermetropía:** Un ojo es hipermetrope cuando resulta demasiado corto para la curvatura de la córnea, o cuando la córnea es demasiado plana o "chata" para un determinado largo del globo ocular. En estos pacientes los rayos de luz se enfocan detrás de la retina, pues el ojo no tiene el poder suficiente de modificar la dirección de los mismos y, como consecuencia, la imagen es borrosa.

Es importante recalcar que una persona hipermetrope puede, sin embargo, enfocar la imagen sobre la retina gracias a un músculo intraocular, el músculo ciliar. Este músculo permite modificar la curvatura del cristalino, compensando así la incapacidad del ojo hipermetrope para modificar correctamente el trayecto de los rayos de luz y enfocarlos sobre la retina.

Con el paso del tiempo, la posibilidad de enfoque merced a este músculo se va perdiendo paulatinamente. Los jóvenes con severa hipermetropía van perdiendo la visión clara de cerca, aunque mantienen buen enfoque de los objetos lejanos, gracias al poder de acomodación que tiene el músculo ciliar.

**Astigmatismo:** Gran parte de los pacientes con miopía o hipermetropía tienen algún grado de astigmatismo. Imaginemos la córnea como la mitad de un globo terráqueo. Si los "meridianos" de ese globo terráqueo no son iguales a los "paralelos", la esfera se deforma. Precisamente, el astigmatismo es un vicio de refracción, en el cual los "meridianos" (eje vertical) y los "paralelos" (eje horizontal) de la córnea, no son iguales. Es decir, la córnea es más curva en un sentido que en el otro. Como consecuencia de la alteración de uno o ambos ejes de la cornea, se producen imágenes borrosas debido al enfoque de la imagen delante, o detrás de la retina (según el tipo de deformación).

Los pacientes con astigmatismo experimentan distorsión de las imágenes y visión borrosa. Más aún, los pacientes con alto grado de astigmatismo tienen visión borrosa no solamente a la distancia, como en la miopía, sino también en la visión cercana.

Aproximadamente 80-85% de los miopes o hipermetros tienen astigmatismo, pero la mayoría presentan astigmatismos leves. La tabla siguiente muestra cómo se distinguen los astigmatismos en la población:

**Astigmatismo leve:** menos de 1 dioptría.

**Astigmatismo moderado:** entre 1 y 2 dioptrías.

**Astigmatismo severo:** entre 2 y 3 dioptrías.

**Astigmatismo extremo:** más de 3 dioptrías.

<p><b>Visión Normal</b></p> <p>Las imágenes se enfocan directamente en la retina.</p>		<p>Los objetos tanto cercanos como a distancia se ven claramente.</p>	
<p><b>Miopía</b></p> <p>Las imágenes se enfocan enfrente de la retina.</p>		<p>Los objetos cercanos se ven claros pero los objetos a distancia aparecen borrosos. La miopía es causada por una elevación corneal o un ojo más grande.</p>	
<p><b>Hipermetropía</b></p> <p>Las imágenes se enfocan atrás de la retina.</p>		<p>Los objetos tanto cercanos como lejanos se ven borrosos. La Hipermetropía es causada por una córnea aplastada o un ojo corto.</p>	
<p><b>Astigmatismo</b></p> <p>Las imágenes se enfocan en puntos diferentes.</p>		<p>Los objetos a cualquier distancia se ven distorsionados o borrosos. El Astigmatismo es causado por una córnea cuya curvatura es irregular.</p>	

Los defectos refractivos se tratan con gafas o lentillas en un principio, y en la edad adulta se puede recurrir a la cirugía.

Revisiones oftalmológicas recomendadas en niños:

### Al nacimiento

Descartar anomalías congénitas: Glaucoma congénito, catarata congénita, malformaciones, tumores, estrabismo congénito, ptosis congénita.

### A los 3-4 años

- Primera exploración ocular completa
- Agudeza visual (ojo vago)
- Motilidad ocular (estrabismo)
- Graduación con gotas
- Fondo de ojo

### De los 3 a los 10 años

Revisión anual.

### De los 10 a los 16 años

Cada dos años.

7

## La atención temprana en el Síndrome de Noonan

Dra. Adelaida Echevarría Sáinz

**D<sup>a</sup>. Adelaida Echevarría Sáinz**

Psicóloga. Cordinadora de los equipos de Atención Temprana

Servicio Cántabro de Salud.



“ La Atención Temprana es el conjunto de actuaciones, dirigidas a la población infantil de 0-6 años, con la finalidad de prevenir y detectar de forma precoz la aparición de cualquier alteración en el desarrollo, realizando en aquellos casos que lo precisen una intervención integral”

Esta intervención integral está dirigida al niño/a, a su familia y a su entorno, desarrolladas desde la acción coordinada de un equipo interdisciplinar/transdisciplinar formado por profesionales de diferentes disciplinas: Psicólogo/a, Técnicos en estimulación, Logopedas y Fisioterapeutas, con la finalidad de dar una respuesta a las necesidades transitorias o permanentes del niño/a.

Pero así como existe consenso sobre el marco conceptual sobre la praxis y objetivos de la Atención Temprana, existe una gran diferencia de unas comunidades a otras desde el punto de vista organizativo.

En la actualidad se presentan gran variedad de situaciones respecto de la Atención Temprana en todo el territorio del Estado.

Mientras unas comunidades tienen una red de centros consolidada, otras todavía poseen una infraestructura mínima.

Mientras en unas comunidades tienen un modelo público, otras cuentan con un modelo mixto (público y conciertos/convenios/subvenciones con asociaciones de profesionales y afectados)

En definitiva cada comunidad autónoma afronta de manera diferente y cómo puede el abordaje de las necesidades de esta población.

