

# SINDROME DE NOONAN. DIAGNÓSTICO PRENATAL

Gómez Molina, M Gertrudis; Carrasco Salas, P.; Granell Escobar, M Reyes; Carreto Alba, Práxedes  
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

## INTRODUCCIÓN

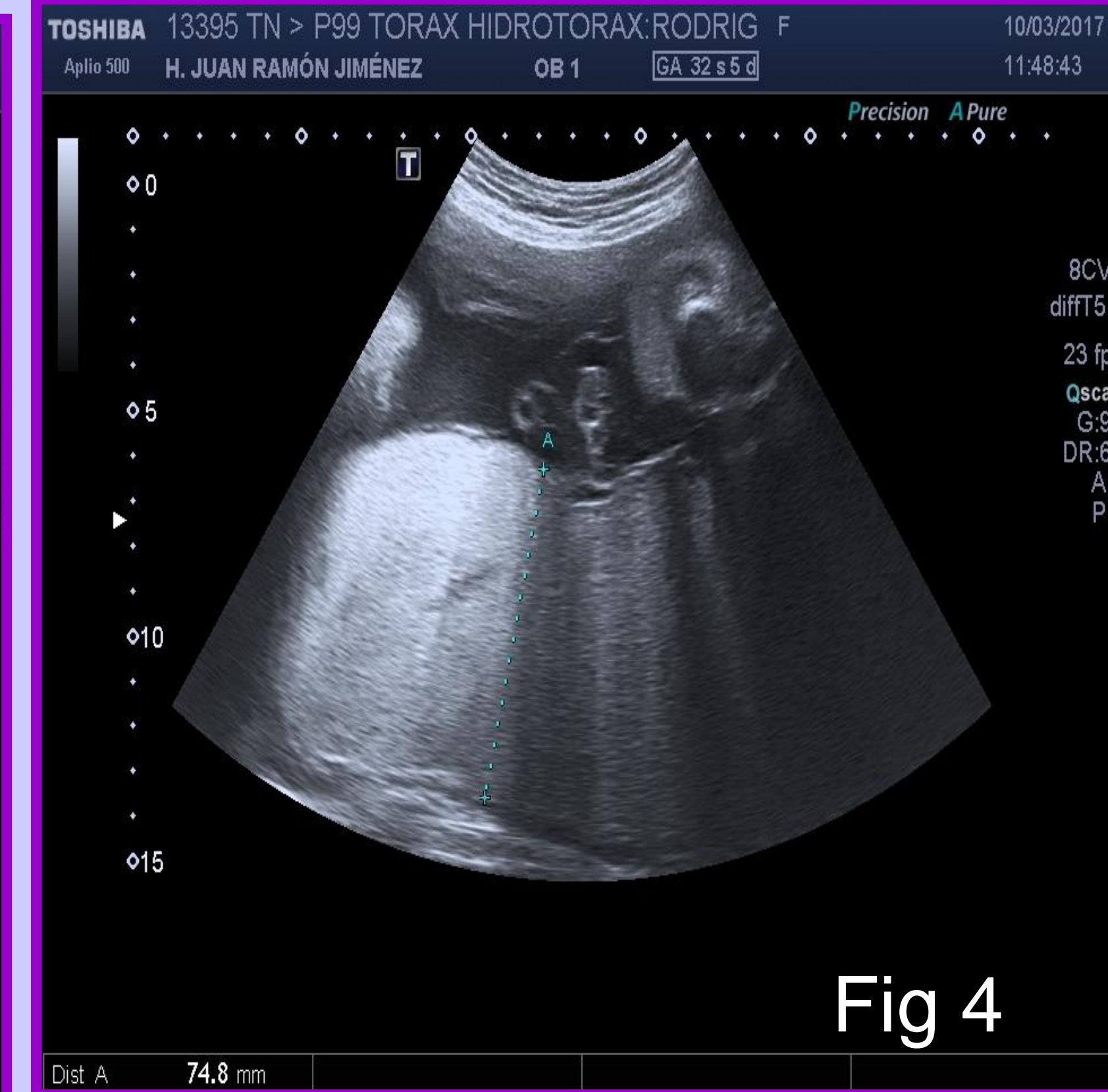
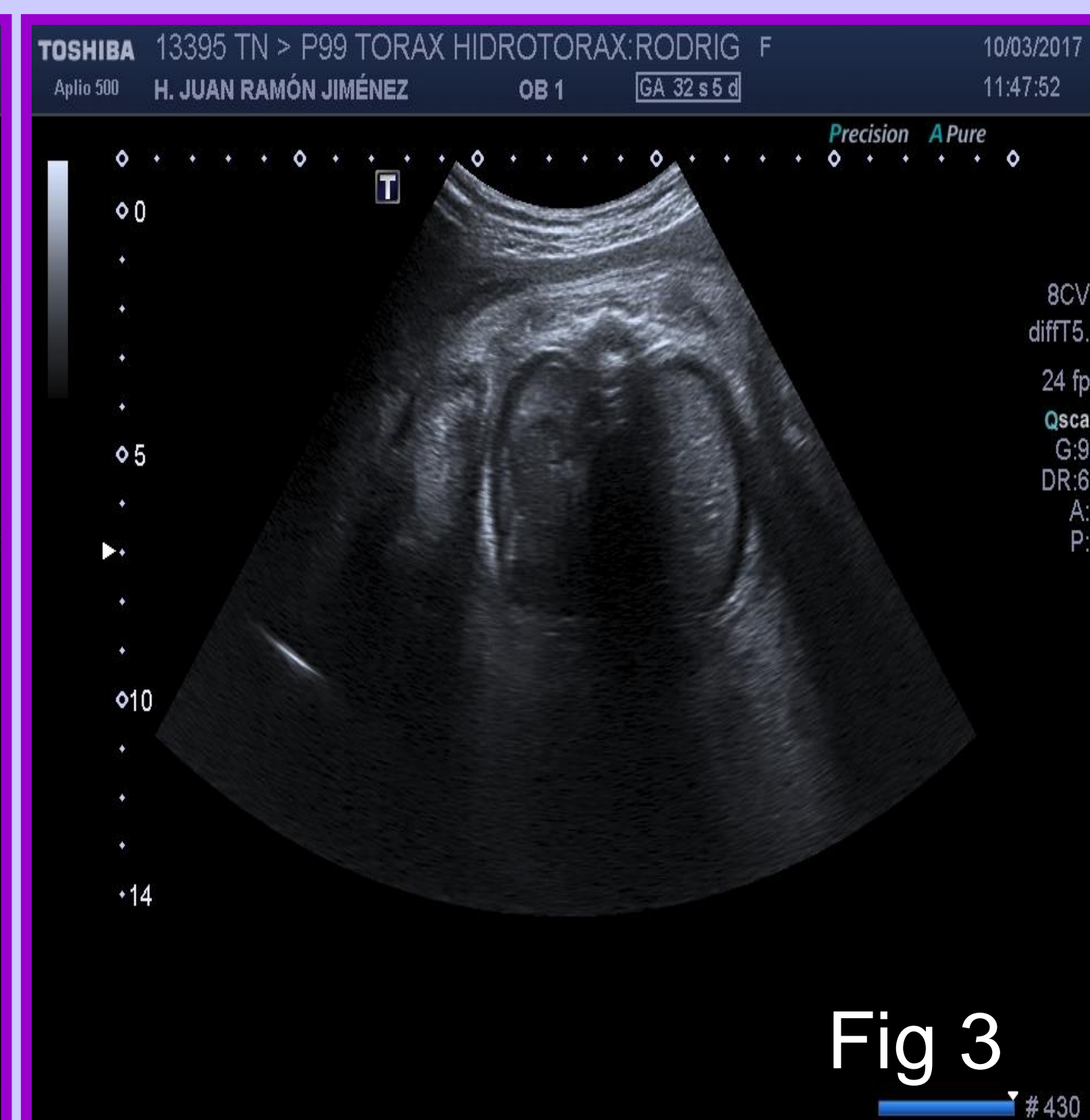
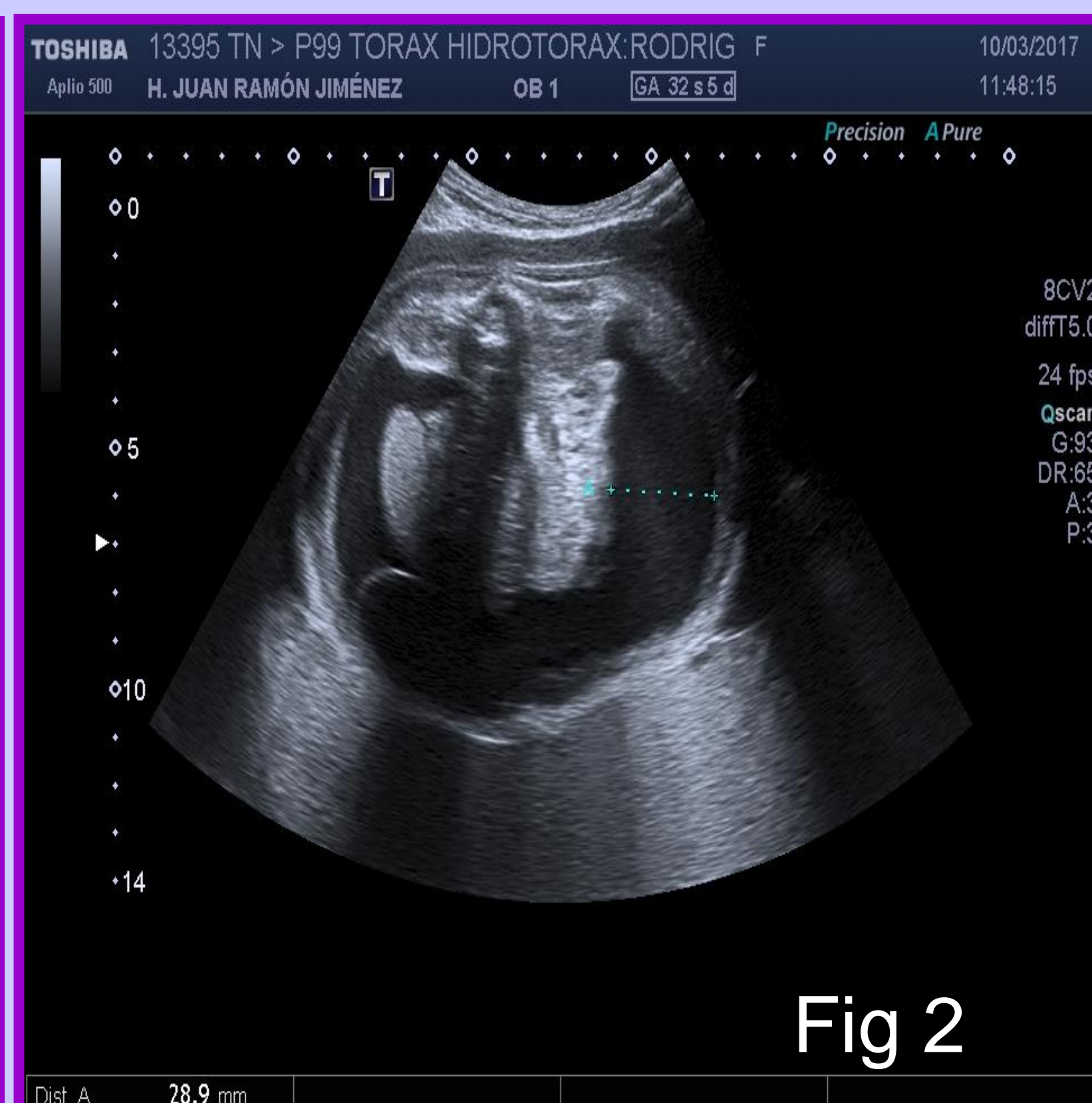
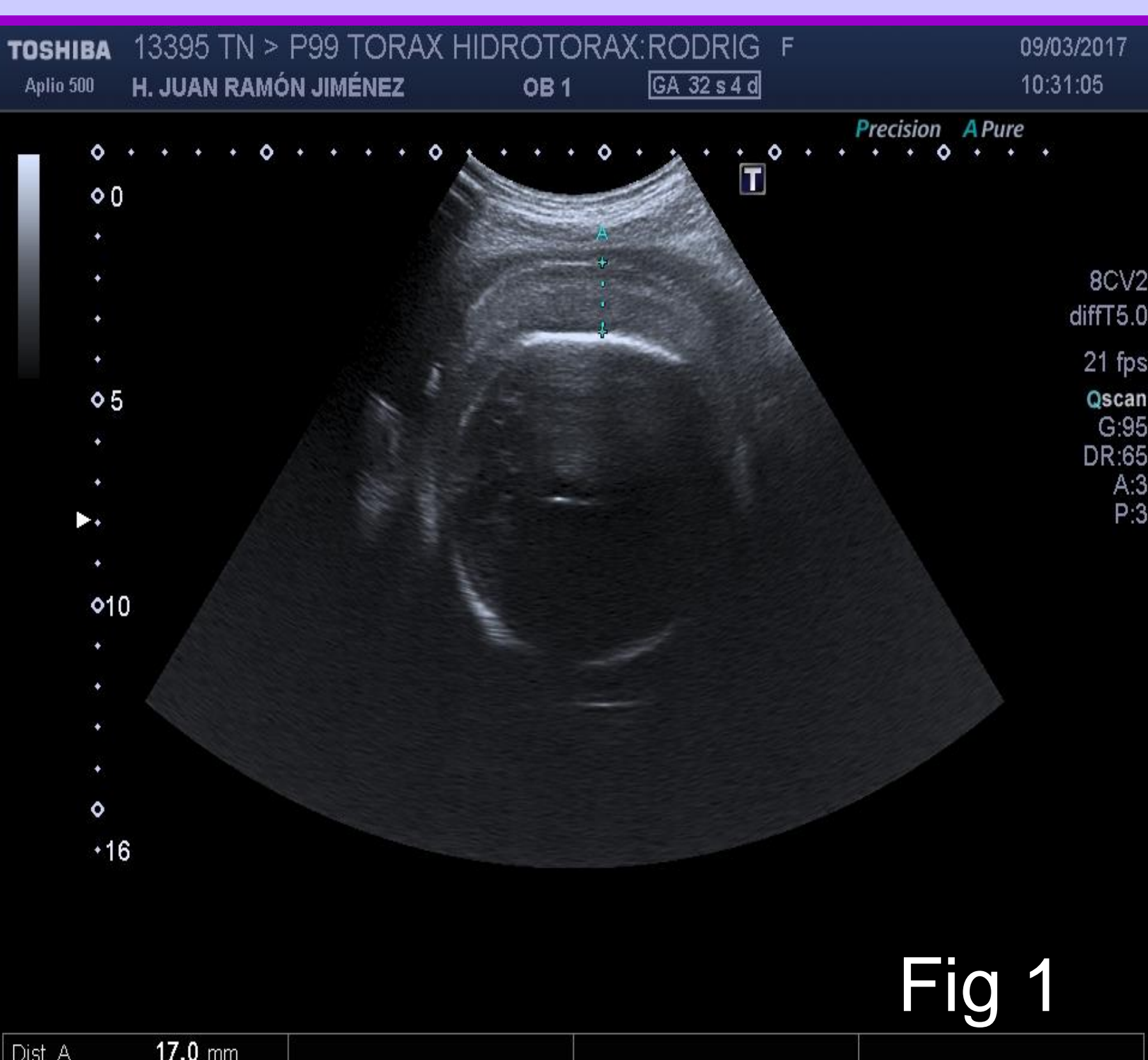
Se trata de un trastorno genético de herencia autosómica dominante y expresividad variable, con gran heterogeneidad genética. Se estima una incidencia entre 1/1.000- 1/2.500 recién nacidos vivos.

