



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

PERFIL FENOTÍPICO Y
CARDIOLÓGICO DE PACIENTES
CON SÍNDROME DE NOONAN
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO EN LOS
ÚLTIMOS 10 AÑOS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

ALEJANDRA GUZMÁN MEDINA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. BEGOÑA SEGURA STANFORD

ASESOR METODOLÓGICO: DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



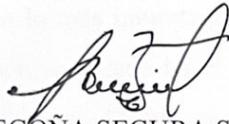
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

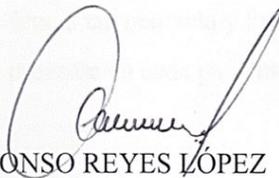


DRA. BEGOÑA SEGURA STANFORD

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

DIRECTOR DE TESIS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. ALFONSO REYES LÓPEZ

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

Con amor para mis padres, gracias por creer en mí y apoyarme durante este largo viaje. Mamá, gracias por enseñarme que lo más importante es hacer las cosas con amor. Papá, gracias por enseñarme que una sonrisa puede hacer la diferencia. Hermano, gracias por enseñarme la importancia de la disciplina. Abuela, gracias por enseñarme que a pesar de las adversidades siempre se puede salir adelante.

Gracias a mis maestros por compartirme su amor por la medicina.

Y para todos los niños que día a día luchan contra alguna enfermedad, en especial para ti, Marcelino, te vi mi primer día en la residencia tan pequeña y fuerte, causaste un gran impacto en mí y te prometí que siempre estarías presente en cada paciente, te mando mi corazón hasta el cielo.

ÍNDICE

<i>Antecedentes</i>	5
<i>Marco teórico</i>	6
<i>Planteamiento del problema</i>	14
<i>Pregunta de investigación</i>	14
<i>Justificación</i>	15
<i>Hipótesis</i>	16
<i>Objetivos</i>	16
<i>Métodos</i>	17
<i>Plan de análisis estadístico</i>	17
<i>Descripción de variables</i>	18
<i>Resultados</i>	19
<i>Discusión</i>	24
<i>Conclusiones</i>	27
<i>Cronograma de actividades</i>	29
<i>Referencias bibliográficas</i>	29
<i>Limitación del estudio</i>	31
<i>Anexos</i>	32

ANTECEDENTES

Descrito por primera vez en 1963 en la Universidad de Iowa por especialistas en cardiología pediátrica, Jacqueline Anne Noonan y Dorothy A. Ehmke, quienes identifican un desorden multisistémico presente en un grupo de pacientes pediátricos, todos con características clínicas particulares: “Facies notablemente similar con un síndrome previamente no reconocido, asociado a estenosis valvular pulmonar y anomalías extracardíacas múltiples” (Noonan, 1968). El fenotipo descrito en estos casos era similar al observado en el síndrome de Turner, sin embargo, esta nueva entidad predominaba en hombres y presentaba un cariotipo normal, por lo que en un inicio se denominó síndrome de Turner masculino.

Conforme su estudio fue evolucionando, se observó que dentro de las cardiopatías congénitas que presentaban, la más frecuente era la estenosis de la válvula pulmonar, uno de los puntos que permitió establecer su distinción con el síndrome de Turner, en el cual predominaba la coartación de la aorta; por lo que gracias a las contribuciones de la Dra. Noonan, se cambia su título oficialmente a síndrome de Noonan en 1971.

No mucho tiempo después, en 1985, se publica la primera tesis en México con tema en relación al Síndrome de Noonan y su asociación con cardiopatías. Durante los 12 meses de duración del estudio se revisaron 1839 niños con cardiopatía corroborada mediante ecocardiografía bidimensional, cateterismo cardíaco, cirugía o autopsia; en 113 de ellos (6.14%) se asoció a algún síndrome genético, tratándose en 23 (1.25%) de síndrome de Noonan; 13 de estos (56%) ameritaron cateterismo cardíaco por la severidad del cuadro clínico. Reporta que fueron 8 hombres (61.5%) y 5 mujeres (38.5%), con edad promedio de 5 años 5 meses (rango de 4 meses a 10 años). Se llegó al diagnóstico definitivo de estenosis valvular pulmonar en 12 pacientes (92%) y 3 casos con miocardiopatía hipertrófica (23%). (Velasco, R; 1985).

El último trabajo de investigación publicado en nuestro país, sobre la presentación de las cardiopatías en el síndrome de Noonan fue hace 19 años. Realizandose un estudio

retrospectivo y descriptivo, abarcando una población de 81 pacientes, todos con diagnóstico de SN realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, concluyendo que la cardiopatía congénita se asocia a SN en un 61.7%, siendo la más frecuente la estenosis valvular pulmonar y como complicación importante la hipertensión arterial pulmonar hasta en un 16% (*Rosales, G; 2003*).

MARCO TEÓRICO

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad de origen genético relativamente frecuente, afectando 1:1000 – 1:2500 nacidos vivos, cuyas manifestaciones fundamentales son anomalías craneofaciales que confieren un fenotipo facial típico, cardiopatía congénita y talla baja.

ETIOLOGÍA

Se trata de una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante con expresión variable, aunque recientemente se identificó una forma autosómica recesiva (*Johnston et al; 2018*). Con el desarrollo de la genética molecular, se logró definir el locus donde se ubica el gen que condiciona el fenotipo de al menos un gran porcentaje de personas con síndrome de Noonan, situándose en la región distal del brazo largo del cromosoma 12 (12q22). No fue hasta el año 2001, que se logró identificar mutaciones de ganancia en función en el gen proteína fosfatasa de la tirosina no receptora tipo 11 (PTPN11), propuesto como responsable del síndrome de Noonan (*Tartaglia et al; 2001*).

Ahora se conoce que proximalmente 50% de los casos de síndrome de Noonan se deben a mutaciones en el gen PTPN11, lo cual produce una hiperactivación de la tirosinfosfatasa citoplasmática SHP2, la cual interviene en la vía de señalización intracelular RASMAPK implicada en el control del crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular.

Además del gen PTPN11, existen mutaciones asociadas con otros genes en la misma vía, como es el caso de KRAS, BRAF, SOS1 o HRAS. La importancia radica en la asociación

genética con la forma clínica del síndrome, ya que las alteraciones en los primeros genes de la cascada RASMAPK (PTPN11 y SOS1) generan cuadros típicos del síndrome de Noonan, caracterizados por la existencia de facies típicas, talla baja, estenosis pulmonar y retraso en el neurodesarrollo leve o ausente. En cambio, mutaciones en genes por debajo en la vía de señalización (BRAF, RAF1 o HRAS), se asocian con más frecuencias a formas graves de la enfermedad, con aparición de cardiopatías complejas y retraso en el neurodesarrollo grave.

Se han descrito casos *de novo* (alteraciones generadas durante las etapas iniciales del desarrollo embrionario), en los cuales el alelo mutado habitualmente es de origen paterno, y casos familiares en donde la mutación genética es muy diversa, con predominio en el gen PTPN11 hasta en el 50% de los casos, cuyas mutaciones suelen provenir del lado materno.

En 2009, la maestra en ciencias biológicas, Norma Cecilia González Huerta, realiza un análisis molecular del gen PTPN11 mediante secuenciación para identificar mutaciones en las regiones codificantes, tanto en casos esporádicos como familiares en población mexicana; se analizaron 2 casos familiares y 4 casos esporádicos. En los casos esporádicos no se identificó cambio en la secuencia del ADN del gen PTPN11, por lo que se descartó como gen causal, y en los casos familiares, únicamente se encontró mutación en un solo caso. Por lo que se concluye que en pacientes mexicanos con diagnóstico clínico de SN es necesario identificar la participación de otros genes causantes.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Su expresividad clínica es variable en la mayoría de los recién nacidos con SN, salvo que el hallazgo de linfedema en dorso de manos y pies o la presencia de estenosis pulmonar permitan orientar un diagnóstico precoz, pero habitualmente no son reconocidos en este periodo. La facies típica de estos pacientes se va poniendo de manifiesto con la edad (Anexo 1).

