

Evolución y crecimiento de una muestra de pacientes afectos de Síndrome de Noonan

M. T. García Castellanos, R. M. Úbeda Trujillo, J. I. Labarta Aizpún, M. Ferrer Lozano, M. Vara Callau, A. de Arriba Muñoz

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2023; 53: 62-67]

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético caracterizado por anomalías craneofaciales, cardiopatía congénita y talla baja. El uso de hormona de crecimiento (rhGH) en estos pacientes ha sido recientemente aprobado. **Objetivos:** Evaluar características clínicas y respuesta al tratamiento con rhGH en pacientes con SN. **Material y métodos:** estudio retrospectivo y observacional de 25 pacientes con SN. Se evaluaron variables relacionadas con genética, antecedentes perinatales-familiares, patología asociada y antropometría durante el seguimiento. **Resultados:** la mutación más frecuente fue en PTPN11 (80%), 88% presentaron fenotipo característico y 80% cardiopatía congénita. 13 fueron tratados con rhGH, iniciándose a los $7,46 \pm 3,71$ años. Se observó buena respuesta tras el primer año valorada en incremento de talla $>0,5$ DE en 53,8%, incremento de velocidad de crecimiento >1 DE en 76,9% y ganancia de talla adulta de $1,67 \pm 0,5$ IDE. **Conclusiones:** La talla baja y la patología asociada son frecuentes en el SN. El tratamiento con rhGH se ha mostrado beneficioso a corto y largo plazo, observándose una ganancia de talla significativa y mejorando su pronóstico de crecimiento inicial.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Noonan, talla baja, crecimiento, hormona de crecimiento.

Evolution and growth of a sample of patients with Noonan Syndrome

ABSTRACT

Background: Noonan Syndrome (NS) is a genetic disorder characterized by craniofacial anomalies, congenital heart disease and short stature. The use of growth hormone in these patients has recently been approved. **Objectives:** To evaluate clinical characteristics and the response to rhGH treatment in patients with NS. **Material and methods:** A retrospective and observational study was performed on 25 patients with NS. Variables have been evaluated in relation to genetics, perinatal and family history, associated pathology, anthropometry during follow-up. **Results:** The most frequent mutation was in PTPN11 gen (80%). 88% presented a characteristic phenotype and 80% congenital heart disease. 13 were treated with rhGH, with an onset age of $7,46 \pm 3,71$ years. A good response was observed after the first year, assessed as an increase in height $>0,5$ SDS in 53,8% and an increase in growth speed >1 SDS in 76,9%. An adult height gain of $1,67 \pm 0,5$ SDS. **Conclusions:** Short stature and associated pathology are common in NS. Treatment with rhGH has been shown to be beneficial in the short and long term, observing a significant height gain and improving growth predictions

KEYWORDS

Noonan Syndrome, short stature, growth, growth hormone.

Correspondencia: María Teresa García Castellanos
Calle Andrés Piquer, 14 1°C. 50006 Zaragoza
Teléfono: 687 63 40 04
teresagarcia.castellanos@hotmail.com
Recibido: marzo de 2022. Aceptado: junio de 2022

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno genético autosómico dominante causado por la presencia de variantes en los genes que codifican para proteínas de las RAS-MAPK, siendo el gen más frecuentemente afectado *PTPN11*⁽¹⁾. Se caracteriza por la triada clínica fenotipo facial, talla baja (50-70%) y cardiopatía congénita (70-80%) (estenosis pulmonar)⁽¹⁾. Asocian problemas de alimentación, anomalías genitourinarias y esqueléticas, retraso del desarrollo psicomotor y trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁽¹⁾.

El uso de hormona de crecimiento (rhGH) ha sido aprobado recientemente por la agencia española del medicamento (AEMPS). Hasta entonces estos pacientes eran tratados si cumplían otras indicaciones aprobadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de 25 pacientes diagnosticados de SN en un hospital terciario. Se incluyó a todo paciente con fenotipo compatible con SN y genética confirmatoria, seguido en consulta de Endocrinología pediátrica al menos 1 año desde marzo 1996 a diciembre 2020.

