



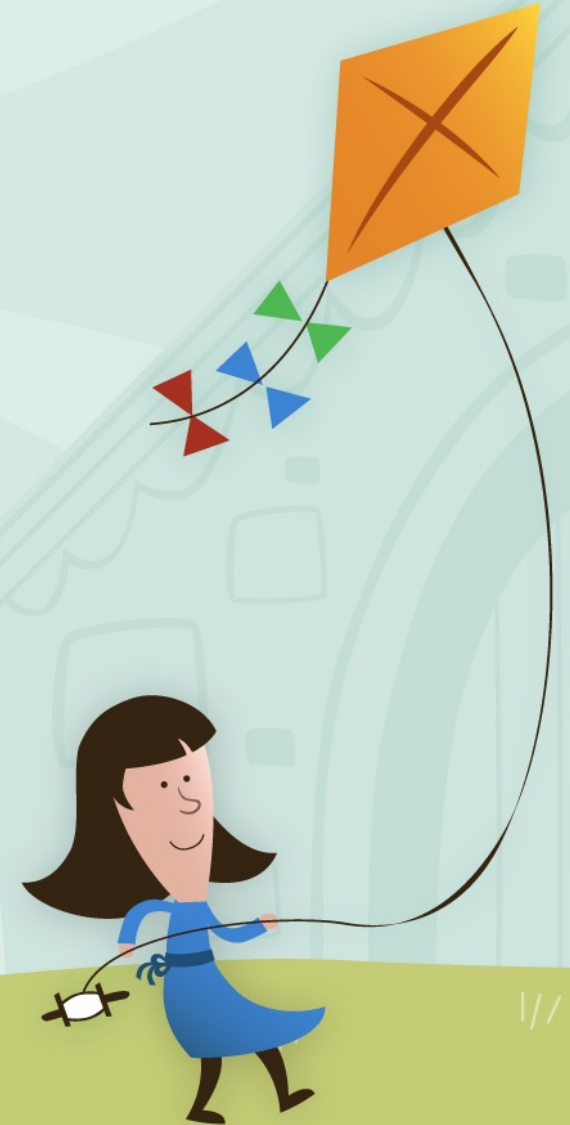
SÍNDROME DE NOONAN

Cristina Díaz Martín

FEA Pediatría

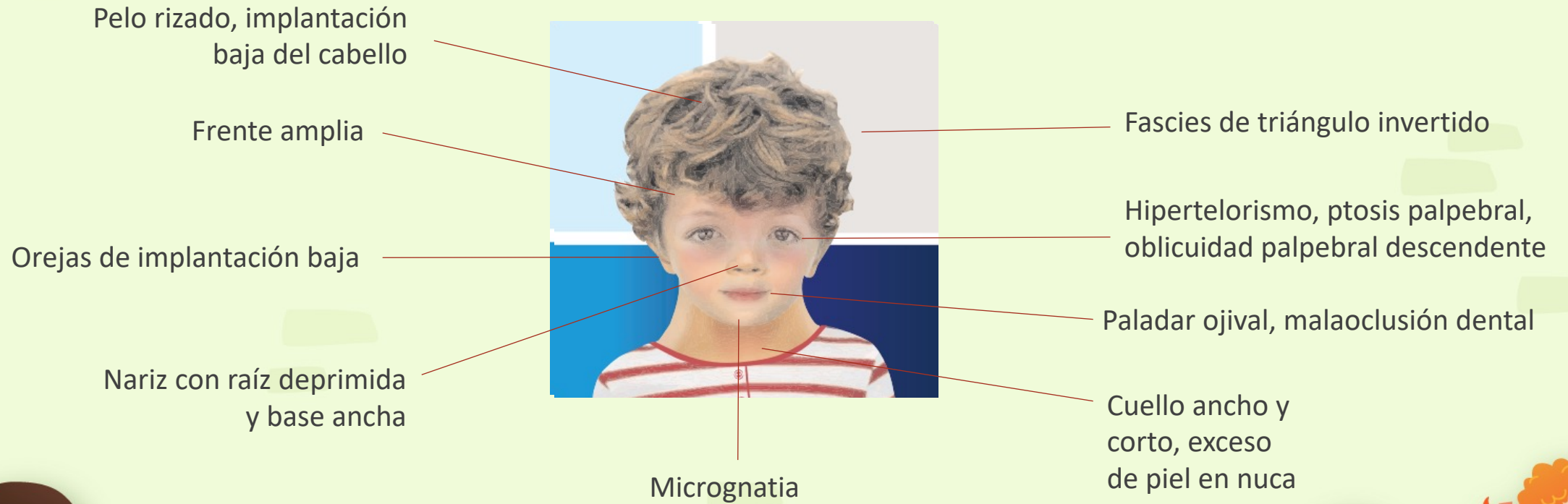
Unidad Endocrinología Infantil

HUNSC





FENOTIPO





FENOTIPO

Pectus carinatum,
pectus excavatum

Escoliosis



Pezones separados

Cúbito valgo



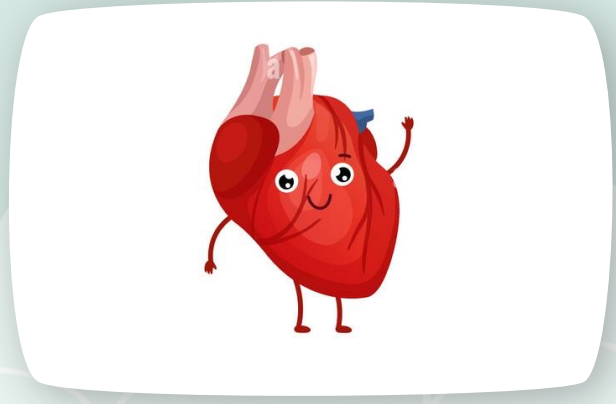
UNA IMAGEN VALE MÁS QUE MIL PALABRAS





CASO CLÍNICO: FENOTIPO





CLÍNICA

