

# ASPECTOS CARACTERÍSTICOS SOBRE EL SÍNDROME DE NOONAN.

Isabel M<sup>a</sup> Maturana Egea  
Diplomada Magisterio

**RESUMEN:** El síndrome de Noonan es un trastorno genético de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por dismorfia facial y esquelética, baja estatura, estenosis pulmonar, diversas anomalías y sistemas orgánicos afectados. El gen mutado más común es el PTPN11, aunque también hay pruebas de otros. El retraso mental es asociado a un número reducido de los afectados. Además, la presencia de dificultades de aprendizaje ha sido encontrada en algunos casos y se han relacionado con aspectos cognitivos u otros factores. Las evidencias de angustia y alexitimia presentadas en sujetos con síndrome de Noonan han formado parte del fenotipo conductual en adultos.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome Noonan, aspectos cognitivos, anomalías, lenguaje, alexitimia.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Noonan (SN) es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable que afecta a diversos sistemas orgánicos con una prevalencia de 1/1000 y 1/2500 recién nacidos (Méndez & Opitz, 1985 en Roberts, Allanson, Tartaglia & Gelb, 2013). Fue descrito por primera vez por Jacqueline Noonan, quien estudió a nueve pacientes que presentaban estenosis valvular pulmonar, baja estatura, hipertelorismo, retraso mental leve, ptosis, testículos sin descender y malformaciones esqueléticas (Noonan & Ehmke, 1963 en Roberts et al., 2013). Se trata del segundo síndrome más común en presentar cardiopatías congénitas, situándose en primer lugar el síndrome de Down (Roberts et al., 2013).

La causa más frecuente del síndrome de Noonan en el 50% de los casos es una mutación tipo missense en el gen PTPN11, situado en el cromosoma 12 (12q24). Este gen se encarga de regular la producción de la proteína SHP-2, la cual interviene en la vía de señalización intracelular RAS-MAPK y controla los procesos de crecimiento, incluyendo cardiopatías congénitas (Wingbermhühle et al., 2012b). Además, este síndrome presenta heterogeneidad genética, ya que la mutación puede darse también en otros genes: PTPN11 (50%), SOS1 (10%), RAF1 (10%), KRAS (< 2%), NRAS (< 1%), BRAF, MEK1, SHOC2 y CBL (Wingbermhühle et al., 2012b; Roberts et al., 2013). Con respecto a la mutación en el gen BRAF, éste había sido comúnmente relacionado con el síndrome Cardiofaciocutáneo (CFC), pero diversos estudios han encontrado que las mutaciones en este gen también podían resultar como fenotipo del síndrome de Noonan (Razzaque et al., 2007; Nyström et al., 2008).

El estudio de las causas genéticas moleculares en el síndrome de Noonan ha aumentado en las últimas décadas. De hecho, la esperanza de vida sólo se reduce levemente, principalmente por diversos problemas cardíacos (Allanson, 2007; van der Burgt, 2007). Además, también hay estudios que han mostrado que sujetos con síndrome de Noonan presentaban problemas para explicar verbalmente sus emociones o para expresarse en interacciones sociales (Wood, Massarano, Super & Harrington, 1995; Lee, Portnoy, Hill, Gillberg & Patton, 2005).

En este trabajo profundizaremos en distintos campos relacionados con el síndrome de Noonan. En primer lugar, en aspectos descriptivos desde un punto de vista facial, características corporales, cardiopatías comunes que suelen presentar los afectados y aspectos del crecimiento. A continuación, desde un ámbito más médico, se comentaran posibles problemas clínicos relacionados con este síndrome, junto con alteraciones manifestadas en distintos sistemas orgánicos. Después, explicaremos diversos rasgos relacionados con la inteligencia y aspectos cognitivos presentados por sujetos con síndrome de Noonan. El siguiente campo a tratar será el del lenguaje, poniendo de manifiesto los hallazgos encontrados en distintas investigaciones. Y por último, serán revisadas algunas conductas presentadas por individuos con síndrome de Noonan.