La proporción de casos *de novo* es desconocida, describiéndose casos familiares en un 30-75%. Aproximadamente el 50% de los casos de Sd Noonan (SN) son debidos a mutaciones de tipo *missense* en el gen PTPN11 (12q24.1). Estas mutaciones producen una hiperactivación en la vía de señalización intracelular RAS-MAPK implicada en el control del crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis celular. 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%). BRAF y MAP2K1 también deben ser considerados.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años sin antecedentes de interés, salvo abortos de repetición. Derivada a la Unidad de Diagnóstico Prenatal por TN > p99 (4mm), se lleva a cabo amniocentesis y ecografía morfológica precoz a las 16+2s, detectándose hidrotórax leve derecho y pequeño higroma quístico cervical. Cariotipo 46XY. Cytoarray CGH 60K negativo. Serología TORCH y Parvovirus B19 negativos. Se realizan controles ecográficos seriados, manteniéndose los hallazgos.

A las 31+1 s se detecta edema retronucal con imagen quística de 10 mm (Fig1), ascitis (Fig 2), hidrotórax bilateral (Fig 3), placenta edematosa (Fig 4) y líquido amniótico normal. A las 32+5 s persiste el *Hydrops*, con estudio Doppler IPDV > p95. RCTG: variabilidad disminuida sin desaceleraciones. Se decide finalizar gestación por interés fetal, previa maduración pulmonar. Nace varón de 2905 gr mediante cesárea, precisando reanimación tipo III. Presenta *facies* peculiar sugestiva de SN. El estudio **GENÉTICO** confirma **Sd NOONAN**, identificándose la presencia en heterocigosis de la mutación c.1507G>C (p.Gly503Arg) en el gen PTPN11. El recién nacido evoluciona de forma tórpida y se decide limitación del esfuerzo terapéutico con *exitus* al 5º día de vida.



## CONCLUSIONES

- Debe sospecharse prenatalmente la posibilidad de SN en fetos con cariotipo y microarrays negativos, en los cuales, además de un aumento de la TN, se manifieste edema nucal persistente/higroma quístico, en combinación con al menos una de las siguientes características: *hydrops fetalis*, derrame pleural, ascitis, polihidramnios, anomalías cardíacas, renales y/o faciales específicas.

- El SN es una de las enfermedades que no se detecta con los estudios genéticos habituales en el ámbito prenatal (QF-PCR, cariotipo y microarray). La técnica recomendada en este caso es la secuenciación masiva, ya que permite la detección de mutaciones puntuales y el análisis simultáneo de numerosos genes.

- En la actualidad se propone, ante la sospecha prenatal de Sd de Noonan, un estudio de los genes PTPN11, RAF1, KRAS, BRAF y MAP2K1, aunque se ha observado la presencia de *hydrops* en fetos con mutaciones de otros genes.