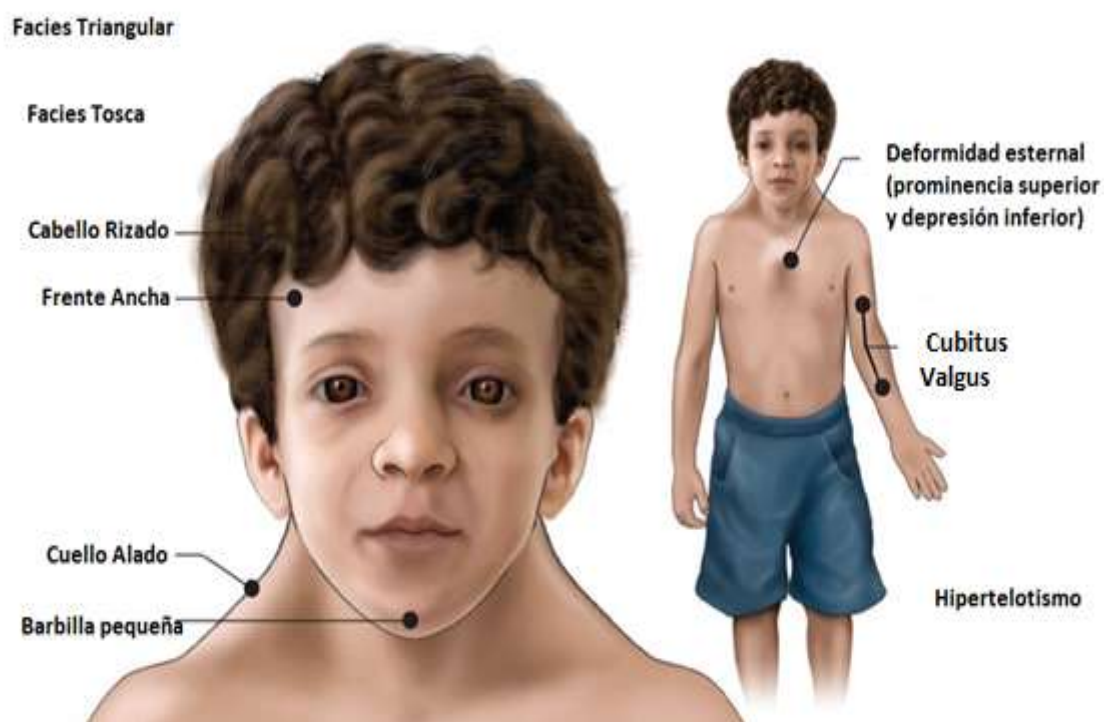


# **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE NOONAN**

## **UNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

### **SUB UNIDAD DE SOPORTE AL DIAGNÓSTICO - GENÉTICA**



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico-Genética	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento</li> <li>Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico</li> <li>Unidad de Gestión de la Calidad</li> </ul>	Dra. Elizabeth Zulema Tomás Gonzáles de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE NOONAN

### Índice

I.	Finalidad.....	4
II.	Objetivo .....	4
III.	Ámbito de Aplicación.....	4
IV.	Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Noonan .....	5
	4.1. Nombre y Código.....	5
V.	Consideraciones Generales .....	5
	5.1. Definición .....	5
	5.2. Etiología .....	5
	5.3. Fisiopatología .....	5
	5.4. Aspectos Epidemiológicos.....	6
	5.5. Factores de Riesgo Asociado .....	6
	5.5.1. Medio Ambiente .....	6
	5.5.2. Estilos de Vida.....	6
	5.5.3. Factores Hereditarios .....	6
VI.	Consideraciones Específicas .....	6
	6.1. Cuadro Clínico: .....	6
	6.1.1. Signos y síntomas .....	6
	6.1.2. Interacción Cronológica .....	10
	6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.....	10
	6.2. Diagnóstico .....	13
	6.2.1. Criterios de Diagnóstico.....	13
	6.2.2. Diagnóstico diferencial.....	13
	6.3. Exámenes Auxiliares.....	13
	6.3.1. De Patología Clínica .....	13
	6.3.2. De imágenes .....	14
	6.3.3. De exámenes especiales complementarios.....	14
	6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva.....	14
	6.4.1. Medidas generales y preventivas .....	14
	6.4.2. Terapéutica .....	14
	6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento.....	15
	6.4.4. Signos de alarma .....	15



## Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Noonan

6.4.5. Criterios de Alta.....	15
6.4.6. Pronóstico.....	15
6.5. Complicaciones .....	16
6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia.....	16
6.7. Fluxograma:.....	17
VII. Anexos.....	18
VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía.....	23

## **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE NOONAN**

### **I. Finalidad**

Contribuir con una herramienta clínica y documento técnico de referencia basada en la evidencia para la atención integral de los pacientes pediátricos con diagnóstico del Síndrome de Noonan, que acuden al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

### **II. Objetivo**

- Uniformizar los criterios de diagnóstico y manejo clínico del Síndrome de Noonan entre los profesionales de salud para su aplicación en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.
- Definir las acciones y criterios de diagnóstico y tratamiento durante el nacimiento y las etapas de vida del niño y adolescente, para la atención integral del paciente pediátrico con Síndrome de Noonan, para evitar riesgos y complicaciones en el paciente en la atención en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

### **III. Ámbito de Aplicación**

La presente Guía de Práctica Clínica es de aplicación en la Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento, Sub Unidad de Soporte al Diagnóstico - Genética, del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, establecimiento de salud altamente especializado del Ministerio de Salud, categoría III-2.

La Guía está dirigida para el personal médico especialista en genética, pediatras, cardiólogos, endocrinólogos y otros profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes pediátricos que presentan el diagnóstico de Síndrome de Noonan.

Adicionalmente, puede aplicarse en establecimientos de salud de igual o menor complejidad que brinden atención al paciente pediátrico y cuenten con los recursos necesarios y la especialidad para la atención.