Los rasgos más frecuentes son el rostro en forma de triángulo invertido (frente ancha que se estrecha hacia la barbilla), baja implantación de las orejas con rotación posterior y hélix

engrosado, fisuras palpebrales descendentes, hipertelorismo, ptosis palpebral, cejas arqueadas en forma de diamante, iris usualmente de color azul o verde-azulado, nariz con raíz deprimida y punta bulbosa, filtrum largo y profundo, picos altos en el labio superior (recuerda el arco de Cupido), cuello corto, y baja implantación del cabello en forma de W. Además de talla baja y anomalías torácicas, como pectum excavatum.

Las características adicionales incluyen pubertad retrasada, retraso en el neurodesarrollo, criptorquidia, linfedema, trastornos hemorrágicos y una predisposición aumentada a neoplasias hematológicas y tumores sólidos (*Roberts, Allanson, Tartaglia y Gelb, 2013*).

Se diseñaron criterios diagnósticos del síndrome de Noonan (*Van der Burgt, et al; 2007*) para que estos puedan ser reconocidos por los médicos de atención primaria, incluso por profesionales de la educación, que solo necesitan tener suficiente conocimiento para levantar sospechas de la posibilidad de SN y referir el caso a un especialista o pediatra. (Anexo 2).

El peso y la longitud al nacimiento, contrariamente a lo que ocurre en el síndrome de Turner, no suele verse afectado, aunque es frecuente una pérdida sustancial de peso en la 1ª semana de vida, probablemente en relación con retención de fluidos.

Los niños con SN desarrollan un patrón de hipocrecimiento postnatal, esto durante el 1º año de vida e independientemente de la existencia o no de problemas nutricionales, la velocidad de crecimiento disminuye, de forma que, alrededor del 2 – 3º año de vida, la talla se sitúa próxima o por debajo del percentil 3 (pérdida en el 1º año de 1 – 1.5 desviación estándar (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 hasta, aproximadamente, la edad de 12 años en los varones y de 10 años en las mujeres; a partir de entonces, la talla tiende 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.

El retraso puberal es común con una edad media al inicio de la pubertad de 13,4 (10,8 – 16,4 años) en los niños y 13 años (10,9 – 15 años) en las niñas. La talla final en estos pacientes se alcanza tardíamente, con una talla adulta en torno a -2 desviaciones estándar.

Se han desarrollado curvas de crecimiento específicas para niños con SN, ninguna de ellas en población latinoamericana (Anexo 3). En cuanto a la talla baja característica del síndrome, el último estudio que analizó la velocidad de crecimiento fue en 1988 en Alemania, por el Dr. Ranke, quien creó las tablas de crecimiento específicas para este síndrome, incluyendo 144 pacientes alemanes con diagnóstico de SN. Como conclusión de dicho estudio, se reportó que la longitud media neonatal es de 47 cm y a partir de ese momento la estatura media va a ir paralela y bajo el percentil 3 en el 83% de los 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 +/- 5.4 cm y 152.7 +/- 5.7 cm para hombres y mujeres respectivamente (*Ranke et al; 1988*).

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Una de las principales características del Síndrome de Noonan, identificada desde la primera descripción en 1963, es la afectación cardíaca (Anexo 4). El SN es la segunda causa sindrómica más común de cardiopatía congénita, superado en prevalencia solo por la Trisomía 21.

Se dividen en dos categorías principales: las cardiopatías congénitas, presentes en un 80% de los pacientes y la miocardiopatía hipertrófica, que se encuentra en un 20% de los casos (*Marino et al; 1999*).

Se describe un amplio espectro de alteraciones siendo la más común la estenosis pulmonar frecuentemente con válvulas displásicas (50 – 60%), pero se han descrito otras alteraciones, en particular defectos del canal auriculoventricular (15%), así como defectos del septum atrial (6 – 10%) o ventricular y con menos frecuencia se han observado anomalías de la válvula mitral o aórtica y coartación de la aorta. (*Calcagni et al; 2017*). En raras ocasiones se observa tetralogía de Fallot o conducto arterioso permeable en síndrome de Noonan.

Un estudio descriptivo observacional realizado en Reino Unido sobre las anomalías cardíacas en 118 pacientes con síndrome de Noonan, obtiene como resultado que en 8 pacientes (7%) había una válvula pulmonar displásica y se asoció con una estenosis significativa en 6 de 8 pacientes (75%). Reportó estenosis significativa en 22 (20%) de 110 pacientes sin displasia. La hipertrofia ventricular izquierda estuvo presente en 29 pacientes (25%) sin estenosis pulmonar significativa. La hipertrofia del tabique anterior localizada fue el patrón más común en 12 (41%) de 29 pacientes. La hipertrofia difusa que afecta a todo el tabique y la pared libre estuvo presente en 9 pacientes (31%) y fue grave ($> 1,7$ cm) en 5. Otras anomalías incluyeron defectos del tabique auricular secundum (10%). (*Burch et al, 1993*).

Un estudio descriptivo, observacional y transversal en población italiana con el objetivo de informar la prevalencia de diversas formas de cardiopatías congénitas (CC) en niños con síndrome de Noonan, realizó exámenes fenotípicos y cardiológicos a 136 pacientes con SN y CC durante 12 años. En cuanto a los resultados obtenidos, se concluye que la prevalencia de cardiopatías congénitas es similar a la de series publicadas previamente, incluidas la estenosis pulmonar (39%), miocardiopatía hipertrófica (10%) y comunicación interauricular (8%), sin embargo, se resalta la prevalencia de canal atrioventricular (15%), coartación aórtica (9%), anomalías de la válvula mitral (6%) y tetralogía de Fallot (4%). (*Marino, Digilio, Toscano, Giannotti y Dallapiccola, 1999*).

En mayo del 2007, en París, se describe el espectro de anomalías cardíacas en el síndrome de Noonan como resultado de mutaciones en el gen PTPN11, realizando un estudio multicéntrico retrospectivo, se identificó una mutación del gen PTPN11 en 104 (38,25%) de 274 pacientes con síndrome de Noonan. El defecto cardíaco estuvo presente en el 85%. Las cardiopatías congénitas más prevalentes fueron la estenosis de la válvula pulmonar (60%), la comunicación interauricular, el tipo ostium secundum (25%) y la estenosis de las arterias pulmonares periféricas (en al menos el 15%). La estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interauricular, tipo ostium secundum, se asociaron significativamente con la identificación de una mutación en el gen PTPN11. La comunicación interventricular y la mayoría de las cardiopatías del lado izquierdo mostraron una tendencia a la sobrerrepresentación en el grupo sin mutación. (*Sznajer et al, 2007*).

Un estudio de cohortes publicado en Toronto, Canadá, se centra en las implicaciones para la supervivencia de las cardiopatías congénitas en el síndrome de Noonan. Como resultados obtuvo que las anomalías cardíacas en los 138 niños con síndrome de Noonan incluyeron displasia de la válvula pulmonar (52%), miocardiopatía hipertrófica (22%), comunicación interauricular (20%), comunicación interventricular (10%), displasia de la válvula mitral (6%), coartación (3%) y tetralogía de Fallot (2%). La necesidad de cirugía fue alta. En general, la supervivencia tardía en los niños con síndrome de Noonan y defectos cardíacos fue buena ($91 \pm 3\%$ a los 15 años), aunque significativamente peor para aquellos con síndrome de Noonan y miocardiopatía hipertrófica ($p < 0,01$). Síndrome de Noonan - miocardiopatía hipertrófica (MCH) frente a MCH no sindrómica: De los 30 niños con síndrome de Noonan-MCH, coexistieron malformaciones cardíacas estructurales en 18 (57%). En cambio, la incidencia de malformaciones cardíacas estructurales en la MCH no sindrómica fue de 3/120 (2,5%, $P < 0,001$). La supervivencia tardía ajustada al riesgo fue significativamente peor para el síndrome de Noonan-MCH que para la MCH no sindrómica ($p = 0,02$). (*J. Hickey et al; 2011*).

