



Síndrome de Noonan asociado a mutación del gen SOS1, reporte de caso

Noonan syndrome associated with a mutation of the sos1 gene, case report

Andrea Nájera*¹ , Diana Granda¹, María Emilia Arteaga Espinosa³

<https://orcid.org/0000-0001-7218-6869>

<https://orcid.org/0000-0003-4111-5907>

<https://orcid.org/0009-0003-6995-0370>

1. Departamento de Pediatría, Centro Pediátrico VIDA, Red Complementaria de Salud, Quito, Ecuador.
2. Departamento de Genética Médica, Gynemedic, Ciudad de México, México.

Resumen

Recibido: 2 de Mayo, 2021

Aceptado: 26 de Noviembre, 2021

Publicado: 30 de Diciembre, 2021

Editor: Dr. Paúl Astudillo Silva.

Membrete bibliográfico:

Nájera A, Granda D, Arteaga M, Freites M, Alvear M. Síndrome de Noonan asociado a mutación del gen sos1, reporte de caso. Revista Ecuatoriana de Pediatría 2021;22(3):Artículo 26:1-7 doi: <https://doi.org/10.52011/93>

 Copyright Nájera A, et al. This article is distributed under the terms of [Creative Commons Attribution License CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author without commercial purposes.

Introducción: El síndrome de Noonan es un trastorno genético de herencia autosómica dominante con una expresión fenotípica variable. Se encuentra dentro de las enfermedades conocidas como rasopatías, producidas por las mutaciones en los genes RAS. Los pacientes se caracterizan por dismorfismo facial, talla baja, enfermedad cardíaca congénita, alteraciones musculares esqueléticas y en algunos casos discapacidad intelectual.

Caso clínico: En el presente reporte se describe el caso de un paciente masculino de un mes de edad que acude a consulta externa, presentando dismorfismo facial y estenosis pulmonar, por lo que se realiza un seguimiento multidisciplinario por sospecha de Síndrome de Noonan. A partir del cuarto mes desarrolló linfedema en la zona del deltoides.

Evolución: A los 7 meses de vida se realiza secuenciación de exoma, encontrando una variante patogénica en el gen SOS1, confirmando el diagnóstico de dicho síndrome.

Conclusión: Este caso documenta la presencia de síndrome de Noonan con mutación del gen SOS1 con dismorfología facial típica, estenosis de la válvula pulmonar, criptorquidia y displasia linfática con linfedema del deltoides, hallazgo no descrito en casos previos.

Palabras claves:

DeCS: Síndrome de Noonan, Genes, Cardiopatías Congénitas, Anomalías Congénitas, Anomalías Craneofaciales

* Autor de correspondencia:

Correo electrónico: andreaaul@hotmail.com (Andrea Nájera). Dirección: Av. Mariana de Jesús, Quito 170147 Teléfono: (02) 226-3393

Abstract

Introduction: Noonan syndrome is a dominant autosomal inherited genetic disorder with variable phenotypic expression. It is found within diseases known as rasopathies and is produced by mutations in RAS genes. Patients are characterized by facial dysmorphism, short stature, congenital heart disease, musculoskeletal disorders, and, in some cases, intellectual disability.

Clinical case: This report describes the case of a one-month-old male patient who comes to the outpatient clinic, presenting with facial dysmorphism and pulmonary stenosis, for which a multidisciplinary follow-up is carried out due to suspicion of Noonan syndrome. From the fourth month, the patient developed lymphedema in the deltoid area.

Evolution: At 7 months of age, exome sequencing was performed, finding a pathogenic variant in the SOS1 gene and confirming the diagnosis of this syndrome.

Conclusion: This case documents the presence of Noonan syndrome with a mutation of the SOS1 gene with typical facial dysmorphism, pulmonary valve stenosis, cryptorchidism and lymphatic dysplasia with deltoid.

Keywords:

MESH: Noonan Syndrome; .Genes; Heart Defects, Congenital; Congenital Abnormalities; Craniofacial Abnormalities

Introducción

El síndrome de Noonan, es una enfermedad de origen genético, tiene una prevalencia de 1/1000-2500 recién nacidos vivos [1]. Se caracteriza por un dismorfismo facial típico, talla baja, anomalías cardíacas congénitas y diversos grados de discapacidad intelectual. Dentro de las características fenotípicas encontramos: ptosis palpebral, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, implantación baja de pabellones auriculares con rotación posterior y hélix engrosado, cuello corto con exceso de piel en la nuca y línea de implantación posterior del cabello baja, deformación de la caja torácica y criptorquidia [2]. Además, se puede presentar displasia linfática, alteraciones de la coagulación y problemas de alimentación durante la infancia. Entre las alteraciones cardíológicas, las más comunes son: la estenosis de la válvula pulmonar y la cardiomiopatía hipertrófica [1, 2]. A nivel cutáneo sus manifestaciones dependerán de la mutación causal y se pueden observar manchas café-au-lait, nevus pigmentados y léntigos [3].