**En Cantabria, se considera la AT como un derecho básico, afianzado y generalizado a toda la Comunidad, considerando a la población infantil con**

**alteraciones en su desarrollo o riesgo de presentarlo, como usuario de recursos socio sanitarios públicos, dentro de los servicios sanitarios de Atención Primaria de Salud.**

La posibilidad de realizar una intervención integral, está determinada por una detección y diagnóstico precoz desde los profesionales de la Atención Especializada de Salud.

Detectar para actuar y planificar los tratamientos oportunos para fomentar y potenciar el desarrollo psicomotor del niño/a.

Una intervención precoz óptima e individualizada conduce a una mejoría en el funcionamiento en todas las áreas de desarrollo del niño/a con Sd. Noonan, aspectos resaltados por los estudios de Neuroplasticidad y basados en el Modelo transaccional de Sameroff y el Modelo Ecológico Sistémico de Bronfenbrenner .

Todas las intervenciones están centradas en la familia, la familia como el entorno de desarrollo por definición.

Los objetivos prioritarios de los programas de Atención Temprana para los niños/as con Sd. de Noonan son:

Prevención: ayudando a comprender la conducta del niño/a, para proporcionar un estilo interactivo que consolide un funcionamiento más adaptativo y evite la fijación de otras conductas que distorsionen este funcionamiento.

Potenciar el desarrollo del niño/a: para que alcance la máxima funcionalidad posible en todas las áreas y aspectos del desarrollo.

Dando especial importancia tanto a los puntos débiles de su desarrollo como a sus puntos fuertes.

Especial atención a las habilidades motoras y también a las estructuras orofaciales relacionadas con la alimentación, una cuestión tan importante y tan frecuentemente asociada al Sd. de Noonan, poniendo en marcha desde el principio del diagnóstico la **Terapia orofacial – Miofuncional**:

- Desensibilización oro-facial especialmente en zona intra-oral
- Favorecer el equilibrio y control de estructuras oro-faciales : movilidad/tono
- Favorecer la coordinación de las funciones oro-faciales: succión - masticación- respiración-deglución

Adaptación al entorno: proporcionar las pautas adecuadas en el entorno de desarrollo tanto familiar, social y educativo que favorezca la adquisición de conductas de adaptación y participación en sus diferentes entornos.

Preparar para la escolaridad porque el siguiente entorno natural de desarrollo del niño/a es la escuela, porque todos los aprendizajes conseguidos en esta etapa es la “maleta” con la que acudirá a este nuevo entorno.

Quiero resaltar la importancia de que el “Sd de Noonan” no define al niño/a, el niño/a con Sd. de Noonan puede presentar un conjunto de necesidades médicas/psicológicas, pero nunca es la característica que lo define, se define como un niño/a en el que debemos poner una atención especial en su desarrollo, tanto físico como psicológico, y por ello unos recursos añadidos garantizándole igualdad de oportunidades, que le proporcione una participación plena, una inclusión familiar, social, escolar, en definitiva Calidad de Vida.

## 8

### Investigación y líneas futuras de investigación en el Síndrome de Noonan



**Dr. Domingo González-Lamuño**

Profesor titular de Pediatría-Médico adjunto. Universidad de Cantabria

Nefrología y Metabolismo.  
Servicio de Pediatría Hospital  
Universitario Marqués de  
Valdecilla. Santander



Los niños afectados por los síndromes de Noonan, Costello y cardio-cutáneo-facial, presentan, entre otros aspectos, retraso de crecimiento, alteraciones cardiovasculares, fenotipo facial característico, y déficit cognitivo variable. Además, podría existir un mayor riesgo de padecer otras patologías, entre las que podría encontrarse el desarrollo de tumores. Sin embargo, el grado de afectación de los pacientes es muy variado, incluso en pacientes portadores de las mismas

alteraciones genéticas. Las líneas de investigación clínica se dirigen principalmente a investigar los efectos de la hormona de crecimiento y sus análogos en niños con estos síndromes, aunque otras líneas o estrategias de investigación pueden abrirse en los próximos años, especialmente aquellas que están relacionadas con los mecanismos moleculares de estos trastornos.

En los últimos años, han sido descritas mutaciones activacionales de H-Ras, K-Ras, B-Raf y MEK 1 y 2, en línea germinal en pacientes con Síndrome de Noonan y otros trastornos relacionados, agrupados dentro de las denominadas RASopatías (LEOPARD, Noonan, Costello, síndrome Cardio-facio-cutáneo o Neurofibromatosis 1). Mutaciones en genes de esta ruta, especialmente PTPN11, SOS condicionan las alteraciones de esta ruta de señalización mediada por las MAP kinasas, ERK1 y 2, que desempeña un papel esencial en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en condiciones fisiológicas. Los fallos acaecidos en la regulación de dicha ruta, contribuyen significativamente a la transformación celular y están involucrados en una serie de desordenes del desarrollo, que comprenden estos síndromes, así como en la progresión tumoral. El hecho de que estos síndromes, se asocien con una mayor incidencia de tumores de distinto tipo, evidencian el potencial terapéutico que el bloqueo de la señalización a través de la ruta Ras-ERK puede suponer tanto en el tratamiento del cáncer como en el de estos desordenes del desarrollo.

Debido a su implicación en los mecanismos de proliferación celular determinantes del cáncer, durante las últimas décadas esta ruta relacionada con Ras y MAP kinasas ha sido el sujeto de intensas investigaciones, con el propósito de identificar componentes susceptibles de ser utilizados como dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer. Aunque en muchos casos los resultados no han sido los esperados, algunas de estas iniciativas han producido compuestos que han logrado progresar a través de las distintas fases preclínicas y clínicas, para incorporarse al arsenal del que actualmente disponemos para combatir el cáncer. Algunas de estas estrategias ha sido aplicada en al tratamiento de las RASopatías con la idea de que puede intervenir sobre la vía de señalización disregulada, mejorando aspectos críticos del desarrollo en al niño con diagnóstico de alguno de estos síndromes. Además, los niños con síndromes de Noonan, LEOPARD y Costello pueden presentar discapacidad intelectual cuya causa no está clara, aunque se postula que el Ras y sus cascadas influyen en la actividad sináptica con los neurotransmisores GABA y Glutamato.