En el síndrome de Noonan se ha observado que la gravedad de la estenosis de válvula pulmonar (EVP) es leve en el 60% de los casos, moderada en el 10% y grave en el 30% (*Colquitt & Noonan; 2014*). Para la EVP leve, la evolución natural es similar a la de los pacientes con EVP que no tienen SN; la estenosis tiende a no progresar y es poco probable que requiera intervención. Aproximadamente el 50% de estos casos tendrán una lesión cardíaca adicional que requerirá si requerirá intervención.

Entre los pacientes con SN y EVP con obstrucción moderada o grave, las tasas de intervención son más altas (50 y 100% respectivamente). Las valvas de las válvulas pulmonares son frecuentemente displásicas con fusión comisural y engrosadas. Como resultado, la intervención estándar es la valvuloplastia percutánea con balón. Sin embargo, no suele cursar con resultados favorables ya que después de la primer valvuloplastia con balón, el gradiente pulmonar permaneció elevado en el 80% de los pacientes con SN, y fue necesaria una reintervención hasta en el 65% de los casos (*Holzmann et al; 2018*).

Cuando la intervención basada en valvuloplastia percutánea falla o no se considera factible, la valvulotomía quirúrgica parece tener mucho éxito. Aunque los datos de resultados quirúrgicos para NS son limitados, un estudio de cohorte en pacientes con SN, con una edad promedio de 23 años, reporto estancias intrahospitalarias comparables a las de los pacientes sin síndromes genéticos (*Hemmati et al; 2019*).

De los artículos más recientes sobre Síndrome de Noonan, se encuentra el de la Dra. Lea Linglart de New York, publicado en el 2020, quien refiere que la estenosis de la válvula pulmonar asociada a síndrome de Noonan es a menudo leve y no progresiva, también resalta la importancia sobre las alteraciones hematológicas y anomalías linfáticas a la hora de realizar intervenciones quirúrgicas. Menciona la necesidad de realizar un estudio genético para una identificación más precoz y precisa de los individuos afectados, particularmente para pacientes que tienen una presentación sutil o atípica. (*Linglart et al; 2020*).

En México, se realizó un estudio sobre la presentación de las cardiopatías en el síndrome de Noonan en el Instituto Nacional de Pediatría, en el año 2003 por la Dra. Luisa Fernanda Tenorio Llano, quien, realizando un estudio retrospectivo con 81 pacientes, de los cuales 50 (61.7%) presentaron cardiopatía. De los 50 casos, en el 80% predominó el sexo masculino, con una media de edad de 6.65 años. La cardiopatía más frecuente en su serie fue la persistencia del conducto arterioso en 14 pacientes (28%) y en 12 pacientes se encontró estenosis pulmonar con displasia pulmonar.

A nivel valvular, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD), puede manifestarse de dos formas: La estenosis valvular pulmonar típica y la estenosis pulmonar con válvula displásica.

La estenosis valvular pulmonar típica, característicamente, presenta una válvula delgada, flexible, cónica o con apertura en domo y un orificio central restrictivo, generalmente está formada por tres velos valvulares. Como resultado de un importante aumento de la postcarga, ocurren cambios en el ventrículo derecho y en la arteria pulmonar. El ventrículo derecho se hipertrofia, principalmente en la región infundibular y puede comprometer el tamaño de la cavidad, dando la falsa apariencia de una cavidad hipoplásica. En el lactante mayor y en el

preescolar la dilatación post estenótica del tronco de la arteria pulmonar es la regla y se aprecia, debido a la orientación hacia la izquierda del TSVD, una dilatación desproporcionada de la rama izquierda de la arteria pulmonar.

Cuando el mecanismo de obstrucción del TSVD, es debido a displasia valvular se presenta con escasa movilidad de las valvas engrosadas, acompañada en muchas ocasiones de hipoplasia del anillo pulmonar, un TAP corto o pequeño y estenosis pulmonar periférica. Este tipo de estenosis valvular es menos frecuente y hay una gran incidencia de malformaciones cardíacas o extracardíacas asociadas, tales como el síndrome de Noonan, el síndrome de Alagille y el síndrome de Williams.

Desde 1982, cuando se dio la descripción inicial exitosa de la valvuloplastía pulmonar percutánea para la estenosis valvular pulmonar, el procedimiento ha evolucionado hasta convertirse en el tratamiento de elección para los pacientes con estenosis valvular pulmonar típica. Sin embargo, en los casos de válvula pulmonar displásica, como es en la mayoría de los pacientes con síndrome de Noonan, los resultados han sido menos alentadores debido a la morfología de las mismas.

En el Hospital Infantil de México se han realizado valvuloplastías pulmonares percutaneas desde el año de 1991 desde la edad neonatal hasta la adolescencia, incluyendo la subpoblación de portadores de síndrome de Noonan. La Dra. Velázquez Ibarra describe, en un periodo comprendido entre enero de 1991 a diciembre de 2008 en pacientes de edad preescolar hasta la adolescencia y reportó que en ese periodo, una tasa del 78.5% de éxito terapéutico, definido como un descenso inmediato del gradiente transvalvular a menos de 35 mmHg sin complicaciones mayores. Las variables que influyeron en el fracaso del procedimiento fueron la presencia de síndrome de Noonan y la displasia valvular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Noonan es un trastorno relativamente frecuente, con una incidencia estimada de 1 por cada 1000 – 2500 recién nacidos vivos. Por el momento, la detección depende únicamente de los rasgos sugestivos. Tomando en cuenta que el fenotipo es ampliamente heterogéneo y la facies típica de estos pacientes se va poniendo de manifiesto con la edad, conlleva un reto diagnóstico.

Por la alta relación de anomalías cardiovasculares con el Síndrome de Noonan, es necesario un diagnóstico temprano y su breve referencia a un centro multidisciplinario, para así realizar las evaluaciones iniciales y el seguimiento pertinente que disminuirá la repercusión en la calidad y esperanza de vida de estos pacientes, además de instaurar las intervenciones pertinentes según sea el caso.

El Hospital Infantil de México “Federico Gómez” es un centro médico de referencia, ya que cuenta con todos los servicios necesarios para realizar el abordaje y manejo integral requerido en esta enfermedad, incluyendo el servicio de cardiología y cirugía cardiovascular. Sin embargo, no se habían reportado estudios que hablarán sobre síndrome de Noonan y su relación con malformaciones cardiovasculares.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el perfil fenotípico y cardiológico de pacientes con síndrome de Noonan atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 10 años?

JUSTIFICACIÓN

El conocimiento sobre el síndrome de Noonan ha aumentado sustancialmente en los últimos 59 años, desde que la Dra. Noonan describió a pacientes pediátricos con una apariencia distintiva y estenosis de la válvula pulmonar, sin embargo, ahora sabemos que existe una gama más amplia de características clínicas, que en ocasiones pueden ser muy sutiles y variar conforme el paso de la edad, además de alteraciones cardiovasculares congénitas y adquiridas, lo que requiere un mayor índice de sospecha para establecer el diagnóstico.

Las alteraciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en este grupo de pacientes, que sin detección temprana suelen tener múltiples complicaciones que suelen requerir manejo intensivo y en ocasiones, quirúrgico.

