

# Estudio familiar en tres casos de Síndrome de Noonan

Drs. María E. Willshaw Z.\*, Ronald Sánchez\*,  
Manuel Aspillaga B.\*\*

El síndrome de Noonan aparece descrito como una entidad propia por Noonan y Ehmke en 1963. Los principales hechos clínicos que caracterizan a este síndrome son: talla baja, hipertelorismo ocular, inclinación antimongoloide de los ojos, paladar ojival, orejas de implantación baja, cuello corto y alado, implantación baja del cuello, tórax en escudo con depresión esternal, cardiopatía derecha, anomalías renales, menarquia retardada, criptorquidia, cubitus valgus, retardo mental de grado variable y alteraciones dermatoglíficas.

La definición de este cuadro resulta importante, ya que anteriormente se usaba una nomenclatura que pretendía diferenciarlo del síndrome de Turner, pero sin establecer bien las diferencias. (2) Estas diferencias radican fundamentalmente en el aspecto facial, tipo de cardiopatía y constitución cromosómica. (2) Ya no debe hablarse entonces de pseudo Turner femenino, sino de síndrome de Noonan, en aquellas pacientes cuyas alteraciones fenotípicas recuerdan parcialmente al síndrome de Turner, pero con un cariograma normal.

En nuestro trabajo pretendemos, a través del estudio clínico y cromosómico de tres pacientes, contribuir a la interpretación genética de este cuadro, efectuando además el estudio clínico y dermatoglífico de los familiares, tendiente a aclarar el tipo de herencia, que ha sido muy discutida hasta la actualidad. (3)

\*Endocrinología y Genética, Departamento de Pediatría, Hospital Manuel Arriarán.

\*\*Genética, Departamento de Pediatría, Hospital Calvo Mackenna.

## MATERIAL Y METODO

Tres pacientes de sexo masculino que consultan en el Servicio de Endocrinología y Genética del Hospital Manuel Arriarán, dos referidos desde Neurología por retardo de talla asociado a retardo mental y uno que consultó por criptorquidia en nuestro Servicio.

### Caso N° 1

Sexo masculino. Consulta en el Servicio de Neurología a la edad de siete años por un retardo del aprendizaje. Llama la atención su talla baja y la presencia de alteraciones somáticas propias del síndrome de Noonan asociadas a criptorquidia. No se evidenció existencia de cardiopatía (Figura 1).

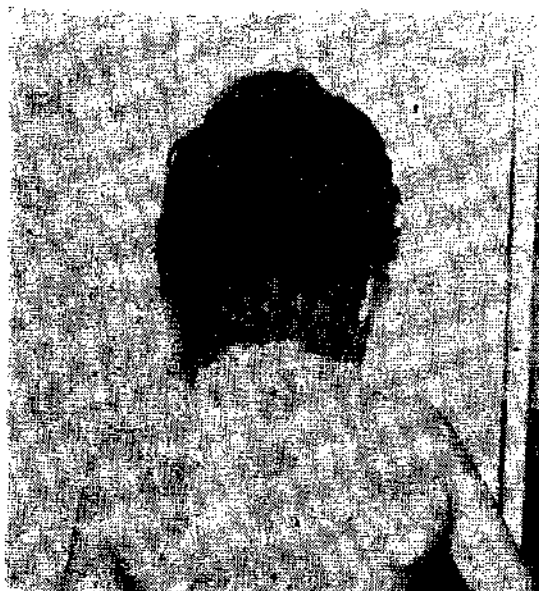


Figura 1

Se aprecia pterigium coli e implantación baja del pelo.

En relación con la criptorquidia se efectuó cromatina sexual y cariograma. La cromatina resultó negativa y el cariograma 46 xy. No se apreció descenso testicular luego de 10.000 u. de APL, por lo que se aconsejó efectuar orquidopexia.

Aparentemente sería un caso esporádico, ya que el examen de la madre de la abuela materna y de dos tíos maternos fue normal. No fue posible examinar al padre.

#### Caso N° 2

Sexo masculino. Tres años de edad; sin retardo de talla, pero con los elementos faciales, deformación esternal y criptorquidia propias del síndrome de Noonan. No se observó retardo mental ni cardiopatía. La cromatina sexual fue negativa y el cariograma 46 xy.

Los dermatoglifos mostraron un RTLD alto y un pattern anormal de crestas dérmicas con un surco simiano grado I y II en la palma izquierda y derecha, respectivamente.

En la madre se encontró talla baja (1,48 m), hipertelorismo ocular y dermatoglifos alterados, pero no idénticas al paciente.