### **Modelos Animales**

Muchos de los estudios que se están desarrollando en la actualidad se centran en entender el efecto de diferentes alteraciones genéticas en el desarrollo de estos síndromes. Para ello se han generado modelos de ratón genéticamente modificados, que desarrollan las mismas alteraciones descritas en los pacientes con estos síndromes. Estos ratones, aparte de ayudar a entender la biología de

estos síndromes, ayudarán a estudiar el riesgo a desarrollar tumores en estos pacientes, así como a ensayar diferentes estrategias terapéuticas o preventivas. En este sentido, se ha descubierto que es posible impedir el desarrollo de gran parte de las alteraciones del síndrome Noonan mediante inhibición farmacológica de la vía de señalización durante el desarrollo embrionario.

### **Inactivación de Ras-MAPK**

Como hemos adelantado, una de las expectativas futuras en lo referente al tratamiento del Síndrome de Noonan y, en general de las patologías derivadas de la hiperactivación de la vía Ras-MAPK, es la posibilidad de mejorar, al menos, algunas de las manifestaciones clínicas, mediante el empleo de tratamientos capaces de inhibir o modular dicha vía.

Después de la traducción, Ras pasa por cuatro etapas de modificación: isoprenilación, proteólisis, metilación y palmitoylation. Isoprenilación implica la enzima farnesiltransferasa la transferencia de un grupo farnesilo desde pirofosfato de farnesilo a la proteína pre-Ras. También, una enzima relacionada con geranyl que tiene la capacidad de transferir un grupo geranilo a K y N-Ras. Farnesil, es necesario para adjuntar Ras en la membrana celular. Sin unión a la membrana celular, Ras no es capaz de transferir señales desde receptores de membrana. La inhibición del primer paso, la farnesilación, es suficiente para impedir todos los procesos subsiguientes, por lo cual los inhibidores de la farnesiltransferasa, una clase de fármacos experimentales de cáncer, pueden prevenir el sobrefuncionamiento de la Ras. Esta es la base para los inhibidores de la farnesil transferasa (FTIs) como el Tipifarnib (Zanestra) y Lonafarnib (Sarasar) que funcionaron en modelos preclínicos, y fracasaron en los ensayos clínicos. Otras sustancias antioncogénicas como sorafenib y lorafenib han sido utilizadas en ensayos clínicos controlados en sujetos con Síndrome de Noonan, pero sus efectos secundarios las hacen inaceptables a largo plazo.

Otras terapias dirigidas al Ras se basan en inhibir sus efectores, incluyendo además de los inhibidores de la Farnesil transferasa, oligonucleótidos antisentido HRAS mRNA y c-RAF1 mRNA, inhibidores de kinasa anti MEK, RAF, EGFR y anticuerpos anti EGFR.

Hoy en día, la cantidad de datos que resaltan el papel capital que la ruta Ras-ERK desempeña en la carcinogénesis es, simplemente, abrumadora. Todas estas evidencias ponen de manifiesto, y avalan a la vez, la importancia que los inhibidores de esta ruta van, lenta pero inexorablemente, adquiriendo dentro del arsenal de antitumorales de los que disponemos para hacer frente a los distintos tipos de cánceres. Estas terapias podrán ser ensayadas en pacientes con Síndrome de Noonan para minimizar los efectos post-natales de la sobreactivación de Ras, esos sí siendo conscientes de que no podrán modificarse los aspectos alterados durante las primeras etapas del desarrollo.

### **Estatinas**

Otro tipo de sustancias con efecto inhibitor de la activación de Ras son las estatinas, unas drogas con las que se dispone de amplia experiencia, merced a su utilización habitual en el tratamiento de las hipercolesterolemias (inhibición de HMG-CoA reductasa).

La Hidroxi-Metil-Glutaril-Coenzima-A (HMG-CoA) se forma a partir de 3 moléculas de acetil-CoA del citoplasma celular, y se reduce a Mevalonato gracias a la enzima HMG-CoA reductasa. El mevalonato es el precursor clave de la vía metabólica cuyos productos finales son el colesterol, dolicol, ubiquinona e isoprenoides. La HMG-CoA reductasa es una de las enzimas más regulables y determinantes de la velocidad de la biosíntesis de la vía del mevalonato, ubicada en el retículo endoplásmico. Las estatinas son inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa que bloquean o disminuyen la velocidad de la vía del mevalonato y sus productos finales. Existen evidencias experimentales que sugieren que los productos finales de la vía del mevalonato están involucrados en la regulación de la proliferación celular, apoptosis celular y la diferenciación de la eritropoyesis.

Las estatinas al inhibir la enzima HMG-CoA reductasa bloquean la vía del mevalonato y de este modo evitan la isoprenilación de las proteínas Rho y Ras. La proteína Rho se isoprenila con el geranylgeranilo y la proteína Ras con el farnesilo.

Algunos estudios en modelos animales de NF1 han demostrado efectos beneficiosos de una de estas estatinas, en concreto la lovastatina, sobre la capacidad de aprendizaje. Aunque prometedora la posible utilización de estos fármacos en el tratamiento de estas enfermedades continua siendo una expectativa lejana.

### **Ensayos clínicos**

1.- Seguridad, Tolerancia, Farmacocinética y Farmacodinámica de la molécula MEK162 en la pacientes con Síndrome de Noonan y Miocardiopatía Hipertrófica.