Aunque la estenosis de la válvula pulmonar con valvas displásicas se ha considerado un sello distintivo del síndrome, con percepción de mal pronóstico, se ha demostrado en los últimos estudios epidemiológicos que la EVP asociada con SN es a menudo leve y no progresiva, así como susceptible a tratamiento o intervenciones basadas en cateterismo en casos seleccionados cuando son más graves. Por lo que tener el diagnóstico oportuno disminuye la morbimortalidad en esta población.

Al ser el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” un centro de referencia, lo hizo ideal para recolectar información en este grupo de pacientes con la intención de poner en manifiesto un enfoque general del perfil poblacional de los pacientes con Síndrome de Noonan en nuestra institución, así como identificar áreas de oportunidad de atención.

Además, con el propósito de que pudiera ser de utilidad para investigaciones futuras, ya que junto con las diversas asociaciones de genotipo – fenotipo que se han establecido para el SN, los diagnósticos moleculares permiten una identificación más temprana y precisa de las personas afectadas, en particular para los pacientes que tienen un síndrome sutil o presentación atípica, así como un mejor pronóstico de cardiopatías congénitas, miocardiopatía hipértrofica y manifestaciones extracardíacas.

HIPÓTESIS

El perfil fenotípico y cardiológico en pacientes con SN atendidos en el Hospital Infantil de México coincidió con la literatura internacional.

OBJETIVOS

GENERAL.

Describir el perfil fenotípico y cardiológico en pacientes con Síndrome de Noonan atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 10 años.

ESPECÍFICOS.

- Describir las características demográficas y clínicas que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con SN.
- Identificar el promedio de edad al establecer el diagnóstico.
- Conocer el promedio de peso y talla de los pacientes mexicanos con SN.
- Determinar la prevalencia y el tipo de alteraciones cardiovasculares.
- Determinar las principales causas de mortalidad.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio analítico descriptivo transversal retrospectivo.

LUGAR DE REALIZACIÓN:

Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Ciudad de México.

POBLACIÓN:

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Noonan atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en los últimos 10 años.

MUESTRA:

La muestra está conformada por 21 pacientes que cuentan con el diagnóstico de Síndrome de Noonan, atendidos en los últimos 10 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Noonan mediante criterios clínicos o genéticos con expediente en el Hospital Infantil de México en el periodo de 2012 – 2022.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes cuyos expedientes clínicos se encuentren incompletos o faltante en archivo clínico.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para llevar a cabo el análisis estadístico, se utilizará el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) versión 20, así como Excel 2011. Versión 14.6.8.

Para las variables cualitativas (nominales y ordinales) se calcularán las frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas (discretas y continuas) se calcularán las medianas así como el valor mínimo y máximo.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Síndrome de Noonan	Entidad genética de herencia autosómica dominante caracterizada por la presencia de anomalías faciales, talla baja y cardiopatía	Diagnóstico clínico o genético. 1. Presente 2. Ausente	Cualitativa dicotómica	Nominal
Grupo etario	Personas clasificadas por edad	1. Neonato 2. Lactante 3. Preescolar 4. Escolar 5. Adolescente	Cualitativa dicotómica	Nominal
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona	Edad en meses o años al momento del diagnóstico del paciente realizado en cualquier hospital	Cuantitativa discreta	Discreta
Tipo de cardiopatía	Alteración estructural o funcional del corazón	1. Congénita 2. Adquirida	Cualitativa dicotómica	Ordinal
Procedimiento invasivo	Intervenciones que implican un riesgo para el paciente	Se obtiene con la información existente en el expediente 1. Si 2. No	Cualitativa, dicotómica	Ordinal
Descenlace	Terminación de algún suceso	Estado de salud 1. Vivo 2. Muerto	Cualitativa dicotómica	Ordinal

RESULTADOS DEL ESTUDIO

1. Características generales.

En este estudio descriptivo se incluyeron 21 pacientes con Síndrome de Noonan, de los cuales se describen las siguientes características generales (*tabla 1*).

Tabla 1. Características generales (n=21)				
Variables	Neonatos (n=5)	Lactantes menores (n=11)	Lactantes mayores (n=4)	Preescolares (n=1)
Sexo				
Femenino, n (%)	3 (60%)	1 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Masculino, n (%)	2 (40%)	10 (91%)	4 (100%)	1 (100%)
Motivo derivación				
Fascies características, n (%)	0 (0%)	3 (27%)	2 (50%)	0 (0%)
Soplo cardíaco, n (%)	4 (80%)	6 (55%)	2 (50%)	0 (0%)
Otras causas, n (%)	1 (20%)	2 (18%)	0 (0%)	1 (100%)

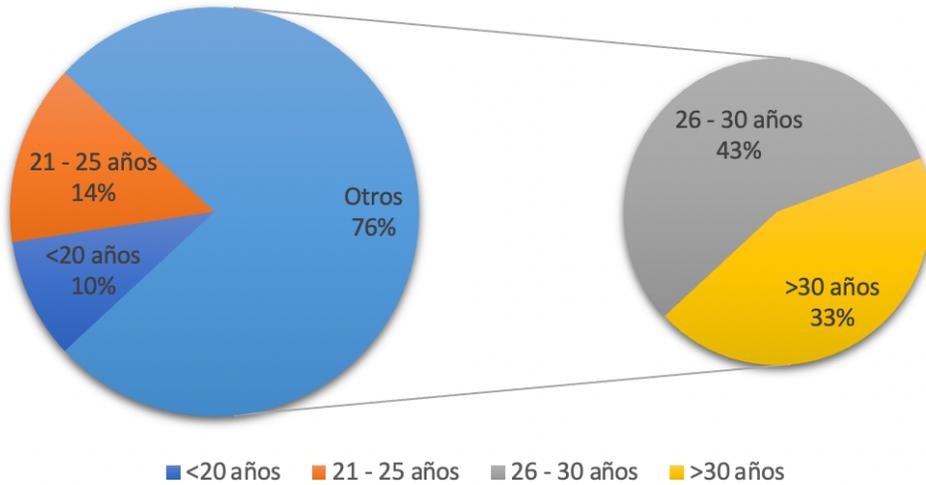
De los 21 pacientes, 17 fueron hombres (81%) y 4 fueron mujeres (19%). En cuanto a la edad de la sospecha diagnóstica se encontró que en la mayoría de los casos se realizó en lactantes menores, con 11 pacientes (52%) y de estos, 6 pacientes (55%) fueron derivados a un hospital de tercer nivel por la sospecha diagnóstica secundaria a un soplo cardíaco no especificado. El segundo grupo etario afectado son los neonatos, de los cuales en su totalidad fueron referidos por un soplo cardíaco.

En cuanto al motivo de derivación, 12 pacientes (57%) fueron referidos a un hospital de tercer nivel por el hallazgo de un soplo cardíaco, 5 pacientes (23%) por fascies características o dismórficas y 4 pacientes (19%) por otras causas en las que se encontraron crisis convulsivas, laringomalacia y pie equino varo.

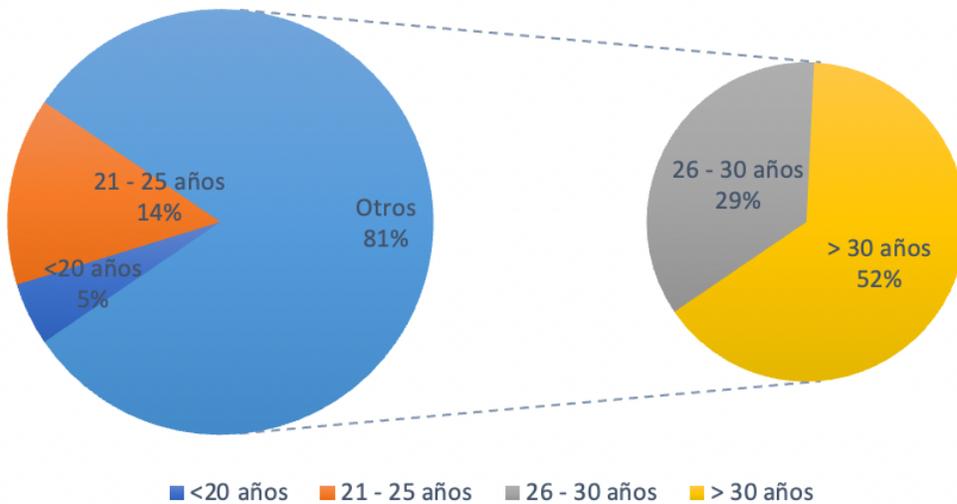
2. Datos referentes a los progenitores, gestación y nacimiento.