En la abuela materna existía talla baja (1,44 m), inclinación antimongoloide de los ojos y tórax en escudo con depresión esternal. También presentaba alteraciones dermatoglíficas RTLD muy bajo = tres. Nueve Arcos y Presillas cubital. Fórmula palmar de Wilder alterada en ambas manos. Angulo ATD distal bilateral.

#### Caso N° 3

Sexo masculino, once años de edad. Referido por retardo de talla asociado a criptorquidia bilateral a la edad de nueve años. Inicialmente no se había catalogado como síndrome de Noonan hasta que se buscó el resto de los signos, de los cuales estaban presentes: facies con inclinación antimongoloide de los ojos, depresión esternal, tórax en quilla, retardo mental moderado (CI 70, según Binet) (Figura N° 2).

Extremidades superiores presentaban cubitus valgus bilateral. Se descartó cardiopatía asociada. La radiografía de columna mostró espina bífida en L5 y sacro. Columna cervical normal. Pielografía descendente normal. Cro-



Figura 2

Se aprecia la depresión esternal característica del síndrome de Noonan.

matina negativa, cariograma 46 xy. Dermatoglifos: RTLD bajo (87), recuento a-b alto y surco simiano grado I.

En la madre se encontró exclusivamente hipertelorismo con RTLD normal y fórmula palmar de Wilder alterada. Un hermano de ocho años con talla e inteligencia normal presentaba solamente hipertelorismo y fórmula palmar de Wilder alterada.

En el paciente el RTLD lo observamos bajo (87) con alteración de la fórmula palmar y trirradio axial intermedio.

#### COMENTARIO

De los tres casos presentados nos parece que en el número dos y en el tres hay elementos sugerentes de un tipo familiar con herencia autosómica dominante. En cuanto a la expresividad, aparece con rangos variables en cada generación, (10) lo que no habría permitido

valorar distintos hechos semiológicos, sino en una búsqueda intencionada de ellos.

Se describe como más frecuente al retardo de talla y mental en los casos familiares. (10) Sin embargo, estas alteraciones fueron muy destacadas en el caso número uno, que consideramos esporádico y no se presentaron en el número dos catalogado como de tipo familiar.

La cardiopatía, que de acuerdo a las publicaciones conocidas aparece en 50% de los casos, (1) nosotros la descartamos en los tres pacientes, lo que no era de esperar, pues se dice que es más frecuente en los varones de la familia afectada. (10) Justamente a la existencia de cardiopatía se atribuía el que no alcanzaran la edad adulta (edad de la fertilidad) y por lo tanto no se observara la transmisión de padre a hijo. Hay un solo caso de transmisión padre a hijo (9) publicado.

La criptorquidia la observamos en forma constante; se consigna una mayor frecuencia en los casos esporádicos. (10)

En el caso número tres fue necesario efectuar pexia testicular bilateral. En el caso número tres, que correspondía al mayor de los pacientes, aparece descrito en el protocolo operatorio un testículo de aspecto aplásico macroscópicamente.

En todos nuestros pacientes tuvimos una cromatina negativa (0%), un cariograma 46 xy.

Se puede considerar que la cromatina y el cariograma son los elementos claves para hacer el diagnóstico diferencial entre síndrome de Turner y de Noonan. Además, en nuestros casos se demuestra la utilidad de los dermatoglifos, que realizados en los tres casos índices y en sus familiares directos, demostraron alteraciones que, aunque constantes, las diferencian del pattern normal. Sería éste argumento a favor de la herencia autosómica dominante, teoría que goza de más amplia aceptación en la actualidad.

#### REFERENCIAS

1. Noonan, J.A., and Ehnke, D.A.: J. Pediat. 63: 468, 1963.
2. Summitt, R.L., Opitz, J.M., and Smith, D.W.: J. Pediat. 67: 936, 1965.
3. Penrose, L.S.: Lancet 1: 298, 1967.
4. Nora, J.J., and Sinha, A.K.: Lancet 2: 256, 1967.
5. Ferguson - Smith, M.A.: J. M. Gent. 2: 93, 1965.
6. Summitt, R.L.: J. Pediatr. 74: 155, 1969.
7. Levy, E.P., Pasha-yan, H., Fraser, F.C., and Pinsky, L.: Am. J. Dis. Child. 120: 36, 1970.
8. Baird, P.A., and De Jony, B.P.: J. Pediatr. 80: 110, 1972.
9. Qazi, Q.H., Amon, R.G., Paydar, M.H., Mape, H.C.: Am. J. Dis. of Child. 127: 696, 1974.
10. Collens, Edith, and Turner, Gillian.: Journal of Pediatr. 83: 941, 1973.
11. Pinsky, L.: Am. J. Dis. Child. 120: 36, 1970.
12. Abdel-yalam, E., Temtany, S.A.: J. Pediatr. 74: 67, 1969.