La población objetivo la constituyen todos los pacientes en edad pediátrica con sospecha clínica de esta patología, y pacientes en los cuales ya se ha confirmado el

diagnóstico y requieren tratamiento y seguimiento, teniendo atención preferente según la Ley Nacional de Enfermedades Raras, N°29698 y su reglamento.

#### IV. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Noonan

##### 4.1. Nombre y Código

Se encuentra en la X Clasificación Internacional de Enfermedades **CIE 10**, en el capítulo XVII.

Síndrome de Noonan:

CIE10 Q87.1

#### V. Consideraciones Generales

##### 5.1. Definición

El Síndrome de Noonan es uno de los síndromes no cromosómicos más frecuentes (1:1.000-2.500 recién nacidos vivos), de herencia autosómica dominante, aunque suele presentarse de forma esporádica, y cuyas principales características clínicas son: la talla baja, el fenotipo peculiar y los defectos cardíacos congénitos, especialmente la estenosis pulmonar valvular.<sup>1</sup>

##### 5.2. Etiología

El Síndrome de Noonan es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable. Aproximadamente el 50% de los casos de Síndrome Noonan son debidos a mutaciones de tipo missense en el gen PTPN11 (OMIM #176876). Recientemente se han identificado mutaciones en otros genes de esta vía en pacientes con Síndrome de Noonan: gen RAF1 (3-17%), gen SOS1 (10%) y KRAS (<5%).<sup>2</sup>.

##### 5.3. Fisiopatología

Mutaciones en PTPN11 producen una hiperactivación de la proteína que codifica el gen, una tirosin fosfatasa citoplasmática SHP2. Esta proteína interviene en la vía de señalización intracelular RASMAPK, implicada en el control del crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular.<sup>3-6</sup>.

## 5.4. Aspectos Epidemiológicos

La proporción de casos de novo es desconocida, se han descrito casos familiares en un 30- 75% de los casos. En los casos familiares predomina la transmisión materna (3:1) y en los casos de novo, el alelo mutado suele ser de origen paterno.

Se estima una incidencia entre 1/1.000- 1/2.500 recién nacidos vivos.<sup>2, 6</sup>

## 5.5. Factores de Riesgo Asociado

### 5.5.1. Medio Ambiente

No existe asociación.

### 5.5.2. Estilos de Vida

No existe asociación.

### 5.5.3. Factores Hereditarios

El síndrome de Noonan tiene una herencia autosómica dominante, por lo que el paciente va a tener un riesgo del 50% en cada embarazo de transmitirlo a su descendencia.<sup>7-11</sup>

## VI. Consideraciones Específicas

### 6.1. Cuadro Clínico:

La historia prenatal en los pacientes con el Síndrome de Noonan suele ser anodina, salvo en los raros casos en los que se recoge el antecedente gestacional de polihidramnios, edema o higroma quístico.<sup>1</sup> Las manifestaciones clínicas a lo largo de la infancia y adolescencia pueden ser múltiples (Tabla II) y variar considerablemente, incluso entre los miembros afectados de una misma familia. Las más frecuentes y características son las incluidas en los sistemas diagnósticos de puntuación (Tabla I).

#### 6.1.1. Signos y síntomas

##### Fenotipo peculiar

La mayoría de los recién nacidos con el Síndrome de Noonan, salvo que el hallazgo de linfedemas en dorso de manos y pies o la presencia de una estenosis pulmonar permitan orientar un diagnóstico precoz, no son reconocidos en este período.<sup>12</sup> La facies típica de estos pacientes (Fig. 1) se va poniendo de manifiesto con la edad e

incluye, entre otros rasgos que pueden estar presentes: frente ancha, hipertelorismo, epicantus, inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales (Fig. 2), ptosis palpebral, puente nasal deprimido, filtrum ancho, micrognatia, paladar ojival, orejas pequeñas, de implantación baja y con rotación posterior (Fig. 3), línea de implantación posterior del cabello baja y/o en W y cuello corto o palmeado (Pterigium colli). Con la edad, la forma de la cara tiende a hacerse más triangular, los ojos más prominentes, la ptosis palpebral más marcada, los labios más gruesos y los surcos nasolabiales más marcados.<sup>13-16</sup>

### **Patrón de crecimiento y desarrollo puberal**

El peso y la longitud al nacimiento en el síndrome de Noonan, contrariamente a lo que ocurre en el síndrome de Turner, suelen ser normales, aunque es frecuente una pérdida sustancial de peso en la 1ª semana de vida, probablemente en relación con retención de fluidos. Las dificultades para la alimentación y el fallo para medrar son frecuentes en estos pacientes, aunque tienden a mejorar en el 2º año de vida. Su patrón de crecimiento es bastante característico y se dispone de curvas de crecimiento específicas. Durante el 1er año de vida e independientemente de la existencia o no de problemas nutricionales, la velocidad de crecimiento disminuye, de forma que, alrededor del 2do y 3er año de vida, la talla se sitúa próxima o por debajo del percentil 3 (pérdida en el 1er año de 1-1,5 DE de talla). Simultáneamente, la maduración ósea se enlentece y la edad ósea se va retrasando, hasta alcanzar una media de 2 años respecto a la edad cronológica. A partir de los 2-4 años, la talla tiende a mantenerse próxima al percentil 3 (entre -2 y -3 DE) hasta, aproximadamente, la edad de 12 años en los varones y de 10 años en las mujeres; a partir de entonces, la talla tienden a empeorar como consecuencia del inicio tardío de la pubertad, comportándose los pacientes como maduradores lentos, con un pico de velocidad de crecimiento tardío y atenuado. La talla final en estos pacientes se alcanza tardíamente y la media oscila, según las series, entre 161- 170 ± 5 cm en los varones y entre 150-153 cm ± 5 cm en las mujeres (pérdida en la talla final de unas 2 DE respecto a la población de referencia). En cualquier caso, y aun siendo la talla baja uno de los criterios diagnósticos mayores (Tabla I), alrededor del 50% de los niños con el síndrome de Noonan presentan una talla por encima de -2 DE respecto a la media de su población de referencia; de forma que, dependiendo de la definición de talla baja que utilicemos, muchos de ellos serán considerados niños normales bajos.<sup>1</sup>