Se revisaron antecedentes perinatales, familiares, genética, patología asociada, estudio del eje GH-IGF y auxología (peso, talla, índice de masa corporal, IMC, velocidad de crecimiento, talla adulta, talla genética). En los tratados con rhGH (n=13) se evaluaron variables antropométricas y analíticas previo al tratamiento, durante los 3 primeros años, al final del tratamiento y a talla adulta.

Se utilizaron como criterios de buena respuesta tras el primer año de tratamiento: incremento de talla en DE $\geq 0,5$, incremento de talla en DE $\geq 0,3$, incremento de la velocidad de crecimiento > 3 cm/año e incremento de la velocidad de crecimiento > 1 DE⁽²⁾.

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo y analítico, considerando significación estadística con $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra se compuso de 25 pacientes (52% varones, 48% mujeres). El 40% presentaron alteraciones en las ecografías prenatales; 20% crecimiento intrauterino restringido, 20% polihidramnios, 20% malformaciones genitourinarias y 40% del Sistema Nervioso Central.

La talla diana era $-0,81 \pm 0,95$ DE (168,08 \pm 7,74 cm varones, 159,96 \pm 6,84 cm mujeres). El 30% presentaron

algún progenitor afecto de SN, siendo su talla adulta $-2,18 \pm 0,64$ DE frente a $-0,49 \pm 1,05$ DE en no afectados.

La edad gestacional fue $37,72 \pm 2,09$ semanas, siendo 92% adecuados para la edad gestacional.

La edad media de diagnóstico de SN fue $4,53 \pm 4,49$ años. 80% presentaron alteración del gen *PTPN11*, siendo menos frecuentes *SOS1*, *KRAS*, *LZTR1*, *BRAF*.

Respecto a la patología asociada, 22 (88%) presentaron fenotipo facial característico, 6 (24%) anomalías musculoesqueléticas, 20 (80%) cardiopatía congénita (estenosis pulmonar 70%). 6 (24%) anomalías genitales (todos varones, 46,2% criptorquidia). 3 (12%) anomalías urinarias. 44% presentó trastorno neurológico, 5 (20%) TDAH y 4 (16%) retraso psicomotor. 13 (52%) iniciaron tratamiento con rhGH a los $7,46 \pm 3,71$ años, por déficit de GH. La talla inicial fue $-3,26 \pm 0,73$ DE con velocidad de crecimiento $-1,48 \pm 1,79$ DE y pronóstico de $-3,07 \pm 1,00$ DE (161,53 \pm 8,34 cm varones, 143,66 \pm 4,23 cm mujeres) (tabla I, figura 1). Los niveles basales de IGF-I fueron $85,30 \pm 56,57$ ng/ml; IGFBP-3 $3,03 \pm 1,31$ mcg/ml. La dosis media de rhGH al inicio fue $0,026 \pm 0,004$ mg/kg/día.

Tras el primer año se obtuvo una ganancia de talla de $0,49 \pm 0,23$ DE con respecto al inicio ($p=0,001$) y un incremento de velocidad de crecimiento de $3,03 \pm 2,62$ DE ($p=0,001$); pronóstico de crecimiento $-2,51 \pm 0,79$ DE (164,10 \pm 5,43 cm varones, 146,91 \pm 3,34 cm mujeres, $p=0,000$) (tabla I, figura 1).

53,8% presentaron un incremento de talla $DE \geq 0,5$; 76,9% presentaron un incremento de talla $DE \geq 0,3$; 46,1% incrementaron la velocidad de crecimiento > 3 cm/año y 76,9% una velocidad de crecimiento > 1 DE.

La ganancia de talla del segundo año (n=12) fue $0,27 \pm 0,25$ DE ($p=0,006$) con dosis media de rhGH $0,030 \pm 0,004$ mg/kg/día (tabla I, figura 1).