Iniciado en enero de 2012, no finalizado. El estudio promovido desde el Reino Unido se encuentra activo en fase reclutamiento

El objetivo de esta estudio es determinar si la molécula MEK162 antagoniza la activación de la ruta MEK en pacientes portadores de mutaciones en proteínas de la ruta Ras-Raf-Mek-Erk que condicionan una activación de MEK. Se investiga si el tratamiento durante 6 meses se asocia a una regresión de la miocardiopatía hipertrófica en pacientes con síndrome de Noonan. Este tratamiento pudiera resultar en un beneficio a largo plazo, al menos desde el punto de vista cardiovascular.

Este estudio puede objetivar si el tratamiento es seguro, permitirá conocer aspectos de la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco MEK162 en personas con síndrome de Noonan y si tiene efectos beneficiosos objetivables, en este caso sobre el grado de miocardiopatía hipertrófica presente en estos pacientes.

2.- En todo el mundo están aprobados estudios observacionales prospectivos relacionados con la administración de hormona de crecimiento (Nosrditropin R, Maxomat R), IGF-1 (insulin-like growth factor) e IGFB3 (insulin-like growth factor binding protein-3). Estos estudios observacionales se han iniciado en el año 2005 y se mantienen abiertos de forma continua.

## 9

### RESUMEN

#### Breve historia sobre el Síndrome de Noonan

El síndrome de Noonan fue descrito en 1963 por Noonan y Ehmke en pacientes con estenosis valvular pulmonar, asociada a baja estatura, hipertelorismo y retraso mental moderado, entre otras alteraciones. La virtud de Jacqueline Noonan, cardióloga pediátrica, fue que además de indicar los signos clínicos mayores, observó que la cardiopatía más frecuente era la estenosis pulmonar, lo que diferenciaba esta enfermedad del Síndrome de Turner. En 2013, hemos celebrado el 50 aniversario de su descripción y el Año Español de las Enfermedades Raras.

A lo largo de la Historia del Arte son numerosas las muestras en retablos, (Niño Jesús, Retablo de Aquisgrán), frescos, cuadros, y otr@s, de niñ@s que pudieran estar afectad@s por el Síndrome de Noonan. Francisco de Goya y Lucientes pintó, "Los pobres en la fuente" entre 1786 y 1788 para la Real Fábrica de Tapices, Museo del Prado. 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: las hendiduras palpebrales son llamativamente "antimongoloides", el párpado superior cubre el ojo más de lo normal, la conformación del macizo cráneo-facial es triangular, parece tener hipoplasia malar, la punta de la nariz es ancha, el cuello pudiera ser corto -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, que para aquellos años podía medir unos 160 cm., y así, su talla sería de unos 100 cm (que podía ser la de un niño español de entonces de unos 5 años), pero al desconocer su edad real, no podemos más que elucubrar que acaso era hipocrecido.

**Niño Jesús del retablo de Aquisgrán**



### Francisco de Goya y Lucientes , “Los pobres en la fuente”



## A ¿Qué es el Síndrome de Noonan?

Es un Síndrome, Enfermedad genética y Enfermedad Rara perteneciente a las Rasopatías, que produce desarrollo anormal de múltiples partes del cuerpo. Se caracteriza por una serie de síntomas y características físicas que pueden variar ampliamente en rango y severidad según los casos. Aparece en 1/1000-2500 recién nacidas vivas.

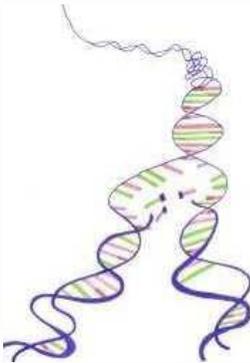
En la mayoría de los casos se transmite como un rasgo genético autosómico dominante, pero puede haber casos esporádicos.

## B ¿Qué es un Síndrome?

**Síndrome** significa, “ir juntos” por lo que se define como un Conjunto de síntomas que caracterizan una enfermedad.

Grupo de síntomas y signos que revelan la alteración de una función somática, relacionados unos con otros por medio de alguna peculiaridad anatómica, fisiológica o bioquímica del organismo. Implica una hipótesis sobre el trastorno funcional de un órgano, un sistema orgánico o un tejido.

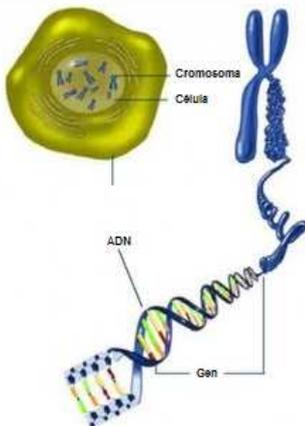
## C ¿Qué es una enfermedad genética?



Las **enfermedades genéticas** son aquellas que están causadas por cambios en el material genético (ADN). Una persona está sana cuando todas sus células desempeñan correctamente sus funciones. Para ello, es necesario que las proteínas de cada célula actúen de manera adecuada. Cuando se produce una mutación en un gen, se produce un cambio en el modo de acción de una de esas proteínas, lo cual puede dar lugar a una enfermedad genética.

Algunos casos de enfermedades genéticas se heredan en las familias durante varias generaciones, lo cual se puede detectar cuando un médico experto en genética examina los antecedentes familiares. Sin embargo, otros casos se dan de forma súbita sin que haya casos previos de la enfermedad genética en la familia, esto es debido a la aparición de una mutación espontánea (mutación de novo).

## D ¿Qué son los genes?



Los **genes** son las unidades de almacenamiento de información genética, segmentos de ADN que contienen la información sobre cómo deben funcionar las células del organismo. Tienen elementos que indican de dónde a dónde se tiene que leer, y su contenido determina la composición de las proteínas que se forman.

Se encuentran en los cromosomas, en el núcleo de las células. Tenemos 23 pares de cromosomas (para formar cada par heredamos un cromosoma del padre y otro de la madre), y de ellos, 22 pares son autosomas y 1 par son cromosomas sexuales (XX en el caso de las mujeres y XY en el de los hombres).

Los cromosomas contienen ADN altamente empaquetado. El ADN de cada célula consta de 3.000 millones de bases nucleótidas (A-adenina, T-timina, G-guanina, y C-citosina), que son las letras con las que se escribe la información genética.