## Cardiopatía

La afectación cardíaca es una de las manifestaciones clínicas más características del Síndrome de Noonan y está presente en alrededor del 50-90% de los pacientes. El tipo y la severidad de la cardiopatía pueden ser muy variables, oscilando entre formas muy leves y formas muy graves, capaces de poner en peligro la vida del paciente. La estenosis pulmonar valvular congénita y la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva (CHO) son las más frecuentes, con incidencias variables según las series y el tipo de mutación encontrado, pero se han descrito otras muchas anomalías, entre ellas: defectos septales atrio-ventriculares, valvulopatía mitral, coartación de aorta y tetralogía de Fallot. También, son frecuentes y características las alteraciones electrocardiográficas, en forma de: desviación del eje cardíaco a la izquierda (característico del adulto, pero muy infrecuente en niños), relación R/S anormal en precordiales izquierdas (predominio de S) y ondas Q anómalas (más anchas y profundas de lo normal). Estas modificaciones en el EKG están presentes en el 50-60% de los pacientes y su causa es desconocida, pero no se relacionan con la presencia de una determinada anomalía cardíaca y pueden ser de ayuda diagnóstica.

La presencia de un corazón normal en el período neonatal o en la primera infancia no descarta la posibilidad de que estos pacientes desarrollen una CHO en la infancia más tardía; por ello, las evaluaciones cardiológicas, incluyendo ecocardiografía y EKG, deben realizarse periódicamente a lo largo de la infancia y adolescencia.<sup>1</sup>

## Deformidad torácica

Las deformidades torácicas son muy frecuentes en el SN (70-95%), especialmente la presencia de pectus carinatum en la parte superior del esternón y pectus excavatum en la parte inferior; en cualquier caso, pese a su frecuencia, rara vez precisan corrección quirúrgica. También es frecuente, al igual que en el síndrome de Turner, el hallazgo de un tórax ensanchado con aumento de la distancia intermamilar.<sup>1</sup>

## Alteraciones neurológicas

El retraso en el desarrollo motor y del lenguaje y los problemas de aprendizaje, con frecuencia asociados a trastorno por déficit de atención e hiperactividad, son bastante comunes en los pacientes con el Síndrome de Noonan, lo que determina, en muchos casos, necesidades educativas especiales. La hipotonía, frecuente en los primeros años de vida, puede contribuir al retraso motor y las dificultades de audición y visión (Tabla II) al retraso de aprendizaje. Pese a ello y, aunque el rango en el CI es muy amplio y se



han descrito situaciones de retraso mental severo, la mayoría de los pacientes con el Síndrome de Noonan poseen un CI dentro del rango bajo de la normalidad.

Los trastornos de conducta de estos pacientes han sido escasamente estudiados; no obstante, se han descrito, entre otras alteraciones: trastornos del humor, impulsividad, dificultades en la adaptación social, en la planificación y organización de conductas y en la identificación y expresión de los estados emocionales (alexitimia).<sup>1</sup>

### Otras alteraciones

La presencia de criptorquidia, uni o bilateral, es un hallazgo frecuente en los pacientes con Síndrome de Noonan (60-80%); no obstante, se desconoce en qué medida contribuye a los frecuentes problemas de fertilidad que se observan en los varones y que se supone son responsables, al menos en parte, de la mayor frecuencia, en las formas familiares, de transmisión materna (3:1).

Los trastornos hematológicos son también una manifestación clínica característica, en forma de diátesis hemorrágica (hematomas y sangrado) y aumento de la incidencia de trastornos mieloproliferativos. En cuanto a la diátesis hemorrágica, la presentan alrededor del 50-60% de los pacientes y las anomalías más frecuentes incluyen: deficiencia de factores VIII (enfermedad de von Willebrand), XI y XII, y trombocitopenia. La gravedad de la diátesis hemorrágica es muy variable; de forma que, la mayoría tienen formas leves-moderadas y, menos de un 5%, formas severas.

Dado que estos pacientes sufren con frecuencia intervenciones quirúrgicas (orquidopexia, cardiopatía...), su valoración previa a cualquier intervención quirúrgica es imprescindible. Los trastornos mieloproliferativos, en concreto dos tipos de leucemias: leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y leucemia linfoblástica aguda (LLA), aunque infrecuentes, tienen una mayor incidencia en estos pacientes que en la población normal y deben ser evaluados periódicamente. La LMMJ es una forma rara de leucemia, que se asocia especialmente a determinadas mutaciones en el gen PTPN11y en las que se ha visto una alta incidencia de regresión espontánea sin tratamiento; no obstante, también se han descrito formas con un curso evolutivo más agresivo o que evolucionan a leucemia mieloide aguda.

Los trastornos en el desarrollo del sistema linfático pueden determinar hallazgos intrauterinos (polihidramnios, aumento de la translucencia nuchal, derrame pleural, etc.) o neonatales (edema en dorso de manos y pies, linfedema generalizado) que pueden contribuir a un diagnóstico precoz. Al igual que ocurre en el Síndrome de Turner, las

alteraciones linfáticas estarían relacionadas con la patogenia de las alteraciones fenotípicas de estos pacientes, así como con alguna de las alteraciones cardíacas.<sup>1</sup>

### 6.1.2. Interacción Cronológica

De acuerdo a la edad es necesario realizar evaluaciones por órganos, aparatos y sistemas en búsqueda de anomalías asociadas.