## **ASPECTOS DESCRIPTIVOS**

De acuerdo con su fenotipo facial, los rasgos más característicos del síndrome de Noonan son baja estatura, cuello corto y ancho, piel de la nuca sobrante, el pelo se extiende hacia la espalda en su implantación, orejas bajas con lóbulos prominentes rotados hacia delante y hélix grueso, ptosis e hipertelorismo ocular; junto con cardiopatías y malformaciones esqueléticas (Wingbermhühle, Egger, Verhoeven, van der Burgt & Kessels, 2012a). Sin embargo, un dato interesante es que estos rasgos faciales se van suavizando con la edad; haciéndose menos evidentes en la etapa adulta (véase Tabla 1) (Sharland, Burch, McKenna & Paton, 1992).

Por un lado, además de las características descritas anteriormente, las personas con síndrome de Noonan también presentan diferentes tipos de cardiopatías. Además, éstas pueden manifestarse con una intensidad variada (leves o severas) y también pueden aparecer desde el periodo prenatal o posteriormente a lo largo de la niñez (Roberts et al., 2013). Las más comunes son estenosis pulmonar con displasia valvular (50-60%) y miocardiopatía hipertrófica (20%); aunque, también se han descrito otras cardiopatías con menor frecuencia como los defectos septales, estenosis de ramas pulmonares, defectos valvulares atrioventriculares y coartación aórtica (Patton, 1994). Un dato importante es que casi el 25% de los afectados muere a causa de un fallo cardíaco durante el primer año (Patton, 1994; Shaw, Kalidas, Crosby, Jeffery & Patton, 2007).

Por otro lado, las alteraciones cutáneas también son características en el síndrome de Noonan, pudiendo presentar pigmentaciones anómalas como manchas café con leche (neurofibromatosis), nevus y léntigos. Acompañados con la frecuente aparición de queratosis pilaris en la parte superior de los brazos y la cara, pudiendo dificultar el crecimiento del bello y las cejas (Sharland et al., 1992).

**TABLA 1:**

Rasgos faciales característicos del síndrome de Noonan en función de la edad

	<b>Frente, cara y pelo</b>	<b>Ojos</b>	<b>Orejas</b>	<b>Nariz</b>	<b>Boca</b>	<b>Cuello</b>
<i>Recién nacidos*</i>	Frente amplia, pelo extendido hacia la espalda en su implantación.	Hipertelorismo y pliegues palpebrales epicanto.	----	Pequeña y la raíz es ancha y con la punta redondeada.	Mandíbula fina, labio superior ancho y micrognatia.	Piel de la nuca sobrante.
<i>Infancia</i> (2-12 meses)	Cabeza grande y frente amplia y prominente.	Hipertelorismo, ptosis u ojos con los párpados caídos.	----	Pequeña y la raíz nasal es ancha.	----	----
<i>Niñez</i> (1-12 años)	Los rasgos pueden ser más evidente, cara alargada	----	----	----	----	----
<i>Adolescencia</i> (12-18 años)	Cara enfermiza.	----	----	El puente es largo y delgado.	----	Piel de la nuca sobrante.
<i>Adultez</i> (> 18 años)	Los rasgos faciales característicos están de forma sutil, la piel es fina y delicada.	----	----	Pliegues nasolabiales prominentes.	----	----
<i>Todas las edades</i>	----	Iris de color verde azulado, cejas arqueadas y con forma de rombo.	Orejas bajas, rotadas hacia delante y con hélix gruesos.	----	----	----

\*Los rasgos pueden ser sutiles o estar absentes.

Nota. Fuente: Adaptado de Sharland, M., Burch, M., McKenna, W. M. & Paton, M. A. (1992).