Todos los padres fueron de nacionalidad mexicana, se niegan casos de consanguinidad. Se recogieron datos sobre la edad de ambos padres al momento de la concepción (tabla 2 y 3), en donde se encontro que la edad media de la madre fue de 28 años, con una moda de 32 años, edad mínima de 18 años y máxima de 45 años. En cuanto a la edad media del padre fue de 30 años, con una edad mínima de 15 años y máxima de 45 años.

Gráfica 1. Edad materna al momento de la concepción



Gráfica 2. Edad paterna al momento de la concepción



Es importante mencionar que en 2 casos se presentó amenaza de aborto durante la gestación y en 1 caso había antecedente de abortos de repetición.

Todas las madres llevaron un adecuado control prenatal, se encontraron alteraciones en el USG prenatal en 3 casos, reportando: translucencia nucal, higroma quístico e hidronefrosis fetal.

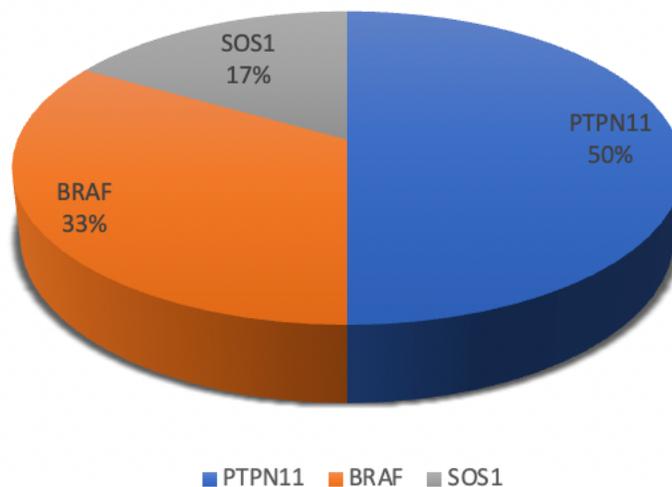
La mayoría de los nacimientos fueron de término a excepción de 1 caso que nació de 35 SDG por sufrimiento fetal agudo.

En cuanto al peso al nacimiento el promedio fue de 3324 gr y de longitud 49 cm.

3. Distribución de variantes patogénicas en SN

La distribución de las variantes patogénicas en los distintos genes causales se encuentra en la gráfica 3. En 6 pacientes se realizó estudio molecular encontrando 3 casos con gen PTPN11, 2 casos con gen BRAF y 1 caso con gen SOS1. En el resto de los pacientes no se realizó estudio molecular o el resultado se encuentra pendiente.

Gráfica 3. Variantes patogénicas



El número total de afectados con enfermedad de novo y aparentemente de novo fue en el 100% de los casos. Solo en 1 caso se refiere hermano con características sugerentes de Síndrome de Noonan, sin embargo, no se encuentra confirmado y no existen más datos en expediente clínico.

4. Antropometría.

La edad media en el momento de la última valoración por Genética Médica con antropometría fue de 10 años. La talla media fue de -2.29 DE en mujeres y -2.27 DE en hombres. En cuanto al peso medio se situó en -1.68 DE en mujeres y -1.31 DE en hombres. En relación a la talla, presentaron talla baja (<-2 DE) 13 de 21 pacientes con registro antropométrico. De los pacientes con talla baja, en ninguno de los casos fue de inicio prenatal.

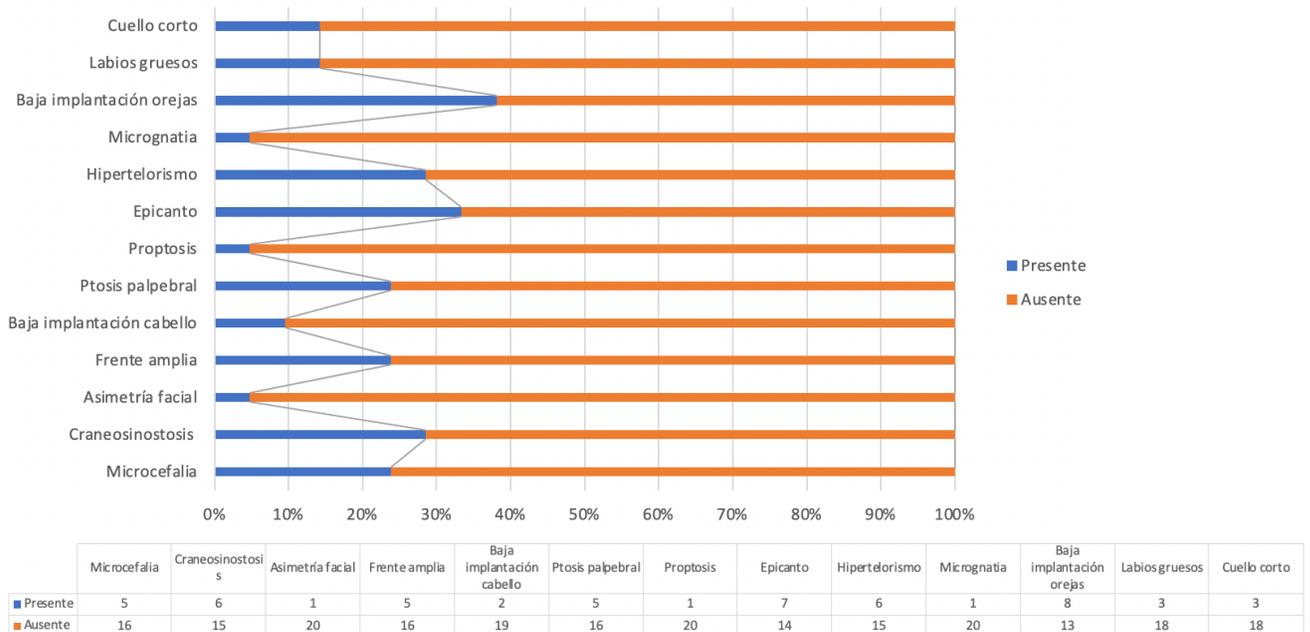
5. Rasgos dismórficos craneofaciales.

Las diferentes características craneofaciales registradas se muestran en la gráfica 4.

Se encontró que la característica craneofacial más común es la baja implantación de las orejas en un 38% de los pacientes, seguido del epicanto en un 33% de los pacientes.

Es importante resaltar que en el 24% de los pacientes se encontró microcefalia, sin embargo, esta cifra no es confiable ya que hay datos que no coinciden en algunos expedientes.