Presenta un modo de herencia autosómico dominante, el cariotipo es normal y en un 50% de los pacientes se encuentran mutaciones sin sentido en el gen PTPN11 (12q24.1). Sin embargo, se han descubierto en una pequeña proporción de pacientes, mutaciones en genes de la vía metabólica RAS MAPK como: SOS1, RAF1, RIT1 y KRAS. En algunos casos la variante patogénica ocurre por primera vez en el individuo afectado, conocida como mutación de novo, sin embargo un padre afectado se identifica en 30 a 75% de las familias [2].

Se debe incluir en el manejo de los pacientes la evaluación cardíológica, genética, el seguimiento del crecimiento y desarrollo psicomotor, así como una guía para los problemas alimentarios. La mayoría de los niños afectados pueden llevar una vida normal hasta la edad adulta y no requieren ningún tratamiento médico particular [4].

Caso clínico

Paciente masculino producto de la segunda gesta, nace por cesárea iterativa, hijo de padres no consanguíneos, madre de 40 años y padre de 45 años con

antecedente de cáncer de testículo en remisión. Hermano de 6 años con diagnóstico de Síndrome de Asperger. En el primer trimestre de embarazo presentó hematoma retroplacentario con administración de progesterona, no se cuentan con datos de ecografía de tamiz de primer trimestre. En ecografía estructural de segundo trimestre realizada a la semana 21, se evidencia dilatación de las pelvículas ampulosas de predominio en riñón derecho, sin otro marcador positivo. En el tercer trimestre se evidencia polihidramnios y placenta calcificada. Nace por cesárea a las 38 semanas de gestación sin complicaciones, peso al nacimiento de 3382 gramos y talla 48 cm. En las primeras horas de vida presenta desaturación y taquipnea, realizan exámenes evidenciando IL-6 elevada por lo que diagnostican sepsis temprana y colocan antibioterapia endovenosa por 7 días.

Al examen físico auscultan soplo sistólico en borde esternal izquierdo, por lo que al cuarto día de vida es valorado por Cardiología Pediátrica y en ecocardiograma se evidencia válvula pulmonar levemente engrosada con estenosis de grado leve, arco aórtico y aorta descendente tortuosa con un leve estrechamiento y gradiente mayor de 22 mmHg, hipertensión pulmonar sin oxígeno 41 mmHg, que disminuye a 23mmHg con O₂. Por lo que se indicó uso de oxígeno por un mes.

Acude a la consulta a los 27 días de vida, al examen físico se encuentra hemangioma en la pierna derecha de 0.5cm y la región glútea, ptosis palpebral con reflejo rojo pupilar presente de manera bilateral, soplo sistólico grado II en foco tricuspídeo y R2 hiperfónico y teletelia. Dentro del examen neurológico los reflejos arcaicos son normales, pero no hay movimientos oculares hacia arriba.

A los 2 meses, en consulta se evidencia al examen físico peso de 5.2 kg (P25) y talla 56cm (P15), ligera dolicocefalia, ptosis palpebral, hipertelorismo ocular (Figura 1), fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo y proptosis; cuello corto (Figura 2), puente nasal deprimido con punta de nariz bulbosa, paladar alto, implantación baja de pabellones auriculares, diástasis de músculos rectos abdominales, hernia umbilical, criptorquidia derecha, distribución anormal del pliegue de la mano (Figura 3), sobreposición en dedos de los pies (Figura 4). En el desarrollo psicomotriz no sonríe, balbucea poco, no sostén cefálico.



Fig. 1 Presencia de ptosis palpebral, hipertelorismo ocular.



Fig. 2 Presencia de cuello corto e implantación baja del pabellón auricular.



Fig. 3 Distribución anormal de los pliegues de la mano.

Taller diagnóstico

Se realiza interconsulta a Genética, quien solicita cariotipo en sangre periférica reportado con un número modal de 46 cromosomas con complemento sexo cromosómico XY, sin evidencia de alteraciones numéricas o estructurales, por características fenotípicas se sugiere Síndrome de Noonan (Figura 5).