Todas nuestras células contienen dos copias completas de esta información genética, una copia de origen paterno y otra copia de origen materno.

### E ¿Qué es una enfermedad rara?

Las enfermedades raras son aquellas que tienen una baja incidencia en la población. Para ser considerada como rara, cada enfermedad específica sólo puede afectar a un número limitado de personas. Concretamente, cuando afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes. Definición de FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras.

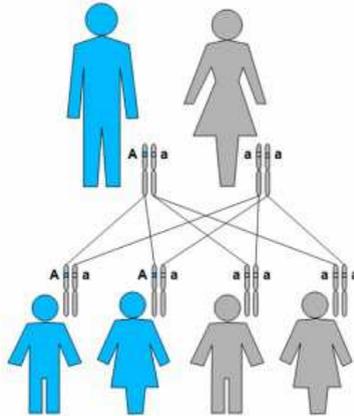
### F ¿Qué es una Rasopatía?

Las **rasopatías** son un grupo de enfermedades de origen genético que se caracterizan por presentar una mutación que afecta a los genes que codifican las proteínas Ras. Las proteínas de la familia Ras desempeñan un importante papel en la proliferación y diferenciación de las células, así como en la supervivencia y muerte celular.

Entre las entidades que se incluyen en este grupo, se encuentran, el Síndrome de Noonan, el Síndrome de Legius, Síndrome LEOPARD, el Síndrome de Costello, Síndrome cardiofaciocutáneo, la neurofibromatosis tipo I y el Síndrome linfoproliferativo autoinmune

### G ¿Qué es el patrón de herencia autosómica dominante?

El **patrón de herencia autosómica dominante** se da cuando **el alelo alterado es dominante sobre el normal y basta una sola copia para que se exprese la enfermedad**. Al ser autosómico, el gen **se encuentra en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales, o autosomas**, pudiendo afectar con igual probabilidad a hijos e hijas. El alelo alterado se puede haber heredado tanto del padre como de la madre. Normalmente se da en todas las generaciones de una familia. Cada persona afectada tiene normalmente un progenitor afectado y una probabilidad del 50% con cada hija de que este herede el alelo mutado y desarrolle la enfermedad autosómica dominante.



Patrón de herencia autosómica dominante con un progenitor afectado (azul).

### H

## Otras denominaciones del Síndrome de Noonan

Se le puede denominar de las siguientes maneras:

Síndrome de Ullrich Noonan, Síndrome de Ullrich, Síndrome de Pseudo Turner, Fenotipo Turner con Cariotipo Normal, Síndrome de Turner del Varón, Síndrome del Pterigium Colli.

### I

## ¿Qué causa el Síndrome de Noonan?

El Síndrome de Noonan se produce por defectos en varios genes con información para ciertas proteínas involucradas en el crecimiento y desarrollo celular. Cuando estas proteínas se vuelven hiperactivas como resultado de determinados cambios genéticos puede producirse un Síndrome de Noonan.

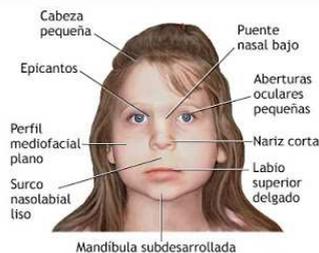
En el Síndrome de Noonan el gen alterado es PTPN11 en el 50% de los casos, otros genes relacionados son SOS1, RAF1, BRAF, SHOC2, KRAS, MAP2K1, NRAS, SPRED, RIT1. Estos genes tienen una importante función en la formación de proteínas fundamentales en el crecimiento y desarrollo de las células del cuerpo, es por esto que el Síndrome de Noonan afecta diferentes partes del cuerpo.

### J

## Síntomas y características físicas del Síndrome de Noonan

Las anomalías que se ven con más frecuencia incluyen formación de membranas en el cuello, cambios en el esternón, (generalmente un tórax hundido llamado tórax excavado), anomalías faciales y enfermedad cardíaca congénita, (especialmente estenosis pulmonar). Las anomalías más características del síndrome de Noonan son:

- estatura corta
- cuello ancho
- cardiopatía (enfermedad del corazón), siendo la estenosis pulmonar la más frecuente.
- hipertelorismo (aumento de la separación de los ojos)
- malformaciones del esternón con pectus carinatum (tórax en quilla) y excavatum (tórax en embudo)
- tórax ancho
- mamas separadas y bajas
- pterigium colli (pliegue del borde externo del cuello que va desde la implantación de las orejas hasta los hombros) y
- pterigium axilar (membrana cutánea de la axila)
- aspecto típico de la cara con filtrum (surco vertical en el centro del labio superior) marcado
- fisuras palpebrales antimongoloides
- paladar ojival (paladar en forma de bóveda)
- micrognatia (mandíbula anormalmente pequeña)
- orejas displásicas (displasia es el desarrollo anómalo de tejidos u órganos), de implantación baja y rotadas
- pliegues en la piel de la nuca
- implantación baja del cabello en la zona posterior
- párpados gruesos
- epicantos (dobles adicionales de la piel en las esquinas internas de los ojos)
- exoftalmos (protrusión anormal del globo del ojo) y ptosis palpebral (párpados caídos)
- Suelen presentar malformaciones del corazón e hipoplasia (desarrollo incompleto o defectuoso) o aplasia (ausencia de desarrollo) de vasos sanguíneos y linfáticos, alteraciones de las plaquetas y de los factores de la coagulación de la sangre e hipertermia maligna.
- Se presenta retardo mental leve en aproximadamente el 25% de los casos y pérdida auditiva variable. Generalmente se presenta un retardo en la pubertad y los hombres pueden tener testículos no descendidos y un pene pequeño.