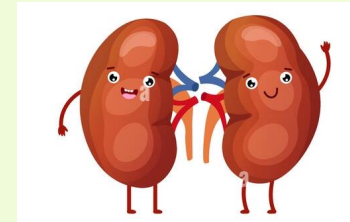




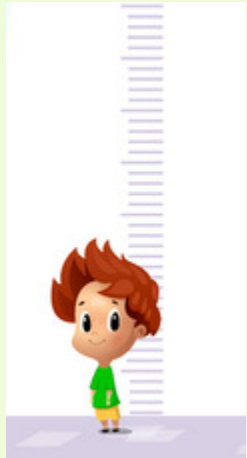
- Estenosis pulmonar
- Miocardiopatía hipertrófica
- Alteraciones ECG



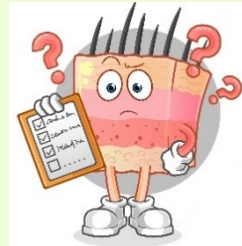
- Dificultad en la alimentación
- RGE



- Riñón único
- Estenosis pieloureteral
- Dilatación de pelvis renal
- Doble sistema colector



- Talla baja
- Pubertad retrasada
- Criptorquidia



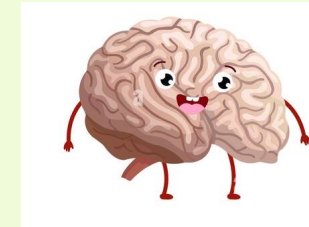
- Nevus pigmentados
- Manchas café con leche
- Léntigos
- Piel seca



- Tendencia a sangrados
- Déficit de factores



- Estrabismo
- Defectos de refracción
- Nistagmo
- Hipoacusia



- Capacidad cognitiva normal
- Trastornos de ánimo
- Dificultad en lenguaje e interacción social





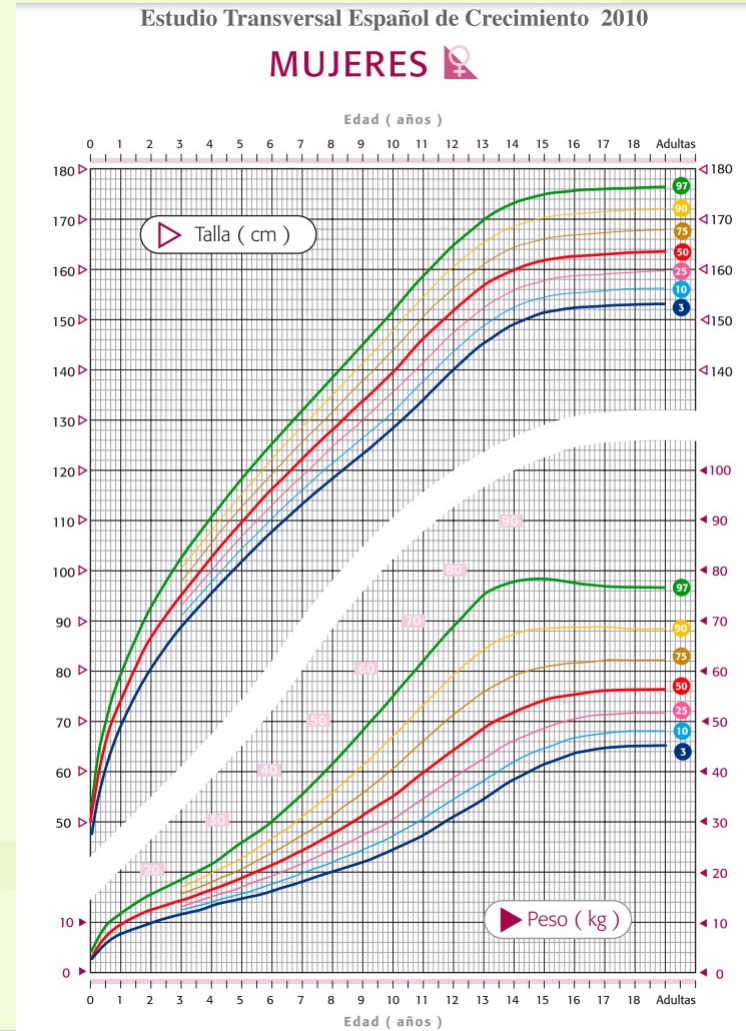
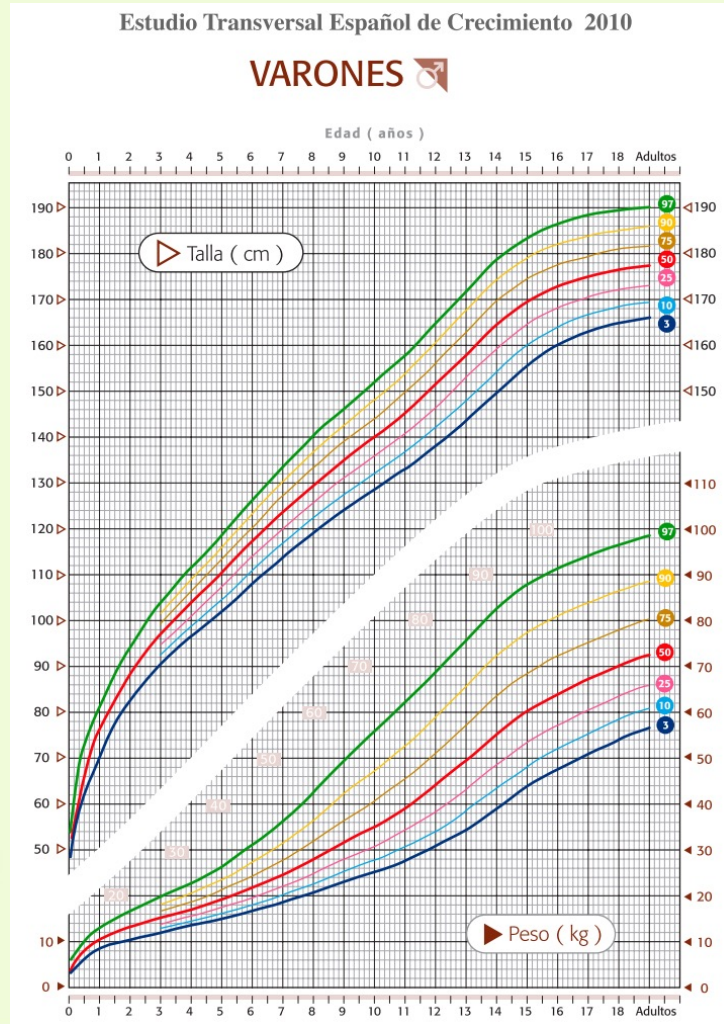
CURVAS DE CRECIMIENTO