A los 4 meses de edad se evidencia masa suave sin bordes definidos en región deltoidea posterior izquierda (figura 6). Se realiza ecografía de la lesión evidenciando proceso compatible con linfedema (Figura 7).

Su crecimiento pondoestatural continúa en los mismos percentiles y el desarrollo psicomotriz mejora con estimulación, sin encontrar banderas rojas en su desarrollo.

A los 7 meses de vida se realiza secuenciación de exoma, encontrando una variante patogénica: c.1654A>G (p.Arg552Gly) identificada en el gen SOS1, variante que asocia con trastornos del espectro de RASopatías autosómica dominante, confirmando el diagnóstico de Síndrome de Noonan.

Discusión

El diagnóstico de síndrome de Noonan es principalmente clínico, sin embargo en ciertas ocasiones puede no ser tan claro ya que existe una gran variabilidad en la expresión y el fenotipo se vuelve menos pronunciado con el aumento de la edad [5].

Se han diseñado varios sistemas de puntuación para ayudar al proceso de diagnóstico, el más reciente se desarrolló en 1994 por Van der Burgt [6] y se presenta en la tabla 1

Tabla 1 Criterios diagnósticos de S. Noonan

Manifestación clínica	A Criterios mayores	B. Criterios menores
1. Facial	Dismorfología facial típica	Dismorfología facial sugestiva
2. Cardíaca	Estenosis de la válvula pulmonar, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva y/o ECG típico de SN	Otro defecto
3. Talla	Percentil <3	Percentil <10
4. Pared Torácica	Pectus carinatum/excavatum	Tórax ancho
5. Historia familiar	Pariente de primer grado con SN confirmado	Pariente de primer grado con datos sugestivos de SN
6. Otro	Tener todos: Criptorquidia Dis-capacidad intelectual, Displasia linfática	Uno de ellos

SN definitivo: 1 "A" más otro criterio mayor o dos menores; 1 "B" más dos criterios mayores o tres menores



Fig. 4 Presencia de sobreposición en dedos de los pies.

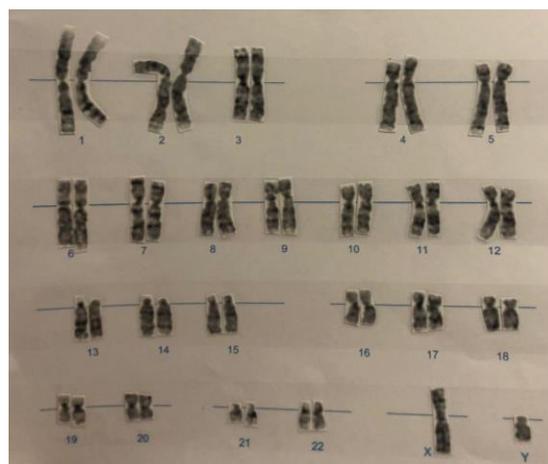


Fig. 5 Cariotipo con distribución normal



Fig. 6 Masa en la zona del deltoides a los 4 meses de edad.

En el caso del paciente presentado en este reporte cumplía con los criterios mayores de dismorfología facial típica, estenosis de la válvula pulmonar, además de criptorquidia y displasia linfática, por lo que se podía catalogar como diagnóstico definitivo de Síndrome de Noonan.

Cabe recalcar, que nuestro paciente presentó linfedema en la región posterior del hombro izquierdo, característica no descrita dentro de la literatura. No obstante, la displasia, hipoplasia o aplasia de los vasos linfáticos se evidencia en un 20% de los pacientes, alteración que conduce a linfedema generalizado, linfedemaperiférico, linfangiectasia pulmonar o linfangiectasia intestinal. Siendo la manifestación más común el linfedema de la región dorsal de manos y pies, que generalmente desaparece durante la infancia [1].

Al contrario de lo descrito en la bibliografía, nuestro paciente no presentó problemas en el crecimiento pondero-estatural, y tuvo un leve retraso en el desarrollo psicomotriz que superó con estimulación temprana.

En los últimos años se han descrito un grupo de enfermedades genéticas denominadas rasopatías, trastornos de la vía de señalización RAS/ MAPK o trastornos neuro-facio-cutáneos, que tienen como denominador común alteraciones en los genes implicados en dicha vía. Las mutaciones se encuentran en la línea germinal a diferencia de las mutaciones somáticas que se encuentran en el cáncer [7].