**K**

**¿Cómo se diagnostica el Síndrome de Noonan?  
Diagnóstico clínico, Diagnóstico genético**

**Diagnóstico clínico:**

**Criterios de diagnóstico clínico, (Van der Burgt 1994)**

Criterios mayores	Criterios menores
1. Cara típica 2. Estenosis pulmonar 3. Talla <P <sub>3</sub> 4. Pectum carinatum/excavatum 5. Pariete de primer grado afectado 6. Tener todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso mental</li> <li>• Criptorquidia</li> <li>• Displasia linfática</li> </ul>	Cara sugestiva Otros defectos cardiacos <P <sub>10</sub> Tórax ancho Pariete primer grado sugestivo  Uno de ellos
<p><b>Diagnostico definitivo. Si cumple:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 criterios mayores o</li> <li>- 1 criterio mayor + 2 criterios menores</li> <li>- o 3 criterios menores</li> </ul>	

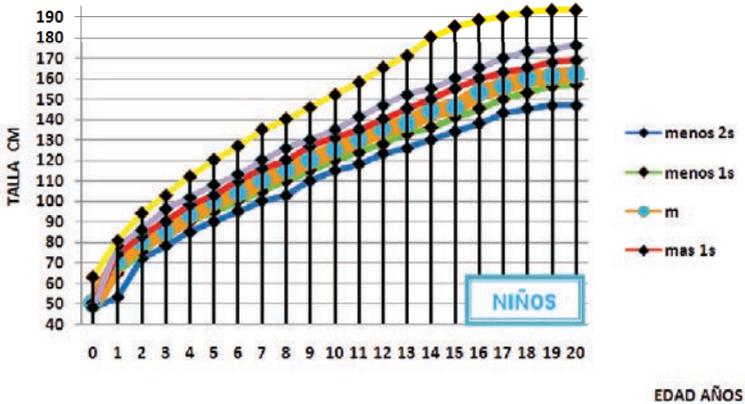
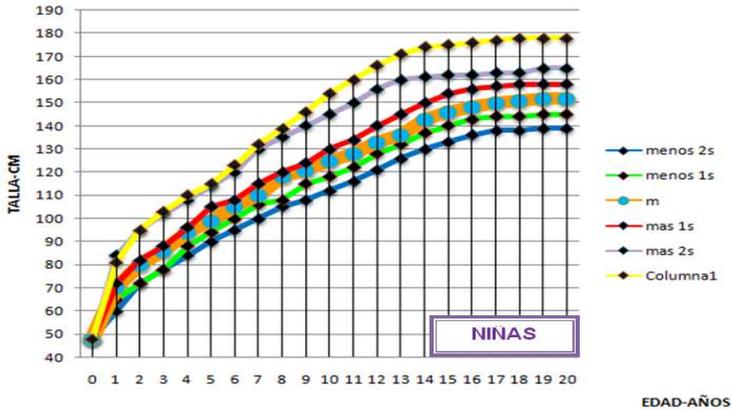
**Diagnóstico Genético:**

Es recomendable tener la asesoría de un profesional en genética para determinar el plan y orden en que se solicitaran los análisis. Debe recordarse que hay varios genes diferentes causantes de este síndrome y cada gen requiere un análisis diferente. En ocasiones se hace un estudio sólo para PTPN11, en otras ocasiones un estudio secuencial basado en el fenotipo o características clínicas, y otras veces se hace simultáneamente un estudio de los genes conocidos (panel genético a partir de sistemas de secuenciación masiva, NGS).

Son muchos los laboratorios especializados que realizan un análisis molecular de los genes implicados, para el análisis genético se requieren permisos especiales de la gerencia que aprueba el gasto, y de los padres o tutores del paciente menor de edad (consentimiento informado para estudios genéticos).

**L** Tablas de crecimiento en el Síndrome de Noonan

**SINDROME DE NOONAN  
CURVA DE CRECIMIENTO**



**Crecimiento:**

La longitud media neonatal es de 47cm y a partir de ese momento la estatura media va a ir paralela y bajo el percentil 3 en más del 80% de l@s pacientes.

El brote puberal es habitualmente de poca intensidad y unos 2 años más tarde que en la población general, siendo la talla final disminuida en ambos sexos: 162.5 + 5.4cm. para hombres y 152.7 +- 5.7cm. para mujeres europeas.

## M

**Desarrollo psicomotor en el Síndrome de Noonan?**

L@s niñ@s con Síndrome de Noonan, por lo general comienzan a caminar más tarde de lo que normalmente se espera. Esto se debe a una combinación de problemas de coordinación, equilibrio y fuerza que afectan al sistema muscular y esquelético (laxitud o contracturas articulares, alteraciones de la columna, bajo tono muscular), el aparato digestivo (estreñimiento crónico, hernias inguinales), al sistema urinario (incontinencia, enuresis) a los ojos (estrabismo, hipermetropía, miopía) y a la motricidad fina (dificultades que surgen a una edad muy temprana). Comienzan a andar a partir de los 18 meses / 24 meses.

## N

**Desarrollo intelectual en el Síndrome de Noonan****Características cognitivas.**

En uno de cada 4 casos, un 25% aproximadamente presentan un retraso mental variable, de leve a moderado, con un CI medio de 60-70 (se considera normalidad por encima de 80). Existe una asimetría mental que se manifiesta en déficits en áreas como la psicomotricidad y la integración visual motora.

**Lenguaje y Habla.**

L@s niñ@s con Síndrome de Noonan comienzan a hablar más tarde de lo que habitualmente se espera. Hay una gran variedad en el curso del desarrollo temprano del lenguaje pero, por lo general, alrededor de los 18 meses de edad. Muchos niñ@s comienzan a hablar con oraciones completas aproximadamente a los 3 años y alrededor de los 4 ó 5 años, el lenguaje se desarrolla con normalidad.

Resumen características del lenguaje.