- Generales para su edad y sexo:
https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/Estudios_Espa%C3%B1oles_de_Crecimiento_2010.pdf
- Específicas del síndrome de Noonan:
<https://asociacionnoonan.files.wordpress.com/2014/07/tablas-de-tallas.pdf>



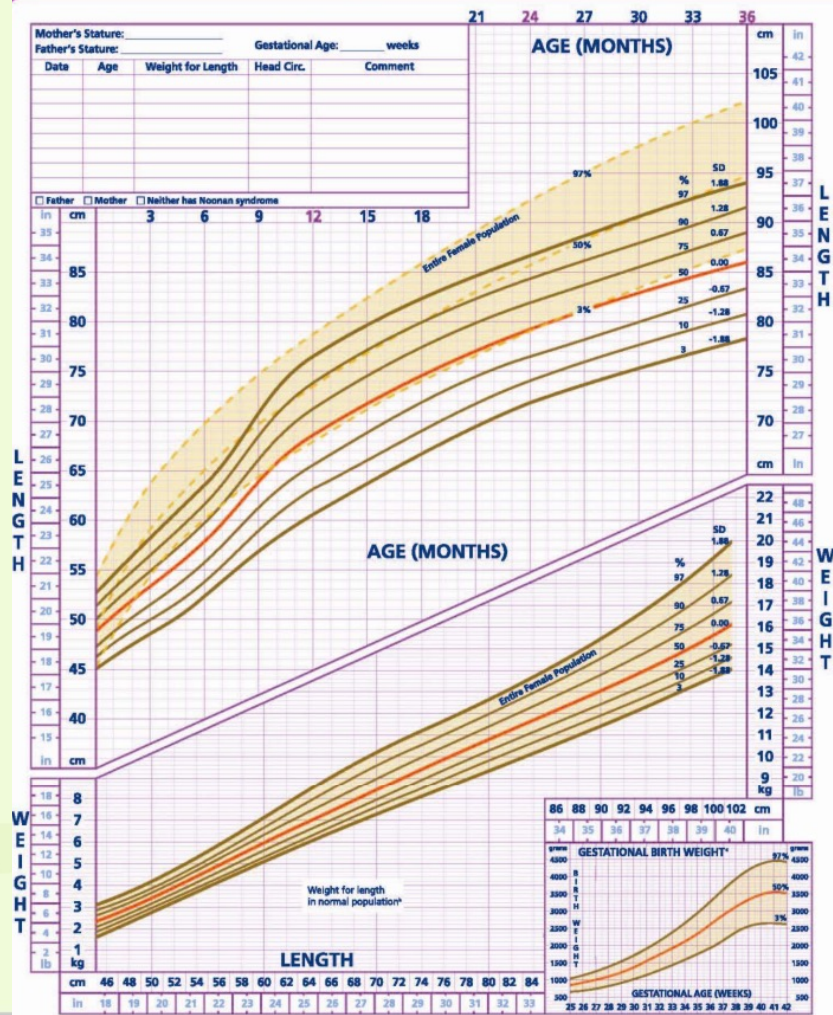
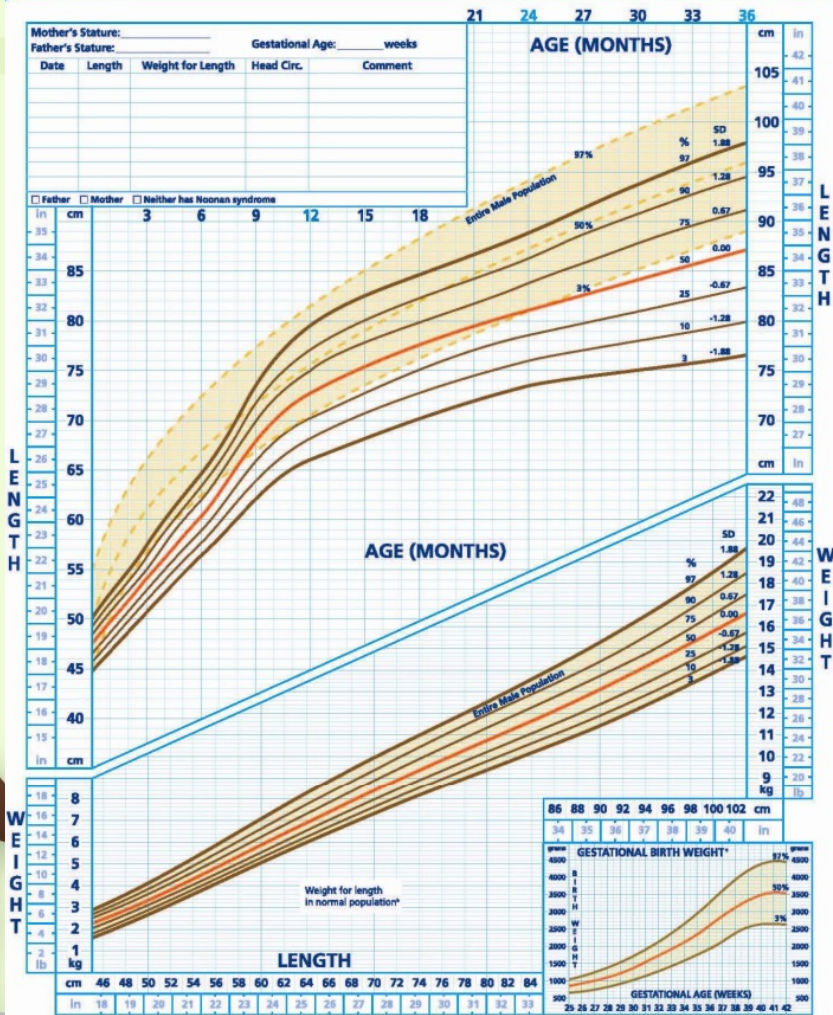


CURVAS DE CRECIMIENTO





CURVAS DE CRECIMIENTO





DIAGNÓSTICO

CARACTERÍSTICAS	CRITERIO MAYOR	CRITERIO MENOR
FACIAL	Rasgos faciales típicos	Rasgos faciales sugestivos
CARDÍACA	Estenosis pulmonar/miocardiopatía hipertrófica/alteraciones ECG típicas	Otras
TALLA	<p3	<p10
TÓRAX	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
HISTORIA FAMILIAR	Familiar de primer grado con Sd. Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Sd. Noonan
OTRAS	TODAS: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	MÍNIMO UNA: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático



CRITERIOS DE VAN DER BURGT



Rasgos faciales típicos

+ 1 criterio mayor

+ 2 criterios menores

Rasgos faciales sugestivos

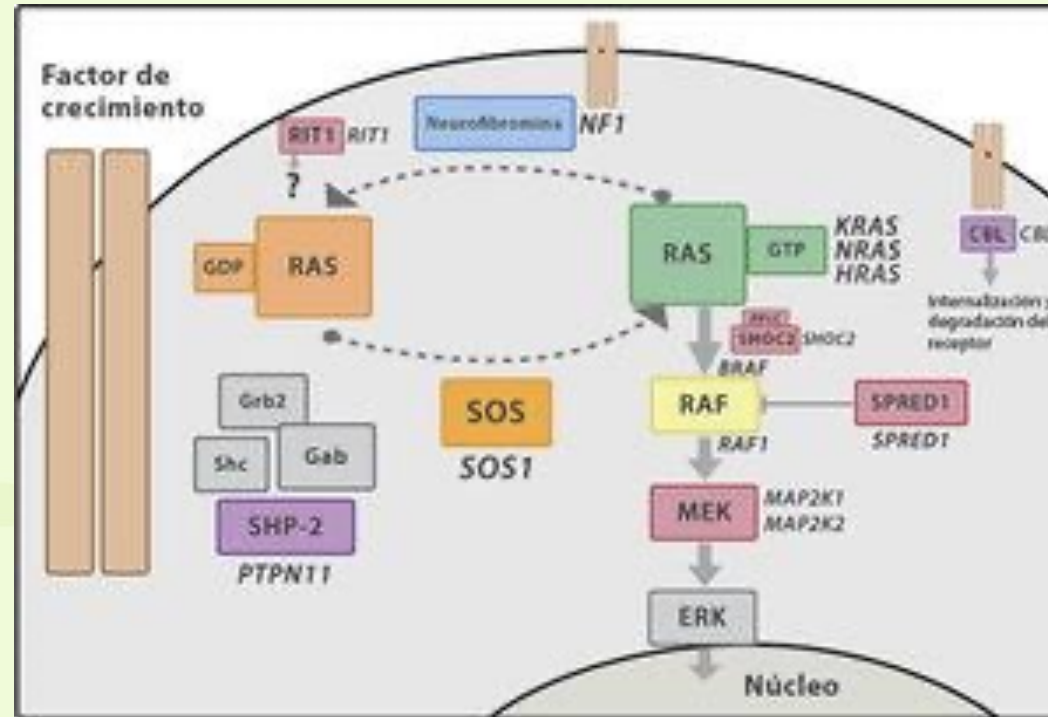
+ 2 criterios mayores

+ 3 criterios menores





GENÉTICA



GENÉTICA



CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO	
Gen	Manifestaciones clínicas asociadas
<i>PTPN11</i>	<ul style="list-style-type: none"> Rasgos craneofaciales típicos Más frecuencia de talla baja Estenosis pulmonar valvular Tendencia a hematomas Criptorquidia Casos familiares
<i>SOS1</i>	<ul style="list-style-type: none"> Manifestaciones cutáneas típicas del síndrome cardiofaciocutáneo (queratosis pilar, pelo escaso y/o rizado, cejas escasas) Baja frecuencia de discapacidad intelectual y talla baja (a menudo talla conservada)
<i>RAF1</i>	<ul style="list-style-type: none"> Miocardiopatía hipertrófica (a veces neonatal) Máculas pigmentadas (manchas café con leche y lentigos)
<i>KRAS</i>	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro cognitivo y discapacidad intelectual Alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
<i>BRAF</i>	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro cognitivo Alteraciones cutáneas propias del síndrome cardiofaciocutáneo
<i>CBL</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mayor frecuencia de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y tumores sólidos Baja frecuencia de talla baja, cardiopatía congénita o criptorquidia
<i>RIT1</i>	<ul style="list-style-type: none"> Miocardiopatía hipertrófica (a veces neonatal). LMMJ Baja frecuencia de talla baja, afectación cutánea y discapacidad intelectual

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS OTRAS RASOPATÍAS	
Síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente denominado síndrome LEOPARD)	<ul style="list-style-type: none"> Lentiginosis múltiple, más frecuencia de miocardiopatía hipertrófica y sordera neurosensorial, talla conservada
Síndrome cardiofaciocutáneo	<ul style="list-style-type: none"> Rasgos faciales toscos, más frecuencia de anomalías ectodérmicas, anomalías del sistema nervioso central, epilepsia y discapacidad intelectual. Trastornos graves de la alimentación
Síndrome de Costello	<ul style="list-style-type: none"> Más frecuencia de miocardiopatía hipertrófica. Taquicardia atrial multifocal. Tumores sólidos (15-20%) Trastornos graves de la alimentación. Pliegues palmo-plantares profundos, lesiones verrucosas y papilomas múltiples
Síndrome de Noonan-like con cabello anágeno suelto	<ul style="list-style-type: none"> Cabello anágeno suelto. Displasia válvula mitral, defectos septales Conducta hiperactiva. Déficit de hormona de crecimiento (GH)
Neurofibromatosis tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> Manchas café con leche, nódulos de Lisch en iris, pecas axilares e inguinales, neurofibromas, gliomas del nervio óptico. Ocasionalmente, rasgos fenotípicos de síndrome de Noonan