### 6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.

**Tabla I**

<i>Criterios diagnósticos</i>	<i>Mayores</i>	<i>Menores</i>
1. Facies	• Típica	• Sugerente
2. Cardíacos	• Estenosis valvular pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva y/o EKG típico	• Otros defectos cardíacos
3. Talla	• < Percentil 3	• < Percentil 10
4. Pared del tórax	• Pectus carinatum/excavatum	• Tórax ancho
5. Historia familiar	• Pariente de 1 <sup>er</sup> grado con diagnóstico establecido de SN	• Pariente de 1 <sup>er</sup> grado con diagnóstico sugerente de SN
6. Otros	• Presencia de las 3 anomalías	• Presencia de alguna de las 3 anomalías
• Retraso mental		
• Criptorquidia		
• Displasia linfática		
<i>Interpretación: se establece el diagnóstico de síndrome de Noonan cuando:</i>		
• Facies típica + 1 criterio mayor		
• Facies típica + 2 criterios menores		
• Facies sugerente + 2 criterios mayores		
• Facies sugerente + 3 criterios menores		

Tomado de: Van der Burgt, I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2, 4 (2007).

<https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4>

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Noonan

**Tabla II**

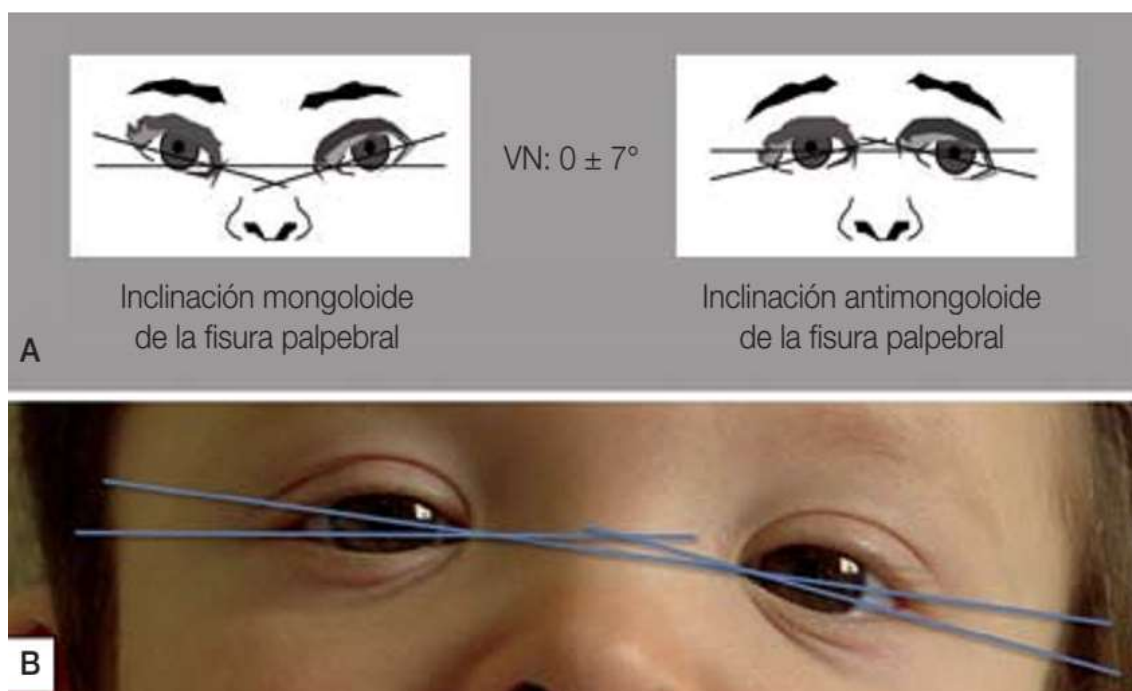
Características	Semiología	%
Crecimiento y pubertad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peso y longitud (media: 47 cm) al nacimiento normales</li> <li>Dificultades en la alimentación y fallo para medrar en la infancia</li> <li>Talla baja (inicio postnatal):</li> <li>Retraso puberal y de la edad ósea de ~ 2 años:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad media de menarquia: 14,6 años</li> </ul> </li> <li>Estirón puberal reducido/ausente</li> </ul>	<p>40-60</p> <p>50-80</p>
Cabeza/cuello	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cara triangular con frente amplia</li> <li>Orejas (implantación baja y rotación hacia atrás, hélix grueso)</li> <li>Anomalías oculares (ptosis palpebral, hendiduras palpebrales antimongoloides, epicanthus, estrabismo, proptosis, miopía y nistagmus)</li> <li>Filtrum profundo con picos anchos del borde vermilion del labio superior</li> <li>Anomalías en el cuello (corto o palmeado –Ptergium coli)</li> <li>Paladar ojival</li> <li>Maloclusión dentaria</li> <li>Implantación baja de la línea posterior del cabello</li> <li>Micrognatia</li> </ul>	<p>44-90</p> <p>95</p> <p>95</p> <p>95</p> <p>34-45</p> <p>35</p> <p>32</p> <p>22</p>
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Defecto cardíaco congénito:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Estenosis pulmonar valvular (50%)</li> <li>Defectos septales auriculares (10%)</li> <li>Defectos septales ventriculares (5%)</li> <li>Ductus arterioso persistente (3%)</li> <li>Otros (estenosis aórtica, anomalías mitrales...)</li> </ul> </li> <li>Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva</li> <li>EKG característico</li> </ul>	<p>50-75</p> <p>10-20</p> <p>60</p>
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalías en el esternón (pectus carinatum superior y excavatum inferior)</li> <li>Tórax ancho con aumento de la distancia internamilar</li> </ul>	70-95
Genitourinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>Criptorquidia</li> <li>Fertilidad disminuida en varones y normal en mujeres</li> <li>Malformaciones del tracto urinario (estenosis pieloureteral y/o hidronefrosis)</li> </ul>	<p>60-80</p> <p>10</p>
Esqueleto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cubitus valgo</li> <li>Clinobraquidactilia</li> <li>Sinostosis radio-ulnar</li> <li>Hiperextensibilidad articular</li> <li>Talipes equinovaros</li> <li>Anomalías vertebrales y/o escoliosis torácica</li> </ul>	<p>50</p> <p>30</p> <p>2</p> <p>50</p> <p>12</p> <p>25</p>
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retraso leve en el desarrollo motor</li> <li>Retraso del lenguaje</li> <li>Trastornos del aprendizaje</li> <li>Retraso mental, habitualmente leve (cociente intelectual medio de 85, pero con un rango muy amplio)</li> <li>Problemas sociales, de atención y de conducta</li> </ul>	<p>26</p> <p>20</p> <p>15</p> <p>25-35</p>
Hematológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de hematomas y sangrado                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento del tiempo de sangrado</li> <li>Deficiencia del factor VIII (von Willebrand), XI y XII</li> <li>Trombocitopenia</li> <li>Defectos en la función plaquetaria</li> </ul> </li> <li>Trastornos mieloproliferativos (leucemia juvenil mielomonocítica)</li> </ul>	55
Dermatológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nevus pigmentados</li> <li>Manchas "café con leche"</li> <li>Lentiginos</li> <li>Queratosis pilaris en miembros y queratosis pilaris atrophicans de la cara, que puede conducir a la desaparición de las cejas</li> <li>Anomalías en el pelo: escaso y fino (10%) o espeso y rizado (30%)</li> </ul>	<p>25</p> <p>10</p> <p>3</p> <p>14</p> <p>40</p>
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>Displasia de vasos linfáticos (hipoplasia, aplasia)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Linfedema del dorso de las manos y pies (desaparece en la infancia)</li> <li>Linfedema generalizado</li> <li>Linfangiectasia intestinal o pulmonar</li> <li>Quilotórax espontáneo</li> </ul> </li> <li>Pérdida de audición:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Por otitis media de repetición</li> <li>Por sordera neurosensorial</li> <li>Por anomalías estructurales del oído interno</li> </ul> </li> <li>Hepatoesplenomegalia en la infancia (etiopatogenia incierta y sin disfunción)</li> </ul>	<p>20</p> <p>15-40</p> <p>25-50</p>