Además, en algunas investigaciones también ha sido asociado el retraso motor al síndrome de Noonan. En concreto, Lee et al. (2005) aportaron que el 51% de la muestra con SN de su estudio, indicó la presencia de problemas motores. Y estos problemas, a su vez afectaban a la coordinación de los sujetos. Los resultados de esta investigación, confirmaron que los individuos con síndrome de Noonan tenían una prevalencia más alta de la esperada a poseer un retraso en su desarrollo motor. Los resultados también corroboraron las opiniones procedentes de algunos padres; los cuales afirmaban que sus hijos o hijas manifestaban un grado significativo de torpeza. Sin embargo, los autores de este estudio plantearon que en cuanto a la motricidad fina, conforme fuesen creciendo

estos niños y niñas, a lo mejor ésta podría ir mejorando. Ya que los sujetos con mayor edad de la investigación, presentaron tener menos problemas que los más pequeños. Por ello, practicar actividades específicas como la escritura, puede influir en una mejora para la motricidad fina (Lee et al., 2005).

Para terminar, con respecto al crecimiento, al peso y a la talla de las persona con síndrome de Noonan, los tres suelen ser normales al nacer (Roberts et al., 2013). La baja estatura es una manifestación común en el síndrome de Noonan, aun así, la altura en la edad adulta no siempre se ve drásticamente afectada. De hecho, Shaw et al. (2007) llevaron a cabo un estudio de seguimiento a largo plazo con 112 sujetos británicos, en el que concluyeron una estatura media adulta de 1,70m para hombres y 1,53m para mujeres. Sin embargo, la falta de pico puberal de crecimiento hace que esta baja estatura resalte más es en la etapa de la adolescencia (Romano, Blethen, Dana & Noto, 1996; Binder, Neuer, Ranke & Wittekindt, 2005). Además, en comparación con la población normal, la pubertad también se retrasa en personas con síndrome de Noonan; en el 35% de los chicos tiene lugar después de los 13 años y medio y para el 44% de las chicas aparece después de los 13 años (Romano et al., 2009).

## **PROBLEMAS CLÍNICOS ASOCIADOS**

La mayoría de los niños con síndrome de Noonan padecen problemas para alimentarse, pudiendo afectar estos a su desarrollo. En concreto, se han presentado casos de poca succión, procesos largos en la ingesta de alimentos o vómitos; y alrededor de un 25% de niños necesitan ser alimentados por vía durante 2 semanas o más (Sharland et al., 1992; Shaw et al., 2007). De hecho, existen casos de niños con este síndrome, que sufren problemas intestinales y retraso en el desarrollo motor y gastrointestinal (Roberts et al., 2013). Además, el 80% de los chicos varones diagnosticados con síndrome de Noonan padecen criptorquidia unilateral o bilateral. Con respecto a las mujeres, la fertilidad no se ve afectada por este síndrome (Roberts et al., 2013).

Los niños con síndrome de Noonan también están expuestos a diversas anomalías hematológicas como monocitosis pasajeras, trombocitopenia y trastornos mieloproliferativos (Tartaglia & Gelb, 2005). Además, Tartaglia & Gelb (2005)

demonstraron que en las personas que padecen este síndrome, se dan diversos tipos de cáncer durante la niñez y en una proporción más alta que en el resto de la población. Entre ellos incluyeron la leucemia mielomonocítica juvenil y trastornos mieloproliferativos. Algunos problemas linfáticos también han sido asociados en menos del 20% de los afectados, el más frecuente es el edema de dorso de manos y pies; que puede aparecer en bebés y resolverse durante los primeros años de vida o desarrollarse en la adolescencia o edad adulta (Roberts et al., 2013).

Aproximadamente el 35% de los afectados presenta anomalías auditivas como hipoacusia, y en concreto el 10% pérdida auditiva (Roberts et al., 2013). También han sido demostradas anomalías en el oído interno, incluyendo el hueso temporal (Sharland et al., 1992). Estas ideas han sido corroboradas en un estudio en el que participaron 66 niños y niñas con SN, el 26% presentaron pérdida auditiva, el 5% necesitaba hacer uso de un audífono a diario y un 48% había sufrido otitis medias a lo largo de su niñez (Pierpont et al., 2010).