- Retraso variable en su adquisición.
- Comprensión superior a la expresión.
- Temas restringidos y a menudo repetitivos.
- Economía de información en el mensaje.



### Aproximación a las necesidades de salud en el Síndrome de Noonan

Desde el punto de vista médico no existe un tratamiento de curación específico para el síndrome de Noonan. Será preciso someter al/la niñ@ a tratamiento de Atención Temprana con programas de educación especial individualizados, terapia de lenguaje y terapia ocupacional, en el caso de ser necesarios.

El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinar dada la variedad de sintomatología que incluye este síndrome.

El desarrollo de la discapacidad se debe abordar con programas de intervención temprana, educación especial, en los casos que sea necesario, y formación profesional.

El sistema cardiovascular requiere seguimiento de por vida. En algún momento evolutivo de la enfermedad puede requerirse el tratamiento quirúrgico de la estenosis pulmonar, Cía, otr@s. Previo a las intervenciones es importante la valoración anestésica dadas las complicaciones relacionadas con este procedimiento descritas en algunos casos. Tratamiento de la hipermetropía y el estrabismo debe ser evaluado por un oftalmólogo. Se debe realizar pruebas encaminadas a descartar problemas auditivos. Los problemas dentarios como la maloclusión requieren tratamiento especializado y es importante la atención dental rutinaria. En cuanto a la alimentación pueden aparecer vómitos, durante y después de la lactancia que se solucionan de forma espontánea, la dificultad de succión, del paso a la alimentación sólida, la lentitud para comer, la aversión a algunos sabores, y las dificultades generales para comer, (algunos casos precisan alimentación por sonda, gastrostomías,..), mejora con la edad, con la ayuda sobre la dieta y la nutrición, desapareciendo por completo a partir de los 4 o 5 años.



### Aproximación a las necesidades psicoeducativas en el Síndrome de Noonan

En uno de cada cuatro casos de Síndrome de Noonan, pueden aparecer discapacidad intelectual que va de leve a moderada. Los test regulares de inteligencia pueden ser de mucha ayuda para obtener información en cuanto a áreas fuertes en el aprendizaje y debilidades en niñ@s con el síndrome. Sin embargo, la correcta interpretación de los resultados es importante. Si el niñ@ muestra una variedad significativa en el nivel de su ejecución, no tiene sentido 'promediar' estos distintos niveles para obtener una medida de inteligencia. Es más significativo discutir el nivel de ejecución del/la niñ@ en áreas específicas y planear un plan de educación de acuerdo a estos distintos niveles.

Hay una gran variedad de situaciones escolares en niñ@s con SN. Las situaciones particulares dependen tanto de sus necesidades como del apoyo que el sistema de la escuela está en condiciones de dar tanto en ambientes especializados como en los ordinarios. La adaptación y el apoyo del programa son altamente recomendables.

### **La Evaluación de las Necesidades Educativas**

La evaluación psicopedagógica constituye el primer paso en la organización de la respuesta educativa, en ella se analizan los factores de índole personal y contextual, familiar o escolar, que inciden en el proceso de enseñanza y de aprendizaje para planificarlos con la mayor garantía. Constituye el paso previo a la intervención educativa especializada o compensadora. Por ello, se realiza antes de la escolarización, de la elaboración de la adaptación curricular y de la incorporación a cualquiera de los programas del período de transición a la vida adulta. También cuando un cambio significativo en el alumno o alumna así lo aconseja.

### **Evaluación de las competencias curriculares**

La evaluación de las competencias curriculares consiste en conocer donde está situado el alumnado con relación a los objetivos y contenidos escolares. Se trata de determinar lo que es capaz de hacer el/la alumñ@ en los diferentes ámbitos o áreas del currículo ordinario.

### **Evaluación del estilo de aprendizaje**

Para la organización de la respuesta educativa también es necesario conocer el estilo de aprendizaje del/la alumno/a. El conjunto de aspectos que conforman su manera de aprender: cómo actúa, cómo se enfrenta a las tareas escolares desde una perspectiva cognitiva y emocional. También interesa conocer lo siguiente:

- Las condiciones físicoambientales (sonido, luz, temperatura, ubicación) que le resultan más favorables.
- El tipo de agrupamientos en los que trabaja mejor y por los que muestra preferencia.
- La capacidad de atención: mejores momentos, formas de captar su atención, tiempo que puede mantener la concentración en una tarea...
- Las estrategias que emplea ante la resolución de las tareas: reflexividad, impulsividad, recursos que utiliza, tipo de errores más frecuentes, ritmo de aprendizaje...
- El tipo de reforzadores a los que responde, valoración de su propio esfuerzo, satisfacción ante sus trabajos.
- La motivación para aprender en los distintos ámbitos o áreas, contenidos y actividades por las que muestra mayor interés. Es importante conocer que tipo de actividades son las que más le atraen.

## **Escolarización**

Tras la realización de la evaluación de las necesidades educativas especiales el paso siguiente es seleccionar la modalidad de escolarización más adecuada. Es un proceso de toma de decisiones que se apoya en la información obtenida en la opción que la familia manifiesta.

### **El dictamen de escolarización**

El dictamen de escolarización es un informe fundamentado en la evaluación psicopedagógica en el que se determinan las necesidades educativas especiales y se concretan la propuesta de modalidad de escolarización y la propuesta de las ayudas, los apoyos y las adaptaciones que cada alumno o alumna requiere. Su finalidad es determinar la modalidad de escolarización que se considera adecuada para atender las necesidades educativas especiales del alumno o alumna concreto.

### **Las modalidades de escolarización**

#### **Escolarización en un grupo ordinario a tiempo completo:**

El alumnado sigue la programación común con las adaptaciones, refuerzos y apoyos que precise, por parte del profesorado ordinario, para participar en las unidades didácticas del grupo.

#### **Escolarización en un grupo ordinario con apoyos en periodos variables:**

El alumnado desarrolla una parte de la actividad escolar en su grupo de referencia y puede recibir algún tipo de atención personalizada dentro y fuera de ésta.