Tomado de: Van der Burgt, I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2, 4 (2007).

<https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4>

**FIGURA I**

Tomado de: Pediatr Integral 2010; XIV(8):636-647

**FIGURA II**

Tomado de: Pediatr Integral 2010; XIV(8):636-647

**FIGURA III**

Tomado de: Pediatr Integral 2010; XIV(8):636-647

## 6.2. Diagnóstico

### 6.2.1. Criterios de Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Noonan es clínico. Dada la expresividad tan variable, se han descrito criterios diagnósticos (Tabla I) :

### 6.2.2. Diagnóstico diferencial

17,18

- Síndrome de Turner
- Síndrome cardio-facio-cutáneo
- Síndrome de Costello
- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- Síndrome LEOPARD

## 6.3. Exámenes Auxiliares

### 6.3.1. De Patología Clínica

- ✓ Hemograma y recuento diferencial
- ✓ Pruebas de coagulación sanguínea (Tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).
- ✓ TSH
- ✓ T4L
- ✓ Examen completo de orina



### 6.3.2. De imágenes

- ✓ Radiografía de columna completa
- ✓ Radiografía de torácx
- ✓ Ecografía renal
- ✓ Ecografía abdominal completa
- ✓ Ecocardiograma
- ✓ Resonancia magnética cardiovascular

### 6.3.3. De exámenes especiales complementarios

#### De Genética

- ✓ Cariotipo en sangre periférica.
- ✓ Panel molecular para Síndromes de Cardiopatías Congénitas, en línea germinal.
- ✓ Análisis de micromatrices cromosómica (Muy raro).

#### Otros

- ✓ De presentar cefalea, o cualquier otro síntoma neurológico, se recomienda realizar una resonancia magnética cerebral
- ✓ Potenciales evocados auditivos
- ✓ Fondo de ojo

## 6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva

Los pacientes con Síndrome de Noonan deben ser atendidos en establecimientos de salud altamente especializados del Ministerio de Salud, categoría III-2, como el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Adicionalmente, puede aplicarse en establecimientos de salud de igual o menor complejidad que brinden atención al paciente pediátrico y cuenten con los recursos necesarios y la especialidad para la atención.

### 6.4.1. Medidas generales y preventivas

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas. (Ver anexo 1 y 3).

### 6.4.2. Terapéutica

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas. (Ver anexo 2) :

#### 6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

En el periodo neonatal y de lactante pueden precisar sonda nasogástrica o gastrostomía para alimentación. Complicaciones menores del uso de la sonda nasogástrica pueden incluir sangrado nasal, sinusitis y dolor de garganta. A veces se producen complicaciones más significativas incluyendo erosión de la nariz donde está anclado el tubo, perforación del esófago, aspiración pulmonar, colapso pulmonar o colocación intracraneal del tubo. Complicaciones menores de la gastrostomía pueden incluir celulitis, rebosamiento del estoma, íleo paralítico, y otras menos frecuentes.<sup>19</sup>

El tratamiento con hormona de crecimiento aumenta la velocidad de crecimiento durante los primeros 2-3 años de tratamiento.<sup>20</sup> No se han descrito efectos adversos de crecimiento de la pared ventricular, aunque en caso de miocardiopatía obstructiva debe ser valorado conjuntamente por un endocrinólogo y cardiólogo.

Debe evitarse el tratamiento con ácido acetil salicílico en caso de alteración de la coagulación demostrada.<sup>18, 21, 22</sup>

Las complicaciones operatorias y postoperatorias que podrían presentar los pacientes con Síndrome de Noonan son las mismas de la población en general.<sup>23</sup>

#### 6.4.4. Signos de alarma

Los signos de alarma a considerarse en el Síndrome de Noonan son principalmente los que se relacionan a las alteraciones cardiovasculares: taquipnea, taquicardia, agitación, diaforesis, disnea, retraso en el crecimiento, cianosis, palidez e intolerancia al ejercicio. También deben considerarse los relacionados a una mayor tendencia al sangrado y a un riesgo incrementado de una variedad de leucemia.