CASOS CLÍNICOS





Talla baja



Coloboma coriorretiniano bilateral
Hipermetropía
Astigmatismo



Soplo sin
cardiopatía



Dificultad en aprendizaje
Sospecha TDAH



Hipoacusia

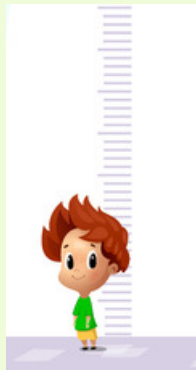




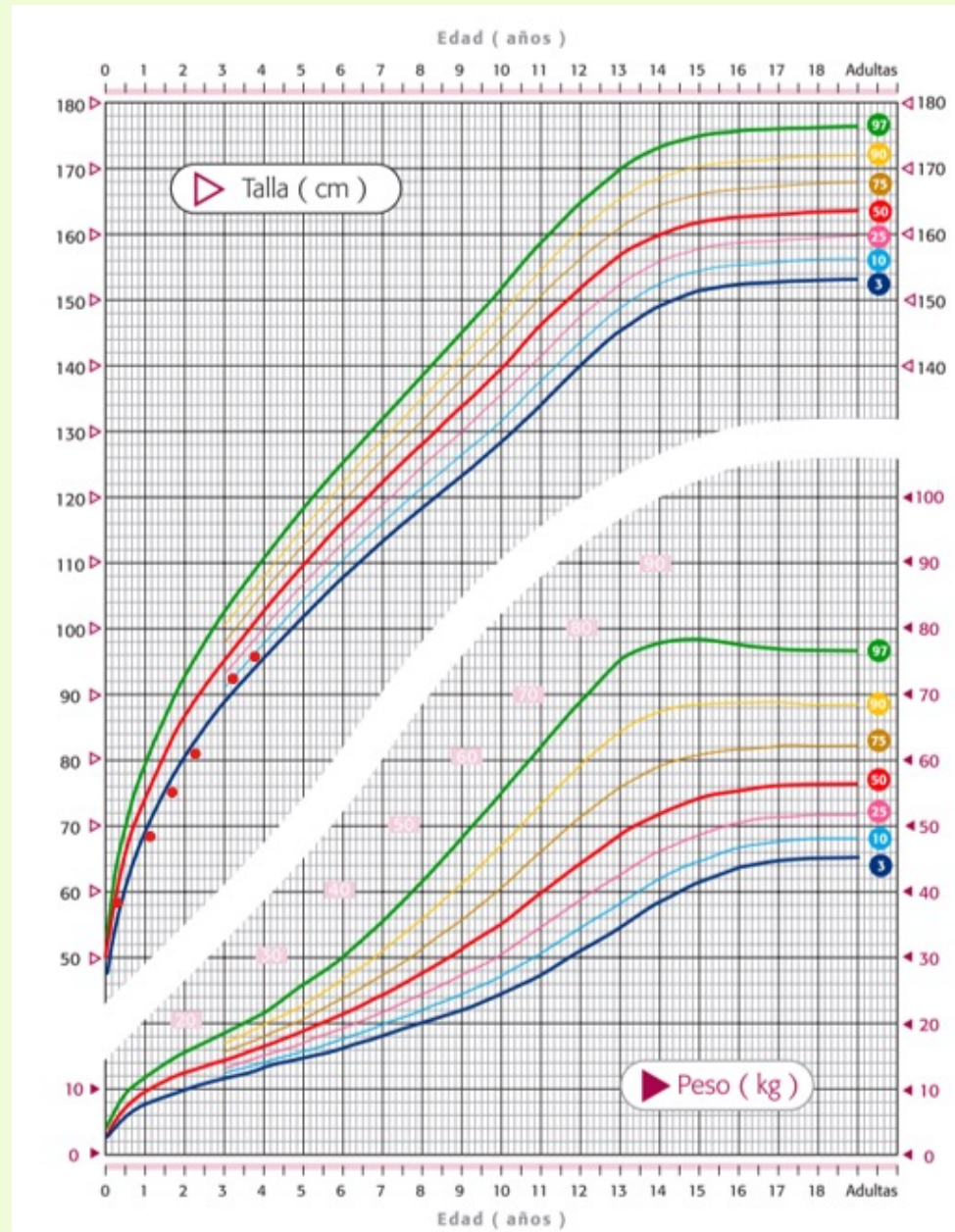
CARACTERÍSTICAS	CRITERIO MAYOR	CRITERIO MENOR
FACIAL	Rasgos faciales típicos	Rasgos faciales sugestivos
CARDÍACA	Estenosis pulmonar/miocardiopatía hipertrófica/alteraciones ECG típicas	Otras
TALLA	<p3	<p10
TÓRAX	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
HISTORIA FAMILIAR	Familiar de primer grado con Sd. Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Sd. Noonan
OTRAS	TODAS: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	MÍNIMO UNA: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático

Mutación gen PTPN11: variante c.147C > TP (Pro491Ser)





Talla baja

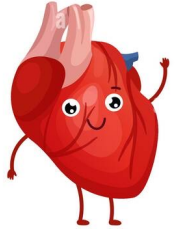




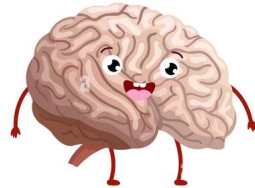
Hipotiroidismo



- Fallo de medro
- RGE



CIV subaórtica
intervenida



Retraso neurodesarrollo



Nevus melanocítico



Hipoacusia derecha





CARACTERÍSTICAS	CRITERIO MAYOR	CRITERIO MENOR
FACIAL	Rasgos faciales típicos	Rasgos faciales sugestivos
CARDÍACA	Estenosis pulmonar/miocardiopatía hipertrófica/alteraciones ECG típicas	Otras
TALLA	<p3	<p10
TÓRAX	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
HISTORIA FAMILIAR	Familiar de primer grado con Sd. Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Sd. Noonan
OTRAS	TODAS: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	MÍNIMO UNA: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático

Mutación gen SOS1: variante c.2536G > A p(Glu846Lys)