La pubertad se inició a los $13,03 \pm 0,92$ años en varones y $12,32 \pm 0,87$ años en mujeres, con talla $-2,91 \pm 1,20$ DE (140,73 \pm 6,61 cm varones, 131,90 \pm 4,95 cm en mujeres).

5 pacientes finalizaron el tratamiento a los $16,26 \pm 0,75$ años con una duración media de $7,30 \pm 2,96$ años, consiguiendo una ganancia de talla desde el inicio de $1,67 \pm 0,51$ DE ($p=0,002$) con una talla alcanzada de $-1,77 \pm 0,70$ DE (163,70 \pm 0 cm varones, 152,35 \pm 4,92 cm mujeres) con diferencia de $-0,74 \pm 1,24$ DE con respecto a su talla diana (tabla I, figura 1). No hay diferencia en la talla adulta por antecedente familiar SN.

Tabla I. Evolución de talla, velocidad de crecimiento y pronóstico de crecimiento durante el seguimiento

	Talla genética			Talla				Velocidad de crecimiento				Pronóstico de crecimiento			
	N	Media	DE	N	Media	DE	p	N	Media	DE	P	N	Media	DE	p
Previo rhGH	13	-0,91	1,13	13	-3,26	0,73		13	-1,48	1,79		8	-3,07	1,00	
1º año con rhGH	13	-0,91	1,13	13	-2,76	0,73	0,001	13	1,54	1,66	0,001	13	-2,51	0,79	0,000
2º año con rhGH	11	-0,83	1,16	12	-2,56	0,62	0,006	12	1,02	1,60	0,404	7	-1,97	0,97	0,090
3º año con rhGH	7	-1,08	1,31	7	-2,29	0,65	0,050	7	0,72	1,37	0,916	7	-2,14	0,54	0,024
Fin rhGH	5	-1,02	1,56	5	-1,88	0,68	0,002								
Adulto	5	-1,02	1,56	5	-1,77	0,70	0,002								

Abreviaturas:
rhGH (hormona de crecimiento) 1º (primer), 2º (segundo), 3º (tercero), n (número de pacientes), DE (desviaciones estándar)

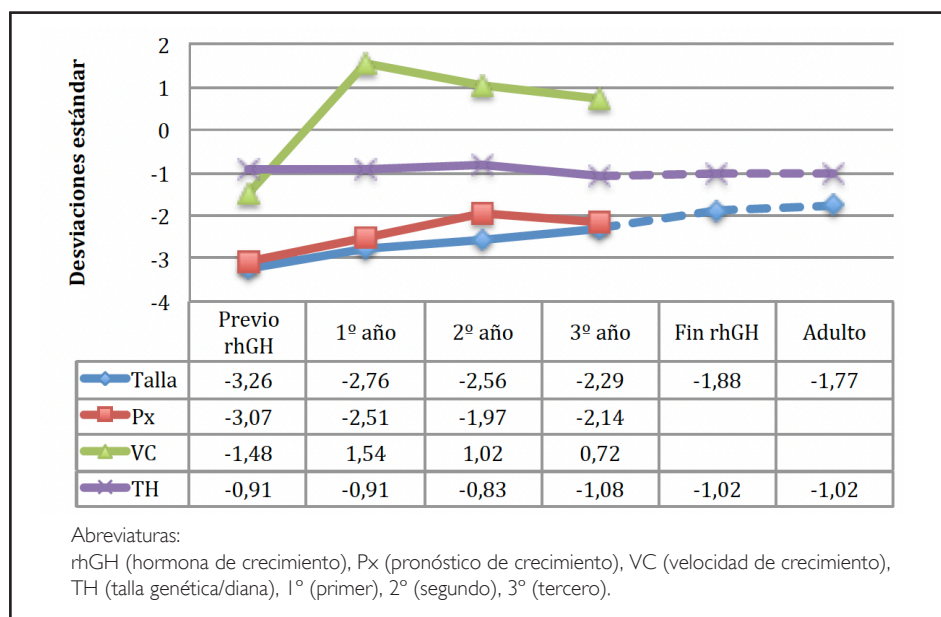


Figura I. Evolución de los parámetros de crecimiento durante el seguimiento.