#### 6.4.5. Criterios de Alta

No aplica. Paciente requiere un control anual de por vida

#### 6.4.6. Pronóstico

Con asesoramiento y un cuidado especial, la mayoría de niños afectados pueden llegar a llevar una vida normal en la edad adulta. Los signos y síntomas

disminuyen con la edad y la mayoría de pacientes adultos afectados por el síndrome de Noonan no necesitan ningún tratamiento médico particular.<sup>24</sup>

## 6.5. Complicaciones

Dependiente de los diagnósticos de las anomalías asociadas. Las complicaciones se especifican en el anexo 3.

## 6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia

### 6.6.1. Criterios de Referencia:

Los pacientes son referidos cuando:

- ❖ Confirmación molecular del Síndrome de Noonan mediante técnicas de secuenciamiento masivo. Se referirá a institutos del tercer nivel de atención que cuenten con las técnicas antes descritas.
- ❖ Requerirán tratamiento cardioquirúrgico de alta especialización, en un instituto de tercer nivel.
- ❖ Para realizar el diagnóstico de patologías asociadas al Síndrome de Noonan (ver anexo 1). Podrán ser realizadas en el segundo y tercer nivel de atención.
- ❖ La evaluación y el control psicológico, podrá ser realizado en cualquier nivel de atención.

### 6.6.2. Criterios de Contrarreferencia:

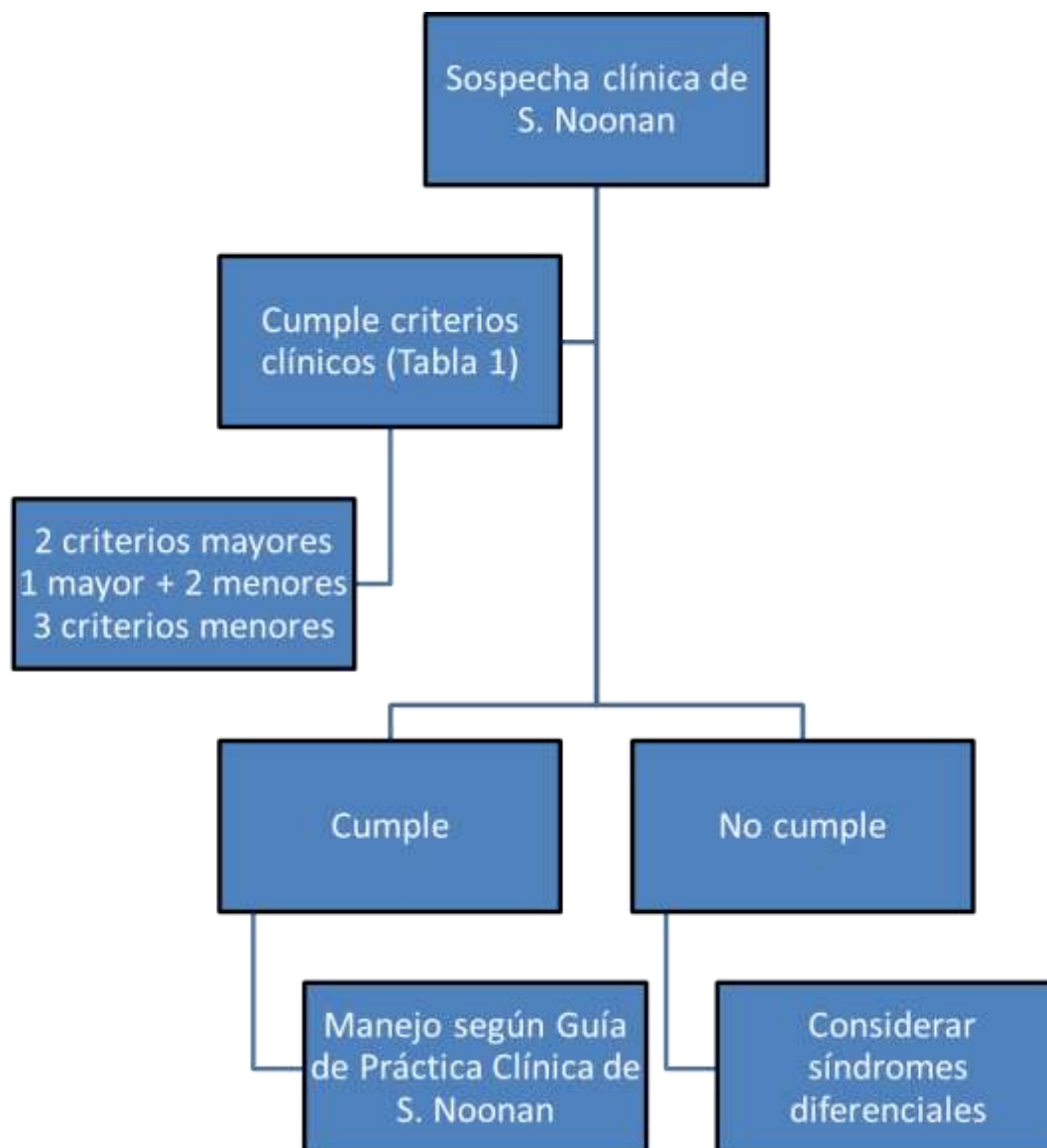
Los pacientes son contrarreferidos cuando:

- ❖ Se haya realizado el diagnóstico clínico y/o molecular del Síndrome de Noonan.
- ❖ Se ha realizado el diagnóstico de patologías asociadas.
- ❖ Se han realizado las evaluaciones por las especialidades clínicas o quirúrgicas y se hayan definido los tratamientos específicos, según hallazgos.
- ❖ El paciente haya iniciado un Programa de Estimulación Integral Temprana.
- ❖ El seguimiento de los pacientes menores de 18 años se realiza por el pediatra en su Centro Asistencial de Origen.
- ❖ En el caso de pacientes mayores de 18 años, el seguimiento se realizará en su Centro Asistencial de Origen, por el médico Internista.