Como ha sido comentado en el apartado de aspectos descriptivos, las alteraciones esqueléticas también son frecuentes en personas con síndrome de Noonan (Wingbermhühle et al., 2012a). Alrededor del 30% de los niños afectados sufren escoliosis, y además, en dos de cada tres casos existe una recomendación a que se lleve a cabo una intervención quirúrgica (Roberts et al., 2013). Otras posibles anomalías en personas que padezcan este síndrome, son las torácicas (75-95%), pudiendo ser de dos tipos: *pectum carinatum superior/ excavatum inferior*, con aumento de la distancia intermamilar, *cubitus valgus*, *clinobraquidactilia*, *sinostosis radiocubital* e hiperxtensibilidad articular (Sharlam et al., 1992; Roberts et al., 2013).

Las anomalías oculares también son muy común en personas con SN, de hecho el 95% o más, presentará alguno de los siguientes problemas: estrabismo, alteraciones de refracción, ambliopía o nistagmus. Además, dos tercios de los afectados sufren alteraciones de cámara anterior, incluyendo cataratas (Roberts et al., 2013).

En cuanto a las manifestaciones del síndrome de Noonan en el sistema nervioso central, éstas no han sido muy investigadas. Sin embargo, los trastornos neurológicos más potentes que han sido descritos en dicho síndrome son: epilepsia, malformación de

Arnold-Chiari, craneosinostosis e hidrocefalia (Wingbermhühle et al., 2009). Junto con los anteriores trastornos, también pueden surgir malformaciones de Chiari tipo I en personas afectadas con el síndrome de Noonan; teniendo probabilidades de que se hagan evidentes en la edad adulta mediante cefaleas, mareos o dolor nuchal (Allanson, 2007).

Por último, los genes que presentan una mutación en el síndrome de Noonan, comparten prácticamente las mismas características sin diferencias muy significativas (Roberts et al., 2013). A pesar de eso, en el caso de los genes SHOC2 y CBL han sido asociados algunos rasgos adicionales que no se habían observado antes para este síndrome. En concreto, para el gen SHOC2, deficiencias en la hormona del crecimiento, comportamientos hiperactivos característicos, pigmentaciones oscuras en la piel con eccemas o ictiosis, una voz hipernasal y más cardiopatías en comparación con el resto de mutaciones (Capalbo et al., 2012). Y para la mutación en el gen CBL, se han relacionado retraso en el desarrollo, la aparición de criptorquidia se asemeja con el resto de genes, sufren más tipos de cardiopatías y tienen una predisposición a padecer leucemia mielomonocítica juvenil (Niemeyer et al., 2010).

## **ASPECTOS COGNITIVOS**

En relación con las personas que sufren síndrome de Noonan y desde una perspectiva cognitiva, la mayor parte de los afectados presenta una inteligencia que se corresponde con los parámetros de la normalidad; aunque su CI suele oscilar normalmente entre 70 y 120 (Allanson, 2007). Aún así, algunos estudios relacionados con las habilidades cognitivas, sugieren un CI inferior a 70 para el 20% de los casos (Lee et al., 2005, Allanson, 2007; Pierpont et al., 2009).

Además, es posible encontrar diversas investigaciones basadas en aspectos neuropsicológicos de las personas con síndrome de Noonan. Las cuáles sugieren una inteligencia ligeramente por debajo de la media, retraso en el desarrollo del lenguaje y el desarrollo motor y problemas leves de atención selectiva y sostenida (Pierpont et al., 2009; Wingbermhühle et al., 2009, 2012a).