SEGUIMIENTO



	1 mes-1 año	1-5 años	6-11 años	12-18 años	Etapa adulta
Diagnóstico	Discutir hallazgos con los padres *				
Evaluación fenotipo					
Estudio molecular					
Consejo genético	A los padres			Al paciente	Al paciente
Crecimiento					
Alimentación y ganancia ponderal	Cada 1-3 meses ¹	1,2			
Monitorizar crecimiento en tablas generales y específicas	Cada 1-3 meses	Cada 6-12 meses ³	Cada 6-12 meses ⁴	Cada 6-12 meses ⁴	
Evaluación cardiológica	* + ‡ §	* + ‡ §	* + ‡ §	* + ‡ §	* + ‡ §
Evaluación audición	Entre los 6 y 12 meses §	Anual	Anual		
Evaluación oftalmológica	* + ‡ §	‡	+ § ‡	‡	‡
Evaluación neurológica⁵	Anual	Anual	Anual	Anual	Anual
Monitorizar escoliosis⁶		Anual	Anual	Anual	
Ecografía renal⁷	*				
Descenso testicular	A partir de los 6 meses	Anual	Anual	Anual	
Evaluación coagulación	En caso de cirugía*	En caso de cirugía*	En caso de cirugía * +	En caso de cirugía *	En caso de cirugía *
Evaluación desarrollo psicomotor	Cada 1-3 meses ‡ §	Cada 6-12 meses,	Anual ‡	Anual ‡	
Foco de atención	Hipotonía y desarrollo motor	Desarrollo del habla ‡	Rendimiento escolar ⁸	Rendimiento escolar ⁸	
Problemas cutáneos⁹	+ ‡	+ ‡	+ ‡	+ ‡	+ ‡
Evaluación odontólogo		§ ‡	§ ‡	§ ‡	§ ‡
Apoyo social / grupos de apoyo	* +	* +	* +	* +	* +

* En el momento del diagnóstico. + Al menos una vez en este grupo de edad. ‡ Manejo apropiado según diagnóstico. § Remitir a especialista.





SEGUIMIENTO

NEONATOS Y LACTANTES

ESTUDIO GENÉTICO

VALORAR LA ALIMENTACIÓN: cada 1-3 meses

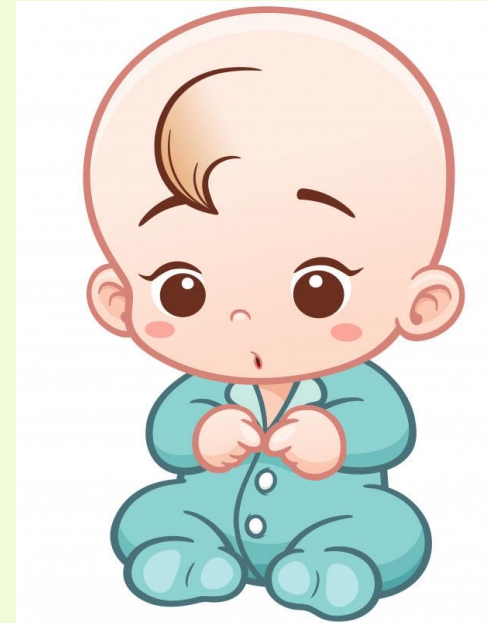
VIGILAR EL CRECIMIENTO:

Peso, longitud y perímetro cefálico cada 3 meses

Usar curvas generales y específicas

EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA: al diagnóstico

VALORAR LA EXISTENCIA DE CRIPTORQUIDIA





SEGUIMIENTO

NEONATOS Y LACTANTES

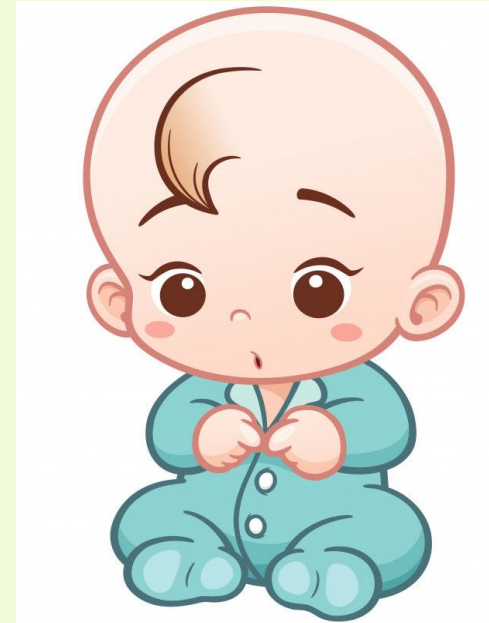
ECOGRAFÍA RENAL

CRIBADO DE COAGULOPATÍAS O TRASTORNOS
HEMATOLÓGICOS si requieren cirugía

DERMATOLÓGICO: hidratación cutánea frecuente

VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA: al menos una vez en este
periodo