## 6.7. Fluxograma:

### FLUXOGRAMA GENERAL EN CASO DE SOSPECHA CLÍNICA



Elaboración propia Luis Eduardo Celis García

**VII. Anexos****ANEXO 1: Evaluaciones recomendadas para pacientes con Síndrome de Noonan**

<b>Categoría</b>	<b>Recomendaciones</b>
<b>General</b>	Completar el examen físico y neurológico apropiado para la edad al momento del diagnóstico, y luego anualmente.
<b>Infancia</b>	Evaluaciones mensuales de crecimiento (incluido el perímetro cefálico) y alimentación. Evaluación nutricional si hay dificultades para la alimentación. El reflujo gastroesofágico puede ser un contribuyente. Derivar a cirugía pediátrica y/o urología si hay criptorquidia. Derivar a neurocirugía si se sospecha de craneosinostosis.
<b>Genética</b>	Evaluación por la especialidad de genética al momento del diagnóstico, para confirmar el diagnóstico clínico y las posibles pruebas genéticas.
<b>Hormona tiroidea</b>	Perfil tiroideo cada 3 a 5 años, desde los 5 años.
<b>Crecimiento</b>	Medir la altura, el peso y el perímetro cefálico al nacer y luego mensualmente. Usar tablas de crecimiento específicas para el síndrome de Noonan. Derivar a endocrinología si la velocidad de crecimiento es reducida o la talla es inferior a la esperada.
<b>Desarrollo</b>	Evaluación del neurodesarrollo por parte de pediatría, de existir alteraciones, referir a medicina física y rehabilitación. Evaluación neuropsicológica como mínimo, al inicio de la escuela primaria y secundaria. Considerar otras evaluaciones, según se requiera. Evaluación integral en presencia de ansiedad o si se sospecha deterioro cognitivo a cualquier edad.
<b>Audición</b>	Evaluación integral por otorrinolaringología al diagnóstico, luego anualmente hasta los 11 años. Reevaluar si hay inquietudes clínicas.
<b>Visión</b>	Evaluación integral por oftalmología al diagnóstico, luego anualmente.

## Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Noonan

<b>Categoría</b>	<b>Recomendaciones</b>
<b>Cardiología</b>	Evaluación cardíaca (incluida la ecocardiografía) en el momento del diagnóstico; si es normal, ecocardiografía cardíaca anualmente hasta la edad de tres años, luego cada cinco años de por vida por riesgo de miocardiopatía, enfermedad de la válvula aórtica o dilatación aórtica.
<b>Hematología</b>	Según mutaciones específicas, solicitar un hemograma completo cada tres meses hasta la edad de cinco años.  Llevar a cabo pruebas de coagulación sanguínea en pacientes mayores de 5 años (al menos una vez), o antes si se realiza un procedimiento quirúrgico importante.
<b>Renal</b>	Ecografía renal al diagnóstico.
<b>Ortopédico</b>	Evaluación para el pie equinovaro (pie zambo).  Evaluación de la columna para detectar escoliosis.  Derivar a fisioterapia por retraso en el desarrollo psicomotor o hipermovilidad.
<b>Dental</b>	Evaluación anual.  Derivar a cirugía bucomaxilofacial si se sospecha de lesión de células gigantes en mandíbula.
<b>Piel</b>	Derivar a dermatología si se sospecha de queratosis pilaris.
<b>Linfedema</b>	Evaluar la presencia de linfedema en cada examen; referir a cirugía vascular de ser necesario.
<b>Neurología</b>	Derivar a neurología en presencia de aumento anormal del perímetro cefálico o cefalea u otros síntomas neurológicos, ya que la malformación de Chiari, la hidrocefalia y la enfermedad de moyamoya son posibles.

Elaboración propia Luis Eduardo Celis García

**ANEXO 2: Características y tratamiento por sistemas**

Características comunes	Características menos comunes también significativas	Tratamiento	Especialidades implicadas con frecuencia (además de medicina general y pediatría)
<b>Anomalías cardiovasculares (75%)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Estenosis de la válvula pulmonar (50%)</li><li>Cardiomiopatía hipertrófica (20-30)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• CIA</li><li>• CIV</li><li>• PCA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La cirugía cardiaca u otro procedimiento, se evaluará de forma independiente.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cirugía cardiovascular</li><li>• Cardiología</li></ul>
<b>Gastroenterología</b> <b>Vómitos (20%)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RGE</li><li>• Malrotación intestinal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alimentación por sonda NG (raro)</li><li>• Intervenciones médicas, apoyo terapéutico adecuado y de medicamentos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastroenterología</li><li>• Cirugía general</li><li>• Nutrición</li><li>• Fisioterapia</li><li>• Radiología</li></ul>
<b>Anomalías genitourinarias</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Critorquidia (77%)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estenosis pieloureteral (11%)</li><li>• Hidronefrosis</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vigilancia</li><li>• Tratamiento médico</li><li>• Reparación quirúrgica</li><li>• La orquiopexia debe realizarse a la edad de 1 año si los testículos permanecen sin descender en ese momento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Urología</li><li>• Nefrología</li><li>• Ginecología</li><li>• Radiología</li></ul>
<b>Oftalmología</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alteración de la cámara anterior (75%)</li><li>• Alteración de la refracción</li><li>• Ambliopía</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nistagmus (10%)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Examen ocular</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oftalmología</li></ul>

**Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Noonan**

<b>Características comunes</b>	<b>Características menos comunes también significativas</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>Especialidades implicadas con frecuencia (además de medicina general y pediatría)</b>
<b>Esqueleto</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pectum carinatum superior/excavatum inferior (75-95%)</b></li> <li>• <b>Cubitus valgus (50%)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías vertebrales (25%)</li> <li>• Escoliosis (15%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografías</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ortopedia</li> <li>• Radiología</li> <li>• Cirugía de la mano</li> <li>• Neurocirugía</li> </ul>
<b>Hematología y oncología</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T.de coagulación (30%)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mielomonocítica juvenil (raro)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematología</li> </ul>
<b>Crecimiento y desarrollo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Discapacidad intelectual leve (35%)</b></li> <li>• <b>Retraso del desarrollo psicomotor(26%)</b></li> <li>• <b>T. de lenguaje (20%)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problemas de aprendizaje (15%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervención temprana</li> <li>• Lenguaje de signos</li> <li>• Apoyo educativo</li> <li>• Asesoramiento vocacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pediatría evolutiva •</li> <li>Patología del habla y del lenguaje</li> <li>• Terapia ocupacional</li> <li>• Neuropsicología</li> </ul>
<b>Alteraciones cutáneas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Queratosis pilaris (50%)</b></li> <li>• <b>Manchas café con leche (10%)</b></li> <li>• <b>Nevus (25%)</b></li> <li>• <b>T. de lenguaje (20%)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lentigos (2%)</li> <li>• Queratosis pilaris</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emolientes, agentes queratolíticos</li> <li>• Asesoramiento del cuidado de la piel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatología</li> </ul>
<b>Otros</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Malformación de Chiari tipo I</b></li> <li>• <b>Lesión de células gigantes en mandíbula</b></li> <li>• <b>Trastornos mieloproliferativos</b></li> <li>• <b>LLA - LMA</b></li> <li>• <b>Tumores sólidos, como el rabdomiosarcoma y el neuroblastoma</b></li> </ul>		Se evaluarán de forma individualizada	Se evaluarán de forma individualizada

Elaboración propia Luis Eduardo Celis García

**ANEXO 3 Consideraciones y precauciones importantes**

<b>Neumonía por aspiración</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Como prevención puede ser necesario aplicar métodos de aspiración y fisioterapia torácica</li><li>• Puede ayudar tomar la comida en pequeñas porciones</li><li>• Suele ser necesaria la alimentación por sonda</li></ul>
<b>Anomalías craneofaciales que puedan afectar la intubación</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Investigaciones y consideraciones preparatorias antes de la cirugía</li></ul>
<b>Anomalías vertebrales que puedan afectar la administración de anestesia espinal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Investigaciones y consideraciones preparatorias antes de la cirugía</li></ul>
<b>Trastorno de coagulación</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Llevar a cabo pruebas de coagulación sanguínea en pacientes mayores de 5 años (al menos una vez), o antes si se realiza un procedimiento quirúrgico importante</li></ul>
<b>Hipertemia maligna</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riesgo estándar de hipertermia maligna. Evitar anestésico inhalados de los pacientes Noonan Like, que cursan con miopatía y CPK aumentado.</li></ul>
<b>Neoplasias tumorales hematológicas y sólidas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• A pesar del aparente aumento de la incidencia de neoplasias tumorales hematológicas y sólidas, no se han evaluado ni recomendado estrategias de vigilancia</li></ul>

Elaboración propia Luis Eduardo Celis García

## VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía

1. Pozo Román J. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos). *Pediatr Integral* [revista en Internet]. 2010 Disponible en: <http://www.sepeap.org/secciones/documentos/pdf/636-647 Noonan.pdf>.
2. Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:56-63.
3. J Ibrahim, Division of Genetics, St Joseph's Children's Hospital. Noonan Syndrome. *Emedicine*, May 23, 2103.
4. Jongmans M., Otten B., · Noordam K., · van der Burgt I., Genetics and Variations in Phenotypes in Noonan Síndrome. *Horm Res*. 2004, 56-59.
5. Takahashi I, Utsunomiya M, Inoue K, Takahashi T, Nozaki J, Wada Yasunhiko, et al. A PTPN11 gene mutation causing Noonan syndrome is not associated with short stature in general population. *The Tohoku Journal Experimental Medicine*, April 2006, 255-9.
6. Ferreira, Souza, Arnhold, Mendonca, et al. PTPN11 mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan Syndrome. *Journal Clin Endocrinology Metab*. 2005. 5156-60.
7. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child*. 1974;127:48-55.
8. Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, et al. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A* 2017; 173:2323.
9. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75:492.
10. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med* 2018; 20:1175.
11. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:4.
12. Gladys Verdezoto, Ruth Rugel1, Antonio Aguilar, et al. Reporte de caso clínico: síndrome de Noonan. *Rev. Med. FCM-UCSG*, Año 2011, Vol.17 N°3. Págs. 209-214
13. Wright EM, Kerr B. RAS-MAPK pathway disorders: important causes of congenital heart disease, feeding difficulties, developmental delay and short stature. *Arch Dis Child* 2010; 95:724.
14. Kouz K, Lissewski C, Spranger S, et al. Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation. *Genet Med* 2016; 18:1226.
15. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* 2013; 381:333.

16. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007; 92:128.
17. Noonan syndrome guideline development group. Management of Noonan syndrome. A clinical guideline. [https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265\\_Noonan\\_Guidelines.pdf](https://rasopathiesnet.org/wp-content/uploads/2014/01/265_Noonan_Guidelines.pdf) (Accessed on November 30, 2017).
- 18.
19. Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2019 Aug 8]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>
20. Osona Rodríguez de Torres B, Peña Zarza JA, Figuerola Mulet J. Complicaciones respiratorias en el niño con trastorno de deglución y/o reflujo gastroesofágico. *Protocolo diagnóstico pediátrico*. 2017;1:343-356.
21. Seo GH, Yoo HW. Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(4):176-181. doi:10.6065/apem.2018.23.4.176.
22. Artoni A, Selicorni A, Passamonti SM, et al. Hemostatic abnormalities in Noonan syndrome. *Pediatrics* 2014; 133:e1299.
23. Cavé H, Caye A, Strullu M, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur J Med Genet* 2016; 59:173.
24. Asahi Y, Fujii R, Usui N, et al. Repeated General Anesthesia in a Patient With Noonan Syndrome. *Anesth Prog* 2015; 62:71.
25. *Orphanet: Síndrome de Noonan*. (s.f.). Recuperado 2 de octubre de 2020, de [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=es&Expert=648](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=648)