Gráfica 4. Rasgos dismórficos craneofaciales en SN

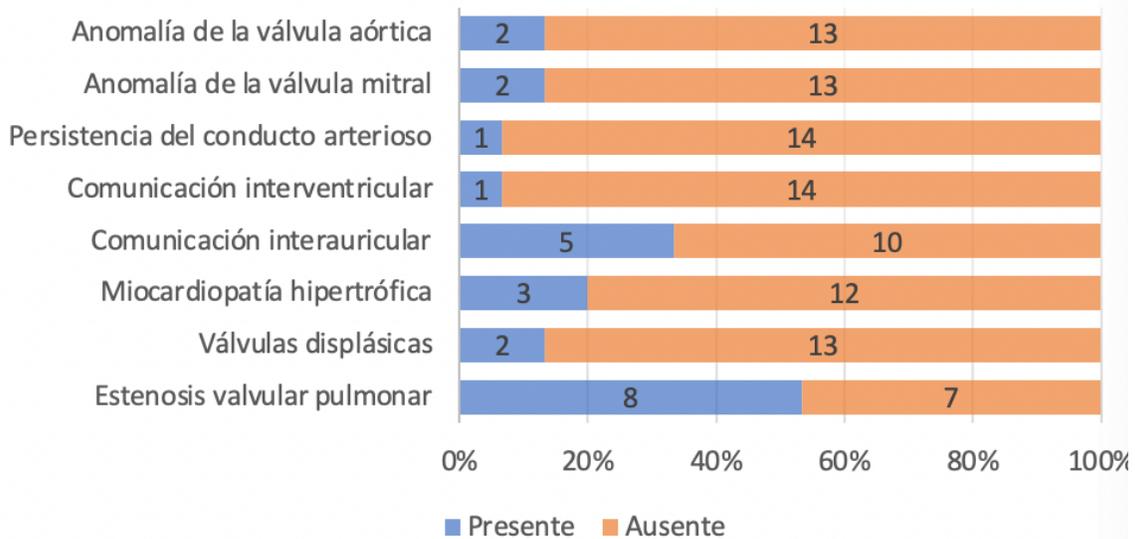


6. Alteraciones cardiologicas.

Los defectos estructurales cardiacos estuvieron presentes en 15 de 21 pacientes con síndrome de Noonan (71.4%). La edad media a la que se refirieron los pacientes al servicio de cardiología fue a los 2 meses de vida por auscultar soplo cardiaco y sospecha de cardiopatía congénita.

Los diferentes tipos de alteraciones cardíacas identificadas en la población estudiada se muestran en la gráfica 5.

Gráfica 5. Alteraciones cardiologicas en pacientes con SN



En cuanto a la relación de las variantes patogénicas con las manifestaciones cardiológicas se observo que predomina la miocardiopatía hipertrófica en pacientes con gen BRAF. Se anexa (tabla 2) la descripción de las manifestaciones según el gen encontrado.

Tabla 2. Variantes patogénicas y manifestaciones cardiológicas (n=6)

Caso 1. Gen PTPN11.	CIA tipo OS 14 x 14 mm, Hipertensión arterial pulmonar severa PSVD 67 mmHg
Caso 2. Gen PTPN11.	CIA tipo OS de 13 x 12 mm. Estenosis valvular pulmonar y válvula displásica con gradiente máximo de 57 mmHg.
Caso 3. Gen PTPN11.	Sin cardiopatía asociada.

Caso 4. Gen BRAF.	CIA fenestrada tipo OS 8 x 4 mm, miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica del VI con gradiente de 70 mmHg, estenosis valvular pulmonar con gradiente máximo de 20 mmHg.
Caso 5. Gen BRAF.	Miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica del VI con gradiente no especificado.
Caso 6. Gen SOS1.	Estenosis valvular pulmonar con gradiente máximo de 45 mmHg.

8 pacientes (54%) con alteraciones cardiologicas ameritaron algún procedimiento invasivo, 6 casos se realizó por parte de hemodinamia y 2 casos por parte de cirugía cardiovascular. Otros 2 pacientes no fueron candidatos a procedimientos invasivos. 5 pacientes (33%) con tratamiento farmacologico y 2 pacientes (13%) sin ameritar tratamiento.

Nota: En el caso 1 de la tabla 2, se realiza cateterismo cardíaco integrandose hipertensión arterial pulmonar suprasistémica secundario a enfermedad arterio oclusiva pulmonar y estenosis difusa de arterias lobulillares, por lo que no es candidato a corrección del defecto de la CIA ya que esta no es la causa de la sintomatología presentada por el paciente (cianosis y desaturación).

DISCUSIÓN

El Síndrome de Noonan es una enfermedad relativamente frecuente y las manifestaciones fundamentales son un fenotipo facial típico, cardiopatía congénita y talla baja, aunque tiene grados de expresión variables de acuerdo a la edad y a la morfología de cada caso.

En nuestro estudio nos enfocamos en las manifestaciones clínicas, específicamente el fenotipo facial y talla, y en las manifestaciones cardiologicas. El objetivo general es describir el perfil fenotípico y cardiológico en pacientes con Síndrome de Noonan atendidos nuestra institución en los últimos 10 años.

Para realizar este estudio se solicito al servicio de archivo clínico una lista de expedientes dentro del CIE10 con clave Q871 que engloba todos los síndromes de malformaciones

congénitas asociadas principalmente con estatura baja del 2012 al 2022, encontrando 60 resultados de los cuales 21 se diagnosticó Síndrome de Noonan, esto equivale a un 35% de esta categoría.

En las características dermatográficas se describe una distribución predominante en hombres, coincidiendo con lo encontrado en nuestra serie. En cuanto a la edad de sospecha diagnóstica se encontró un predominio con el grupo de lactantes menores, esto secundario a la sospecha diagnóstica de cardiopatía congénita por referir soplo cardíaco, por lo que fueron derivados a una institución de 2° o 3° nivel, y que por las características fenotípicas más la cardiopatía congénita asociada, se realizaba el diagnóstico clínico y en algunos casos, el estudio molecular.

Del grupo de neonatos, ninguno de ellos fue derivado por sospecha diagnóstica por fascias características, lo cual coincide con la bibliografía reportada, en donde refieren que al inicio de la vida las características clínicas pueden ser muy ambiguas, incluso un 20% de los pacientes estudiados se derivaron por otras causas no relacionadas con las manifestaciones clínicas o cardiológicas, lo que pone en manifiesto la amplia gama de alteraciones con las que cursan estos pacientes.

Se recabaron los datos referentes a los progenitores en busca de posibles asociaciones, sin embargo, en promedio ambos padres se encontraban en edad de no riesgo, por lo que en nuestra serie no parece tener relación con el síndrome. En cuanto a la gestación, se encontraron 3 casos de alteraciones en USG prenatal con características sugerentes, sin embargo, en ninguno de ellos se realizó un abordaje diagnóstico ni se refirió por dichas alteraciones.

En cuanto a su etiología, es una enfermedad autosómica dominante en la que se han descrito alteraciones en ciertos genes, entre los más importantes son: PTPN11, KRAS, BRAF, SOS1 y HRAS. Con una prevalencia del 50% a favor del gen PTPN11. En nuestra serie de casos, únicamente se realizó estudio molecular en el 29% de los casos. La distribución de las

variantes patogénicas en los distintos genes causales coinciden con la bibliografía, ya que se encontró una prevalencia del 50% del gen PTPN11.

Se comenta en la bibliografía que las alteraciones en los primeros genes de la cascada RASMPK (PTPN11 y SOS1) generan cuadros típicos del síndrome de Noonan, en cambio, las mutaciones que se encuentran más debajo de la cascada RASMPK (BRAF, RAF1 o HRAS) se suelen asociar a formas más graves de la enfermedad, con aparición de cardiopatías complejas y retraso en el neurodesarrollo grave.

Cabe resaltar que dentro de los 6 casos con registro molecular, los casos en los que las alteraciones se encontraban en los primeros genes de la cascada RASMPK presentan estenosis pulmonar, la cual es la cardiopatía más común relacionada con el síndrome estudiado, y en los 2 casos con mutaciones debajo de la cascada RASMPK, los pacientes presentan miocardiopatía hipertrofica además de la estenosis pulmonar.