Tabla II. Estudio de correlación entre los distintos parámetros de crecimiento

		P	r	R ²	B
Edad de Inicio	Talla en 1º consulta en cm	0,002	0,776	0,603	5,27
	Δ de talla en DE 1º año	0,021	- 0,631	0,398	-0,40
Duración del tratamiento	Δ talla en DE el 1º año de tratamiento	0,027	0,921	0,847	0,082
Talla al inicio de la pubertad (cm)	Δ de talla en DE del inicio a talla adulta	0,033	-0,909	0,826	-0,057
Sexo	Δ talla en cm el 1º año de tratamiento	0,173	0,402	0,162	1,61
	Δ talla en DE el 1º año de tratamiento	0,081	0,502	0,252	0,213
	Δ de talla en DE del inicio a talla adulta	0,252	0,633	0,400	0,46
Dosis 1º año	Δ de talla en DE del inicio a fin de tratamiento	0,027	0,920	0,847	0,006
Niveles basales IGF1	Δ de talla en DE el primer año de tratamiento	0,045	-0,563	0,316	-0,002
Niveles basales IGFBP3	Talla inicio (cm)	0,015	0,678	0,459	10,419
	Velocidad de crecimiento inicio (cm)	0,011	- 0,703	0,494	-1,069

Abreviaturas:
 Δ (incremento), p (significación estadística), r (coeficiente de correlación de Pearson), R2 (bondad de ajuste), β (coeficiente beta), 1º (primer), cm (centímetros), DE (desviaciones estándar).

($-1,79 \pm 0,95$ DE vs $-1,74 \pm 0,42$ DE, $p=0,951$). Las anomalías esqueléticas asociadas presentaron una talla adulta de $-2,02 \pm 0,82$ DE frente a $-1,60 \pm 0,74$ DE en los que no las tenían ($p=0,596$).

Se observó una mejoría del pronóstico de crecimiento desde el inicio ($-3,07 \pm 1,00$ DE), hasta el tercer año ($-2,14 \pm 0,54$ DE) con ganancia de talla respecto al pronóstico inicial de $1,68 \pm 0,15$ DE ($p=0,000$) (tabla I, figura 1).

Se observó un incremento de los niveles de IGF-I e IGFBP-3 en los 3 primeros años de tratamiento, siendo mayor el primer año, siempre dentro de los límites de la normalidad.

La respuesta fue similar por sexos. Se halló una correlación negativa entre la edad de inicio y la ganancia de talla el primer año de tratamiento en DE ($r=-0,631$, $p=0,021$) con una edad media de inicio de $4,72 \pm 1,77$ años para los que incrementaron la talla $>0,5$ DE el primer año frente a $10,65 \pm 2,54$ años para los que la aumentaron en $<0,5$ DE; y entre los niveles basales de IGF-I y el incremento de talla en DE ($r=-0,563$, $p=0,045$). Existió correlación positiva entre la dosis de rhGH el primer año y la ganancia de talla final ($r=0,920$, $p=0,027$) (tabla II).

DISCUSIÓN

El SN es un trastorno genético que se asocia a la presencia de variantes patogénicas en genes de la vía de las RAS MAPKinasas, siendo el gen *PTPN11* el más frecuente, hecho que se reproduce en este estudio, en el 80% de la muestra. Constituye un síndrome caracterizado por la triada de fenotipo facial característico, cardiopatía congénita y talla baja⁽¹⁾.

En nuestra muestra de 25 pacientes afectados de SN observamos una frecuencia similar de patologías asociadas a la de otros estudios⁽¹⁾.

La talla baja es una de las principales características clínicas de estos pacientes y uno de los principales motivos de consulta a Endocrinología, concretamente en el estudio actual un 40,9%.