REMITIR ORL a partir del 6º mes





SEGUIMIENTO

INFANCIA

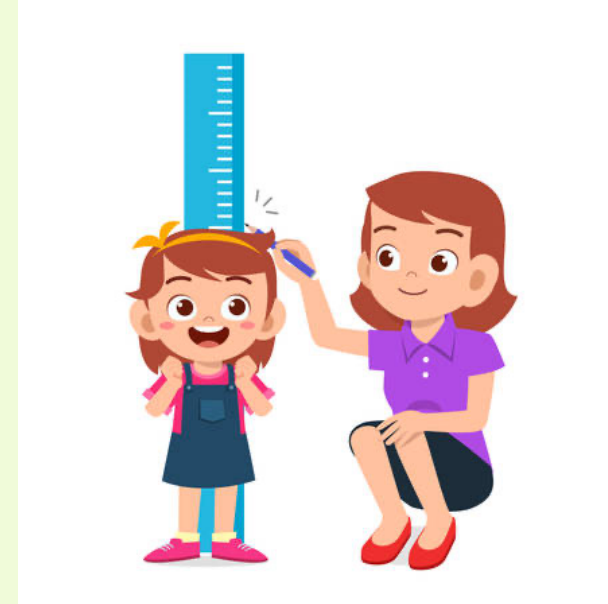
VIGILAR EL CRECIMIENTO: cada 6-12 meses

VALORAR LA EXISTENCIA DE CRIPTORQUIDIA

ESTUDIO DE FUNCIÓN TIROIDEA: a partir de los 5 años o antes si síntomas

VIGILAR ALIMENTACIÓN

CARDIOLOGÍA: Anualmente hasta los 3 años y posteriormente a los 5 y 10 años





SEGUIMIENTO

INFANCIA

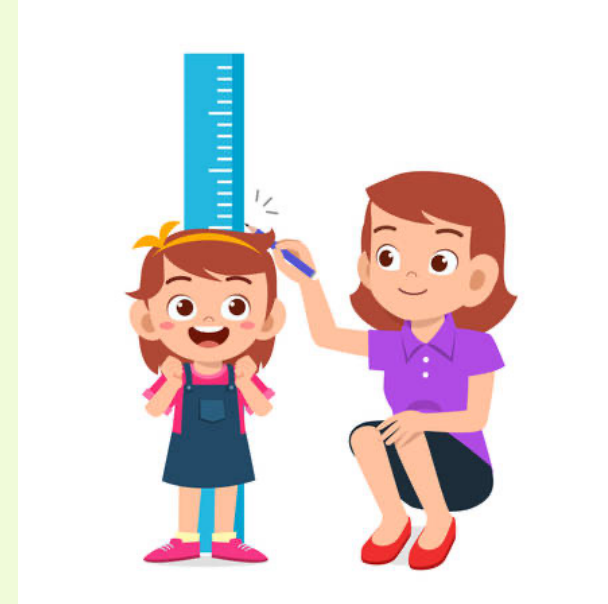
ESTUDIO COAGULOPATÍA: 1 vez en este periodo y antes de cualquier cirugía

DERIVACIÓN NEUROLOGÍA +/- RM: si síntomas neurológicos

VALORAR TRASTORNOS DEL LENGUAJE Y DEL APRENDIZAJE

VALORAR ESCOLIOSIS E HIPOTONÍA: cada año

DERMATOLÓGICO: hidratación cutánea frecuente





SEGUIMIENTO

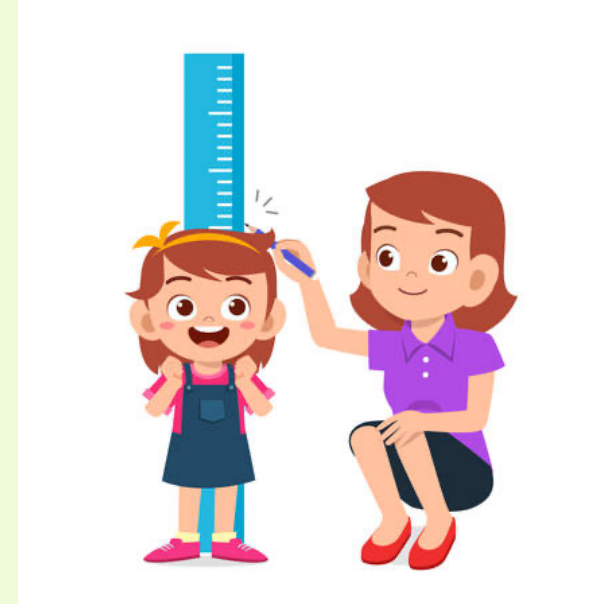
INFANCIA

DERIVAR A OFTALMOLOGÍA: al menos una vez en este periodo

REVISIÓN AUDICIÓN: cada año

REVISIÓN ORODENTAL: cada año

ECOGRAFÍA RENAL: si no se ha hecho antes





SEGUIMIENTO

ADOLESCENCIA

VIGILAR EL CRECIMIENTO: cada 6-12 meses

VIGILAR LA PUBERTAD: riesgo de pubertad retrasada

ESTUDIO DE FUNCIÓN TIROIDEA: cada 3-5 años

VALORACIÓN CARDIOLÓGICA

VIGILAR RENDIMIENTO ESCOLAR Y LOS TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO

VALORAR ESCOLIOSIS: cada año





SEGUIMIENTO

ADOLESCENCIA

ESTUDIO COAGULOPATÍA: antes de cualquier cirugía y evitar uso de AAS

DERIVACIÓN NEUROLOGÍA +/- RM: si síntomas neurológicos

DERMATOLÓGICO: hidratación cutánea frecuente

DERIVAR A OFTALMOLOGÍA: al menos una vez en este periodo

REVISIÓN ORODENTAL: cada año

CONSEJO GENÉTICO





HORMONA DE CRECIMIENTO



- Diagnóstico genético
- Diagnóstico clínico
- >2 años
- Talla < -2.5 DE



- Enfermedad crónica sistémica no controlada
- Malnutrición
- Neoplasias hemato-oncológicas activas
- Variantes patógenas potencialmente relacionadas con riesgo de LMMJ
- Otras rasopatías
- Deformaciones torácicas y escoliosis





**¡MUCHAS GRACIAS
POR SU ATENCIÓN!**