Dentro de este grupo, se encuentra el Síndrome de Noonan, que clínicamente se puede superponer con otros trastornos de la misma vía de señalización como: el síndrome de Leopard, síndrome cardiofaciocutáneo, Síndrome de Costello, síndrome de neurofibromatosis-Noonan, neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Noonan-like (SNL) que presenta pérdida de pelo en fase anágena, síndrome de Watson y el síndrome de Legius [3].

La vía de la proteína quinasa activada por Ras/mitógeno (MAPK) desempeña un papel vital en el desarrollo y se activa por entrada extracelular en forma de factores de crecimiento. Es fundamental para regular el ciclo celular y el crecimiento celular, diferenciación y senescencia, todos los cuales son esenciales para el desarrollo normal de los mamíferos [7].

Los genes RAS constituyen una familia multigénica que incluye HRAS, NRAS y KRAS. Las proteínas



Fig. 7 Presencia de linfedema en la zona del deltoides.

RAS son pequeñas GTPasas unidas a nucleótidos de guanosa que funcionan como un centro de señalización crítico dentro de la célula [7].

Hasta el momento, las rasopatías se han relacionado estrechamente 8 genes pertenecientes a la vía de señalización RAS/MAPK en la etiología: PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2 y CBL3. No existen características fenotípicas exclusivas de un genotipo específico, ya que probablemente factores genéticos y epigenéticos influyen tanto en la penetrancia como en la expresividad del síndrome.

En el caso del síndrome de Noonan se han identificado siete genes causales y su localización cromosómica (Tabla 2).

Tabla 2 Alteraciones genéticas en el Sd. de Noonan

Gen afectado	Localización cromosómica	Porcentaje de presentación
PTPN11	12q24.1	50%
SOS1	2p22.1	10%
RAF1	3p25	3-17%
KRAS	12p12.1	<5%
NRAS	1p13.2	4 casos
MAP2K1 (MEK1)	15q22	<2%
BRAF	7q34	<2%

Tomado y modificado de: Heredia Ramirez CE, Barros F, Conde JB, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P, Arias MP. Rasopatías. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;68-86

Las mutaciones sin sentido en el gen *SOS1* son la segunda causa más común de síndrome de Noonan, y representan aproximadamente el 15% de todos los casos [8].

SOS1 codifica para la proteína del factor de intercambio de nucleótidos de guanina Ras (RasGEF), que es responsable de estimular la conversión de Ras de la forma unida a GDP inactiva a la forma unida a GTP

activa⁷. La mayoría de las mutaciones sin sentido de *SOS1* interrumpen la auto inhibición de la actividad de RasGEF, lo que resulta en una ganancia de función *SOS1*, un aumento posterior en la forma activa de Ras y un aumento de la señalización de la vía Ras / MAPK [7]. Un estudio realizado en el año 2007 por Tartaglia et al. en 22 pacientes con síndrome de Noonan y mutación en el gen *SOS1*, mostró una alta prevalencia de cardiopatía congénita (81%), estenosis de válvula pulmonar (62%), defectos en el septum (25%), deformidades en el pectus (100%), cuello corto y alado (94%) y dismorfismo facial, en particular ptosis palpebral y baja implantación de los pabellones auriculares, fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo y macrocefalia (56%). Enfatizó la ocurrencia más frecuente de anomalías ectodérmicas como queratosis pilar (50%) y pelo rizo (88%) y una mayor probabilidad de desarrollo y estatura normales en estos individuos, en comparación con otros con el síndrome y otras mutaciones [9].

Roberts et al., reportaron 14 individuos con síndrome de Noonan que tenían una variante patogénica en *SOS1*, en este estudio no se encontró diferencias en cuanto a desarrollo y estatura de otros individuos con el síndrome. De igual manera, se encontraron defectos septales cardíacos con mayor frecuencia que en individuos con síndrome de Noonan y variantes patogénicas en *PTPN11* [8].

Mientras que el deterioro cognitivo era común entre los individuos con mutaciones en *PTPN11* y aquellos con mutaciones desconocidas, todos los individuos con mutaciones *SOS1* exhibieron habilidades cognitivas verbales y no verbales en el rango promedio o superior.

Pierpont et al. estudiaron las habilidades intelectuales en el síndrome de Noonan y los diferentes genes involucrados, encontrando que el deterioro cognitivo era común entre los individuos con mutaciones *PTPN11* y aquellos con mutaciones desconocidas, mientras todos los individuos con mutaciones *SOS1* exhibieron habilidades cognitivas verbales y no verbales en el rango promedio o superior [10].