Se estudio la antropometría de los pacientes para buscar asociación con talla baja como lo describe la bibliografía, encontrando una talla media -2.28 DE y se diagnosticó talla baja en un 62% de los casos.

Si bien la expresividad clínica es variable se encontró diagnóstico precoz en la mayoría de los casos por presencia de soplo cardíaco. El fenotipo facial encontrado es similar al descrito, pero en nuestra población predominó la baja implantación de orejas y el epicanto.

Como ya se mencionó anteriormente, en nuestra población institucional el grupo mayormente afectado son los lactantes menores, y de los cuales su presentación clínica frecuentemente encontrada es el soplo cardíaco, lo cual concuerda con la literatura en la que describen la estenosis de la válvula pulmonar como la cardiopatía congénita más prevalente que a su vez se manifestaría con un soplo desde el nacimiento dependiendo de la severidad de la misma. Mientras que la presentación de una cardiopatía adquirida fue más común en edades más avanzadas coincidiendo con nuestra serie de casos, ya que los pacientes con miocardiopatía hipertrófica debutaban en mayores de 6 años.

La estenosis de la válvula pulmonar es una malformación de la válvula pulmonar que produce una obstrucción al flujo de salida del ventrículo derecho. Las malformaciones asociadas a estenosis pulmonar, como la valva displásica, incrementa la necesidad de intervención por hemodinamia.

En el contexto de la serie estudiada, la mayoría de los procedimientos invasivos se realizaron por medio de hemodinamia y el resto por cirugía, sin embargo, la indicación quirúrgica era por presentar alguna otra cardiopatía asociada. Ningún caso ameritó reintervención a pesar de presentar valvas displásicas.

En general la supervivencia tardía en los niños con Síndrome de Noonan y defectos cardíacos fue buena, ya que hasta el momento de concluir el estudio, todos los pacientes se encontraban con vida.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Noonan se caracteriza de una amplia gama de características clínicas, que en ocasiones pueden ser sutiles y variar conforme el paso de la edad, además suelen presentar alteraciones cardiovasculares congénitas y/o adquiridas que son la principal causa de morbimortalidad, que sin detección temprana suelen tener múltiples complicaciones.

En el Hospital Infantil de México como en la literatura mundial, se tiene una mayor prevalencia de pacientes masculinos afectados. Se observó que la mayoría de los casos se refirió a un especialista pediátrico para valoración por soplo cardíaco, coincidiendo que la mayoría de los pacientes estudiados tienen diagnóstico de alguna cardiopatía congénita.

La distribución de las variantes patogénicas coincidió con la bibliografía, en donde se encontró que el gen mayormente afectado fue PTPN11 por lo que también coincidimos con que la asociación de este gen con las manifestaciones clínicas y cardiológicas suele tener un mejor pronóstico, como fue el caso de los pacientes de esta serie.

Se encontró talla baja y rasgos dismórficos cráneo-faciales característicos, por lo que ante un paciente con baja implantación de orejas, epicanto e hipertelorismo, además de asociarse a talla baja y soplo cardíaco, debemos de sospechar síndrome de Noonan.

Se ha demostrado que la estenosis de válvula pulmonar asociada con síndrome de Noonan a menudo es leve y no progresiva, con adecuada respuesta al cateterismo en casos seleccionados.

La cardiopatía congénita más frecuente fue la estenosis valvular pulmonar, en dos casos asociada a valvas displásicas, aunque llama la atención que también fue alto el porcentaje de la asociación con comunicación interauricular. En cuanto a las cardiopatías adquiridas se observaron tres casos de miocardiopatía hipertrófica, sobre todo en pacientes >6 años de edad, con adecuada respuesta al tratamiento.

Si bien la totalidad de nuestros pacientes presentan una sobrevida favorable, no podemos garantizar esto años después, ya que el pronóstico puede cambiar al agregarse una cardiopatía adquirida y con el paso de los años, por lo que es de vital importancia el seguimiento de los pacientes con dicho diagnóstico, ya que es un desorden multisistémico, se debe valorar desde la clínica, electrocardiografía y ecocardiografía para establecer una mejor relación entre la severidad de la estenosis y la afectación cardíaca, para así instaurar una intervención terapéutica precoz que mejore la calidad de vida, además de recordar que la cardiopatía adquirida en este síndrome juega un papel importante en el grupo etario escolar o mayores, por lo que aunque el paciente no presente alguna cardiopatía inicial, se debe de continuar un seguimiento periódico por parte de cardiología.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Marzo – Mayo 2021	Junio – Agosto 2021	Octubre – Diciembre 2021	Enero – Abril 2022	Mayo – Julio 2022	Agosto – Octubre 2022	Octubre – Diciembre 2022	Diciembre – Marzo 2023	Abril – Mayo 2023
<i>Selección del tema</i>									
<i>Revisión bibliográfica</i>									
<i>Elaboración defensa de tesis</i>									
<i>Elaboración del protocolo</i>									
<i>Solicitar expedientes clínicos</i>									
<i>Elaboración de base de datos</i>									
<i>Captura de información</i>									
<i>Análisis estadístico</i>									
<i>Análisis de resultados</i>									
<i>Redacción de tesis final</i>									
<i>Aprobación de tesis</i>									

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noonan, J. A. (1968). *Hypertelorism With Turner Phenotype. American Journal of Diseases of Children, 116(4), 373.*
2. Velasco, R. (1985). *Utilidad de la ecocardiografía en el diagnóstico de cardiopatías congénitas al síndrome de Noonan. Universidad Nacional Autónoma de México.*
3. Tenorio, L. F. (2003). *Presentacion de las cardiopatías en el síndrome de Noonan: revision de 50 casos Instituto Nacional de Pediatría Mexico.*

4. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, ... Biesecker LG (2018). Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genetics in Medicine*, 20(10), 1175–1185. 10.1038/gim.2017.249
5. Tartaglia M, Gelb BD, & Zenker M. (2011). Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(1), 161–179. 10.1016/j.beem.2010.09.002
6. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, & Gelb BD (2013). Noonan syndrome. *Lancet*, 381(9863), 333–342. 10.1016/S0140-6736(12)61023-X
7. Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, & Dallapiccola B. (1999). Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *The Journal of Pediatrics*, 135(6), 703–706. 10.1016/s0022-3476(99)70088-0
8. Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, ... Marino B. (2017). Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *International Journal of Cardiology*, 245, 92–98. 10.1016/j.ijcard.2017.07.068
9. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, Smith G, Patton M, & McKenna W. (1993). Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: Phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 22(4), 1189–1192. 10.1016/0735-1097(93)90436-5
10. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, & Homma SI (1996). Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: The clinical findings and treatments. *Acta Paediatrica Japonica: Overseas Edition*, 38(1), 84–90
11. Bertola DR, Kim CA, Sugayama SM, Albano LM, Wagenführ J, Moysés RL, & Gonzalez CH (2000). Cardiac findings in 31 patients with Noonan's syndrome. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 75(5), 409–412. 10.1590/s0066-782x2000001100005
12. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, ... Dallapiccola B. (2003). Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in

- Noonan and LEOPARD syndromes. *Journal of Medical Genetics*, 40(9), 704–708. 10.1136/jmg.40.9.704
13. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, & Patton MA (2007). The natural history of Noonan syndrome: A long-term follow-up study. *Archives of Disease in Childhood*, 92(2), 128–132. 10.1136/adc.2006.104547
 14. Sznajder Y, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, ... Verloes A. (2007). The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. *Pediatrics*, 119(6), e1325–e1331. 10.1542/peds.2006-0211
 15. Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, & Roberts AE (2012). Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 158A(12), 3106–3111. 10.1002/ajmg.a.35639
 16. Colquitt JL, & Noonan JA (2014). Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenital Heart Disease*, 9(2), 144–150. 10.1111/chd.12102

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Debido a que la muestra es pequeña, solo puede considerarse éste un estudio con valor descriptivo y sin posibilidades de generalizar los resultados a toda la población con síndrome de Noonan. Además, muchos resultados dependen de la determinación ecocardiográfica, estudio que es operador dependiente.