La edad de inicio de tratamiento con rhGH fue $7,46 \pm 3,71$ años, con una talla de $-3,26 \pm 0,73$ DE. A corto plazo, la mayoría de los estudios muestran una mejoría de la velocidad de crecimiento en el primer año y una ganancia de talla en DE que oscila desde las 0,2DE hasta 1DE(3,4). En el presente estudio se obtuvo una ganancia de talla de $0,49 \pm 0,23$ DE y un incremento de la velocidad de crecimiento de $3,03 \pm 2,62$ DE, con incremento de talla $\geq 0,5$ DE en 53,8% e incremento de la velocidad de crecimiento ≥ 1 DE, en 76,9%.

En nuestra muestra se observa una atenuación del efecto de la rhGH con el tiempo, con una talla el segundo año de $-2,56 \pm 0,62$ DE y velocidad de crecimiento de $1,02 \pm 1,60$ DE, descrito en estudios previos⁽⁵⁾.

La edad de inicio puberal se produjo a edades algo inferiores a lo descrito 13,5-14,5 años en varones y 13-14 años en mujeres⁽¹⁾.

A largo plazo se obtuvo una talla adulta de $-1,77 \pm 0,70$ DE, con una ganancia de talla de $1,67 \pm 0,51$ DE y un incremento de talla con respecto al pronóstico de crecimiento al inicio del tratamiento de $1,68 \pm 0,15$ DE. Respecto a los estudios a largo plazo existentes, la mayoría tienen resultados algo inferiores, con incrementos de talla de $0,6 \pm 0,8$ DE y talla adulta alcanzada de $-2,2 \pm 0,7$ ⁽⁶⁻⁷⁾. En nuestra muestra, la rhGH produce el mismo efecto independientemente de si existe antecedente de SN; sin embargo, parece que la presencia de anomalías esqueléticas produce una talla adulta inferior.

La edad precoz de inicio parece ser importante para una mayor ganancia de talla, como ocurre en nuestro estudio; lo mismo sucede con la mayor duración del tratamiento en etapa prepuberal^(4,7,8,9).

No se han encontrado diferencias en la respuesta según sexo, observación que comparten otros estudios⁽⁹⁾.

En la mayoría de estudios no se observa diferencias en resultados a corto y largo plazo en función de la dosis de rhGH⁽⁷⁾. En contraposición, el estudio reciente de Horikawa et al 2020 describe mejores resultados en pacientes tratados con dosis de 66 frente a 33 mcg/kg/d⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio observamos una correlación positiva entre la dosis de rhGH durante el primer año y la ganancia de talla desde el inicio al fin de tratamiento ($r=0,920$, $p=0,027$).

Los niveles bajos de IGF-I al inicio del tratamiento y su normalización posterior, así como dosis mayores de rhGH al inicio se asocian con una mejor respuesta posterior valorada por el incremento de talla en DE^(4,10).

En conclusión, el tratamiento con rhGH ha mostrado ser beneficioso a corto y largo plazo con adecuada ganancia de talla con mejoría del pronóstico de crecimiento progresivamente⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, González-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options. *An Pediatr*. 2020; 93(1): 1-14.
2. Bang P, Bjercknes R, Dahlgren J, Dunkel L, Gustafsson J, Juul A et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr*. 2011; 75(5): 335-45.
3. Jo KJ, Kim YM, Yoon JY, Lee YJ, Han YM, Yoo H-W, et al. Comparison of effectiveness of growth hormone therapy according to disease-causing genes in children with Noonan syndrome. *Korean J Pediatr*. 2019; 62(7): 274-80.
4. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, et al. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2018; 65(2): 159-74.
5. MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(5): 1953-6.
6. Tamburino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(11): 2786-94.
7. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor*. 2005; 94(9):1232-7.

8. Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christensen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet® International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015; (1): 17.
9. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan Syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7): 2338-44.
10. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J.* 2020; 67 (8): 803-18.
11. Dahlgren J, Noordam C. Growth, Endocrine features and growth hormone treatment in Noonan Syndrome. *J Clin Med.* 2022, 11(7), 2034.