

Síndrome de Noonan por mutación en el gen *PTPN11*

Sr. Editor:

El síndrome de Noonan aparece en uno de cada 1.000-2.500 recién nacidos, tiene un carácter autosómico dominante y se caracteriza por presentar talla baja, dismorfias faciales, defectos cardíacos y criptorquidia en varones. El gen responsable (*PTPN11*) ha sido recientemente identificado, y explica entre el 30 y el 50% de los casos diagnosticados por la clínica¹.

Paciente de 5 años y 2 meses que consulta en nuestro servicio desde los 3 años por presentar un fenotipo característico. No antecedentes familiares de interés. Cesárea por oligoamnios, peso de recién nacido 3.350 g. Desarrollo psicomotor normal, estenosis válvula pulmonar intervenida a los 7 meses. Orquidopexia bilateral a los 2 años y 7 meses. Laringotraqueomalacia. Púrpura trombocitopénica a los 2 años y 9 meses. Talla diana 172,2 cm. En la exploración física inicial destacaba una talla de 87,9 cm (-2 sds), junto a pabellones auriculares de implantación baja y rotados, hendidura palpebral antimongoloide con disminución de la apertura, hiperte-

lorismo, epicanto, puente nasal plano, *pterygium colli*, tórax en quilla y discreta dificultad bilateral en la extensión del codo. Testes en escroto. Cicatrices de orquidopexia y esternotomía. Aporta cariotipo 46XY. Actualmente presenta una talla de 103,1 cm (-1,86 sds).

Se realiza estudio genético encontrándose la mutación A(923)G, que produce un cambio de aminoácido (Asn308Ser) en la secuencia del gen *PTPN11* en el cromosoma 12.

El síndrome de Noonan fue descrito por primera vez en 1963 por Noonan y Ehmke² al presentar 9 casos de niños con estenosis valvular pulmonar que asociaban otras malformaciones sugestivas de síndrome de Turner, aunque la primera descripción fenotípica concordante data de 1883 por Kobilinsky.

El síndrome de Noonan tiene una herencia autosómica dominante y se caracteriza por talla baja proporcionada, dismorfias faciales, como hipertelorismo, fisuras palpebrales antimongoloides, orejas de implantación baja y rotadas, implantación baja del pelo, *cubitus valgus*, defectos cardíacos congénitos (especialmente estenosis valvular pulmonar y miocardiopatía hipertrófica), deformidades torácicas y vertebrales, retraso mental leve alteraciones hematológicas, retraso puberal y criptorquidia en varones. Hay unos criterios clínicos propuestos por Van der Burgt et al³ que facilitan el diagnóstico (tabla 1). El síndrome de Noonan es genéticamente heterogéneo con mutaciones en el gen *PTPN11* en el 50% de los casos^{4,5}. El gen *PTPN11* está localizado en el cromosoma 12q24.1 y codifica el no receptor protein-tirosín-fosfatasa SHP-2. Se han descrito mutaciones en los exones 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 13 y 14, siendo el 80% en el 3 y 8. La SHP-2 forma parte de diferentes vías que controlan el desarrollo proteico, especialmente la valvulogénesis de la válvulas semilunares cardíacas. Estas mutaciones llevan a un aumento de actividad de este gen. La prevalencia de estas mutaciones es mayor en los casos familiares que en los esporádicos. Este gen también se ha relacionado con otras enfermedades como la asociación Noonan/neurofibromatosis tipo 1, síndrome de LEOPARD⁶, síndrome cardio-facio-cutáneo y diferentes tipos de leucemias^{7,8} y tumores sólidos⁹. Se ha demostrado una asociación significativa entre la estenosis valvular pulmonar y la mutación en el gen *PTPN11* en pacientes con síndrome de Noonan, mientras que la miocardiopatía hipertrófica es más prevalente entre los que no tienen mutaciones en ese gen. Para el resto de alteraciones clínicas, no se han demostrado diferencias significativas^{10,11}.

El diagnóstico del síndrome de Noonan se realiza mayoritariamente por la clínica, pero es posible confirmar el diagnóstico genéticamente hasta en el 50% de los casos. Son necesarios nuevos estudios para determinar otros genes causantes de este síndrome y saber las posibles implicaciones de estos en el diagnóstico diferencial y pronósticas.

**J.M. Lloreda-García, M.J. Martínez-Aedo,
M. Tartaglia y J.P. López-Siguero**
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya.
Málaga. España.

Correspondencia: Dr. J.M. Lloreda-García.
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya.
Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga. España.
Correo electrónico: jmlloreda@yahoo.es

TABLA 1. Criterios de diagnóstico clínico

Criterios mayores	Criterios menores
1. Cara típica	Cara sugestiva
2. Estenosis pulmonar	Otros defectos cardíacos
3. Talla < P ₃	< P ₁₀
4. <i>Pectum carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
5. Pariente de primer grado afectado	Pariente primer grado sugestivo
6. Tener todos los siguientes	Uno de ellos
- Retraso mental	
- Criptorquidia	
- Displasia linfática	

El diagnóstico de síndrome de Noonan será definitivo si cumple: facies típica + otro signo mayor; facies típica + 2 signos menores, facies sugestiva + 2 signos mayores, facies sugestiva + 3 signos menores (según Van der Burgt et al³).

BIBLIOGRAFÍA

- Noonan syndrome: Certitudes replaces conjecture. Editorial. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3527-8.
- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr. 1963;31:150-3.
- Van de Burgt I, Berends E, Lommen E, Van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J Med Genet. 1994;53:187-91.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet. 2001;29:465-8.
- Kenjiro K, Taichi S, Koji M, Tomonobu H, Seiji S, Nobutake M, et al. *PTPN11* (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor, type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:8529-33.
- Sarkozy A, Conti E, Sepira D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, et al. Correlation between *PTPN11* gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. J Med Genet. 2003;40:704-8.
- Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Iavarone I, Spinelli M, et al. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic *PTPN11* mutations to leukemogenesis in childhood acute leukaemia. Blood. 2004;104:307-13.
- Loh M, Vattikuti S, Schubert S, Reynolds M, Carlson E, Lieu K, et al. Mutations in *PTPN11* implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis. Blood. 2004;103:2325-31.
- Bentires-Alj M, Guillermo J, David F, Keilhack H, Halmos B, Naoki K, et al. Activating mutations of the Noonan syndrome-associated SHP2/*PTPN11* gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia. Cancer Res. 2004;64:8819-20.
- Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, Van der Burgt I, et al. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet. 2002;70:1555-63.
- Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: New data and review of the literature. Am J Med Genet. 2005;134:165-70.