#### **Escolarización en un aula de educación especial:**

Se adopta esta modalidad cuando, por sus especiales características o grado de discapacidad, las necesidades no pueden ser satisfechas en el aula ordinaria. Estos alumnos y alumnas comparten algunas actividades que se organizan en las aulas ordinarias, y en los espacios y tiempos comunes, según sus posibilidades.

#### **Escolarización en un centro específico:**

Está indicada para aquellos casos en los que las especiales características del alumnado o su grado de discapacidad y sus necesidades educativas especiales no pueden ser satisfechas en régimen de integración.

## Q

**Futuro de las personas afectadas por el Síndrome de Noonan**

Como ya hemos comentado, en la actualidad no existe un tratamiento específico, lo que se hace, es ir corrigiendo, en la medida de lo posible las alteraciones, que se detectan. Cuanto primero se detecte, primero se pueden comenzar las terapias de atención temprana, habilidades motoras, lenguaje, psicomotricidad y más tarde fisioterapia, terapias ocupacionales,....La esperanza de vida en las personas con Síndrome de Noonan, con los cuidados y seguimiento adecuados, están dentro de la media de la población en general.

En el Síndrome de Noonan no hay modelos de comportamiento específicos, pero si se describen con asiduidad, la cabezonería y tozudez, lo que hace de nuestros niñ@s y jóvenes personas con gran fortaleza, y fuerza de voluntad para superar las dificultades iniciales que se les presentan. En General, pueden hacer una vida bastante normalizada e integrada, incluso llegando a formar su propia familia.

### Agradecimientos: A las Familias que han cedido fotos para la Portada de la Guía.

**A MARÍA JOSÉ SáENZ DE BURUAGA.** Vicepresidenta del Gobierno de Cantabria. Consejera de Sanidad y Servicios Sociales Gobierno de Cantabria.

**A CARLOS LEÓN RODRÍGUEZ.** Director General de Ordenación y Atención Sanitaria Gerente Servicio Cántabro de Salud.

**A LIDIA RUIZ SALMÓN.** Alcaldesa del Ayuntamiento de Torrelavega.

**A JOSÉ LUÍS URRACA CASAL.** Concejala de Medio Ambiente, Sanidad Pública y Consumo.

**A MAR ARRUTI BUSTILLO.** Presidenta COCEMFE-CANTABRIA, (Federación Cántabra de Personas con Discapacidad Física y/u Orgánica).

**A JUAN CARRIÓN TUDELA.** Presidente de FEDER, (Federación Española de Enfermedades Raras).

**AI DR. JESÚS LINO ÁLVAREZ GRANDA.** Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**AI DR. DOMINGO GONZÁLEZ-LAMUÑO LEGUINA,** Nefrología y Metabolismo - Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**A la DRA. MAITE VIADERO UBIERNA.** Cardiología - Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**A la DRA. PILAR GORTÁZAR ARIAS.** Neonatología -Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**A la DRA. MARÍA LAURA BERTHOLT.** Endocrinología – Servicio de Pediatría Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**AI DR. ERNESTO ROMERA REDONDO.** Jefe Servicio de Oftalmología – Hospital Sierrallana.

**A D<sup>a</sup> ADELAIDA ECHEVARRÍA SÁINZ.** Jefa de la Unidad de Atención Temprana del Servicio Cántabro de Salud.

**A la DRA. BEGOÑA EZQUIETA ZUBICARAY.** Asesora Genética, Responsable de examen diagnóstico, Investigadora del Síndrome de Noonan. Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Servicio de Bioquímica, Hospital Materno Infantil, Hospital Universitario Gregorio Marañón.

**AI DR. CARLOS ESTEBAN JOAQUÍN FERNÁNDEZ TORAL.** Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Oviedo y Jefe de Sección de Genética Pediátrica del Hospital Central de Asturias.

**A JULIA BARREIRO DAVIÑA.** Médico Pediatra Hospital Central de Asturias.

**A MARIO PESTAÑA GARCÍA.** Servicio de Proceso de Imágenes y Tecnologías Multimedia de la Universidad de Oviedo ADAM.

**A GENAGEN.** Análisis Genético de Enfermedades Hereditarias. Dr. Carlos Esteban.

**A SUSANA GONZÁLEZ SÁEZ.** Monitora de Ocio y Tiempo Libre A.S.N.C..

**A LUIS CARLOS RODRIGUEZ VILLAR.** Fotógrafo Profesional.



## Asociación Síndrome Noonan de Cantabria

Urb. La Soloba, (Eulogio Merino), 43 E  
39530 Puente San Miguel. Reocín. Cantabria  
Tlf./Fax 942 82 06 64 - Móvil 649 02 47 40  
asindromenoonancantabria@yahoo.es  
www.noonancantabria.es



Síndrome de Noonan  
Cantabria Asociación



@SINDROMENOOANNC



GOBIERNO  
de  
CANTABRIA

CONSEJERÍA DE SANIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES



GOBIERNO  
de  
CANTABRIA

DIRECCIÓN GENERAL DE  
ORDENACIÓN Y ATENCIÓN SANITARIA



AYUNTAMIENTO  
TORRELAVEGA



SERVICIO  
CANTABRO  
DE SALUD



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
MARQUÉS DE VALDECILLA



HOSPITAL SIERRALLANA  
(CANTABRIA)



Hospital Universitario  
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



COCEMFE  
CANTABRIA



FEDER  
Federación Española de Enfermedades Raras



TODOS  
SOMOS RAROS  
SOMOS ÚNICOS  
todossomocantabria.es



GOBIERNO  
DE ESPAÑA  
MINISTERIO  
DE SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD  
SECRETARÍA DE ESTADO  
DE EMPLEO SOCIAL  
E IGUALDAD  
IMSSERSO



creer



IMPRENTA  
PELLÓN