Se realiza revisión directamente en expedientes clínicos, por lo que en ocasiones algunos se encontraban incompletos o con información errónea, lo cual puede ocasionar sesgos en el estudio, por lo que dichos resultados pueden no ser el reflejo de la estadística real de la población mexicana.

Al tratarse de un estudio retrospectivo los pacientes no han sido sometidos de forma sistemática a las mismas exploraciones ya que no se disponía de un formulario estandarizado de recogida de datos, específicamente para las variables antropométricas al nacimiento y en

el momento de la valoración de los pacientes en consulta, así como en el registro de la exploración física de cada paciente, por lo que puede haber contribuido a la falta de registros de algunas variables antropométricas y clínicas.

ANEXOS



Anexo 1. Cinco generaciones de una familia con síndrome de Noonan causada por mutación

Rasgo	A = Mayor	B = Menor
Facial	Rostro típico	Rostro sugestivo
Cardiovascular	Estenosis de válvula pulmonar y/o miocardiopatía hipertrófica	Otro defecto cardiovascular
Estatura	<3 percentil	<10 percentil
Pared torácica	Pectus carinatum / excavatum	Tórax ancho
Historia familiar	Familiar de 1° grado con SN definido	Familiar de 1° grado con SN sugestivo
Otro	Retraso leve del desarrollo, criptorquidia y displasia linfática	Retraso leve del desarrollo, criptorquidia ó displasia linfática
SN definitivo	Criterio 1 A + 1 Criterio mayor ó 2 Criterios menores	Criterio 1 B + 2 Criterios mayores ó 3 Criterios menores

Anexo 2. Criterios diagnósticos para Síndrome de Noonan.

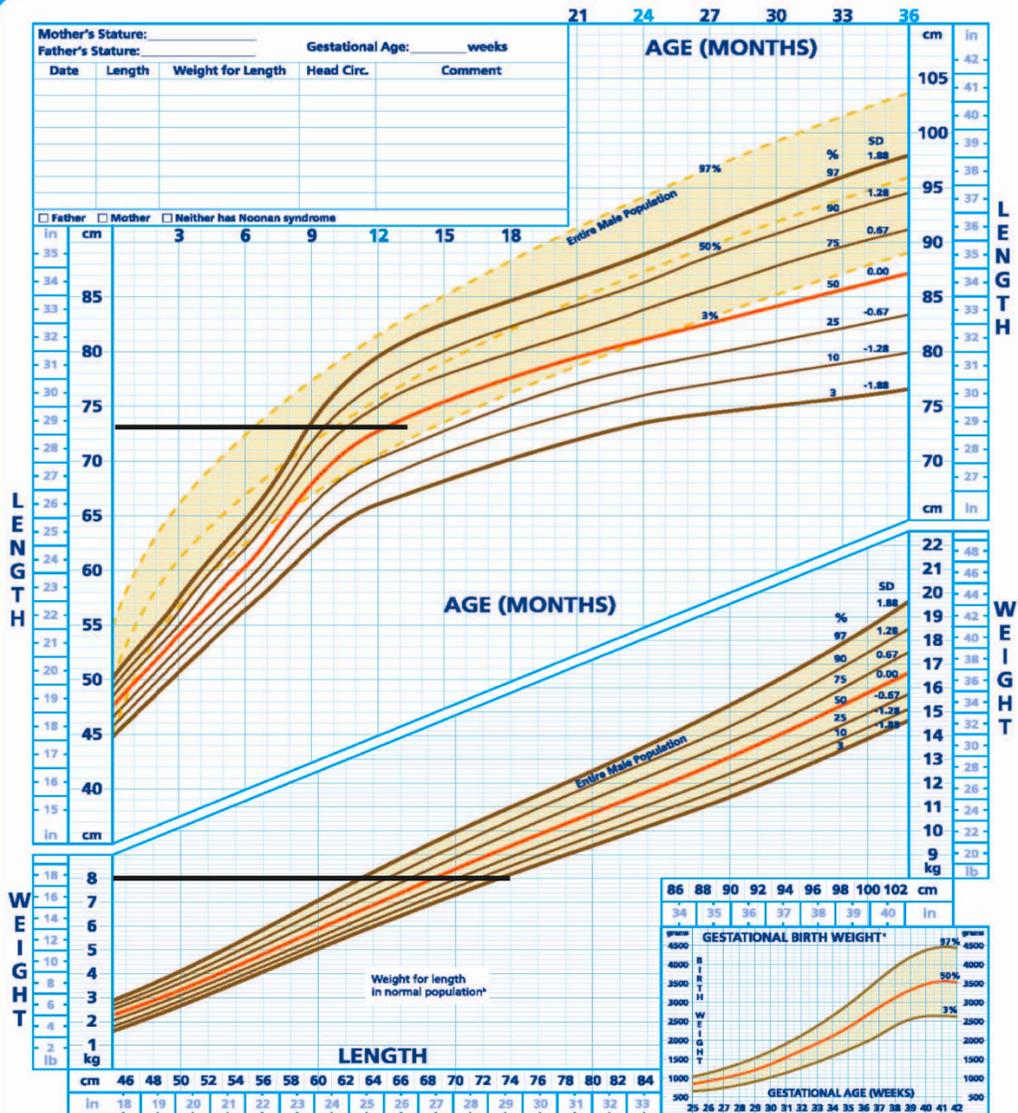
Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines

NOONAN SYNDROME BOYS

Birth to 36 Months
Length for Age and Weight for Length^{a,b}

Name: _____

DOB: _____ ID: _____



Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541A June 2007 Printed in the U.S.A.

% = population percentile
SD = standard deviation



^aChart and curve selection by Susan Rose, MD, Cincinnati Children's Hospital, University of Cincinnati.
^bThere is no known reference for weight/length ratios in children with Noonan syndrome.
^cGestational birth weight data for patients with Noonan syndrome do not differ from those of the normal population.

Charts created with data from Runkle, et al. / *Pediatrics* 1985;148(3):222-227; Lührer, et al. / *Pediatrics* 1985;74(6):901-910; Witt, et al. *Clin. Genet.* 1986;30:150-153.

Plot points taken from data available at:
<http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/zipcode/engageriff.zip> and
<http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/zipcode/widenerf.zip>

Anexo 3. Crecimiento y desarrollo en Síndrome de Noonan

Anexo 4. Espectro de anomalías cardíacas en el síndrome de Noonan.

Sin enfermedad cardiovascular	10 – 16%
Cardiopatía congénita	Estenosis de válvula pulmonar 25 – 71% Comunicación interauricular 4 – 57% Defecto del septum ventricular 1 – 14% Defecto del canal auriculoventricular 1 – 13% Anomalías mitrales 2 – 17% Coartación aórtica 2 – 9% Conducto arterioso persistente 1 – 6% Tetralogía de Fallot 1 – 4%
Otras	Miocardiopatía hipertrófica 10 – 29%

Datos obtenidos de 12 cohortes de pacientes con diagnóstico de SN clínicamente establecido. (Burch et al, 1993; Ishizawa, Oho, Dodo, Katori y Homma, 1996; Marino, Digilio, Toscano, Giannotti y Dallapiccola, 1999; Bertola et al, 2000; Tartaglia et al, 2002; Sarkozy et al, 2003; Shaw, Kalidas, Crosby, Jeffery y Patton, 2007; Sznajer et al, 2007; Smpokou, Tworog-Dube, Kucherlapati y Roberts, 2012; Colquitt y Noonan, 2014; Li, X et al. al, 2019).