En casos con una mutación *de novo*, es decir, aquellos donde no existen antecedentes familiares conocidos, como es el caso de nuestro paciente, universalmente se ha encontrado que la variante patogénica es de origen paterno, además se encuentra una

relación con la edad paterna avanzada (>40 años), junto con un sesgo significativo en la proporción de sexos afectados, favoreciendo la transmisión a hijos hombres, un hallazgo que hasta ahora no se explica, pero sugiere una mayor tasa de mutaciones puntuales en la espermatogénesis paterna [11].

Los estudios revisados, sugieren que la amplia gama de manifestaciones clínicas en los pacientes con Síndrome de Noonan, está relacionada con la expresividad variable propia de las enfermedades autosómicas dominantes, así como, la heterogeneidad alélica y de locus presente en las rasopatías.

Esta información apoya el hecho de que, aunque el diagnóstico se puede sospechar de manera clínica, es necesaria la valoración por un grupo interdisciplinario y el establecimiento del diagnóstico definitivo por medio de secuenciación masiva con paneles multigenes, cada vez más accesibles.

El contar con un resultado molecular permite realizar una adecuada relación genotipo-fenotipo, lo que facilita el seguimiento y el adecuado asesoramiento para los padres, tanto en el manejo, pronóstico, como riesgo de recurrencia

Conclusiones

Este caso documenta la presencia de síndrome de Noonan con mutación del gen *SOS1* con dismorfología facial típica, estenosis de la válvula pulmonar, criptorquidia y displasia linfática con linfedema del deltoides, hallazgo no descrito en casos previos.

Abreviaturas

Sd: síndrome.

Información suplementaria

Materiales suplementarios no fueron declarados.

Agradecimientos

Agradecemos a los tutores del paciente que autorizaron la publicación del caso.

Contribuciones de los autores

Andrea Nájera: Conceptualización, Conservación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología, Administración de proyecto.

Diana Granda: Recursos, software, Supervisión, Validación, Visualización.

María Emilia Arteaga Espinosa: Redacción - borrador original, Escritura: revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los autores financiaron los gastos incurridos en el presente reporte. Los costos de estudios diagnósticos fueron parte de la actividad clínica normal de la institución, el paciente no asumió costos para el reporte de este caso.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente, pero estarán disponibles a través del autor correspondiente a solicitud académica razonable.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

No se requiere aprobación de comité de ética para la publicación de casos clínicos. Se solicitó el asentimiento a los tutores para el presente caso.

Consentimiento de publicación

Los tutores autorizaron la publicación de imágenes del examen físico y ecografía de tejidos blandos. Los datos han sido ocultados para evitar la identificación del paciente.

Referencias

- van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jan 14;2:4. doi: 10.1186/1750-1172-2-4. PMID: [17222357](#); PMCID: PMC1781428.
- Allanson JE, Roberts AE. Noonan Syndrome Summary Diagnosis Suggestive Findings. 2020:1-36. PMID: [NBK1124](#)
- Heredia Ramírez CE, Barros F, Conde JB, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P, Arias MP. Rasopatías. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;68-86. doi:[10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Jul.202](#)
- Cantabria AS de N de. Síndrome de Noonan. Guía de orientación para las familias. 2014. SU: [noonanasturias](#)
- Shrinivasan S. Noonan Syndrome – a Rare Case Report. *Indian J Med Case Reports.* 2014;3(September):12-16.
- van der 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 Nov 1;53(2):187-91. doi: 10.1002/ajmg.1320530213. PMID: [7856646](#).
- Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-69. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523. Epub 2013 Jul 15. PMID: [23875798](#); PMCID: PMC4115674.
- Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 Jan;39(1):70-4. doi: 10.1038/ng1926. Epub 2006 Dec 3. PMID: [17143285](#).
- Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 Jan;39(1):75-9. doi: 10.1038/ng1939. Epub 2006 Dec 13. Erratum in: *Nat Genet.* 2007 Feb;39(2):276. PMID: [17143282](#).
- Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009 Apr;8(3):275-82. doi: 10.1111/j.1601-183X.2008.00469.x. Epub 2008 Dec 11. PMID: [19077116](#); PMCID: PMC2760992.
- Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009 Apr;8(3):275-82. doi: 10.1111/j.1601-183X.2008.00469.x. Epub 2008 Dec 11. PMID: [19077116](#); PMCID: PMC2760992.

DOI: Digital Object Identifier PMID: PubMed Identifier SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.