Como ha sido comentado en los apartados anteriores, la mutación que origina el síndrome de Noonan puede tener lugar en distintos genes (Roberts et al., 2013). Es más, se ha comprobado que este síndrome ha sido causado en 19 casos por una mutación en el gen KRAS; y en todos los casos se asoció retraso mental leve o moderado (Tartaglia et al., 2007). Por el contrario, en los casos en los que la mutación se ha producido en el gen SOS1, estas personas tienen menor riesgo a padecer discapacidad intelectual (Tartaglia et al., 2007). Por consiguiente, dependiendo del tipo de gen afectado, los sujetos con síndrome de Noonan pueden presentar unas características u otras. En concreto, Pierpont et al. (2009) encontraron variaciones en las habilidades cognitivas que mostraron los participantes con SN de su estudio, dependiendo de su genotipo.

Más detalles en base a los aspectos cognitivos destacados en personas con síndrome de Noonan, se tuvieron en el siguiente estudio. En la investigación que realizaron Pierpont et al. (2009) participaron 65 individuos con síndrome de Noonan (35 chicos y 30 chicas), cuyas edades estaban comprendidas entre 4 y 18 años. Uno de los objetivos de esa investigación fue comprobar si algunas de las diferencias relacionadas con las habilidades cognitivas que presentaban los sujetos con este síndrome podían explicarse a causa de su genotipo. Los participantes con síndrome de Noonan presentaron problemas de carácter cognitivo con más frecuencia que el resto de la población sin síndrome. Aún así, aproximadamente un 50% de los sujetos mostraron tener unas habilidades intelectuales por encima de la media o que estaban comprendidas dentro de los parámetros de la misma. De acuerdo con las diferencias que presentaron tener los sujetos con SN en función de las habilidades de carácter cognitivo que mostraron, éstas pueden ser atribuidas a las diferencias en sus genotipos.

En general, las personas con síndrome de Noonan de la muestra citada anteriormente, presentaron mejores destrezas de carácter verbal que no verbal (Pierpont et al., 2009). La investigación de van der Burgt et al. (1999) también demostró este hecho; aunque a su vez, otro estudio aportó resultados contradictorios a estos. En concreto, Lee et al. (2005) en su investigación con una muestra de 48 niños (28 chicos y 20 chicas) propusieron sus resultados en los que se sugirieron que los niños y niñas con síndrome de Noonan presentaron un rendimiento más alto en los tests que medían las habilidades no verbales, que en los verbales. Aún así, tres cuartos de la muestra no mostraron tener dificultades de aprendizaje.



Años después, se realizó otro estudio por parte de Wingbermüle et al. (2012a), en el que participaron 80 personas (40 con SN y entre ellos 17 hombres) y (40 sin SN y entre ellos 16 hombres); los cuáles fueron elegidos por sus características similares de manera muy cuidadosa (edad, sexo). Estos autores investigaron el procesamiento afectivo y la interacción social de personas con el síndrome de Noonan. En este caso, Wingbermüle et al. (2012a) no encontraron diferencias significativas con respecto a la inteligencia global que ambos grupos presentaron (grupo con SN y grupo control).

Por el contrario, Wingbermühle et al. (2012b) realizaron otro estudio con 42 adultos con SN y otros 42 adultos sin el síndrome como grupo control. En dicho estudio se midieron cinco aspectos cognitivos: inteligencia, velocidad en el procesamiento de la información, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y visoconstrucción. Como resultados, dichos autores obtuvieron los siguientes datos: el grupo con síndrome de Noonan presentó un menor rendimiento para algunas de las subpruebas que medían la velocidad de procesamiento de la información, con respecto al grupo control. En cuanto a memoria de trabajo, visoconstrucción e inteligencia no se obtuvieron datos diferenciales significativos entre ambos grupos. Finalmente, con respecto a las funciones ejecutivas, los adultos con SN presentaron más problemas en la realización de las pruebas, aunque no se manifestaron diferencias relativas con respecto al grupo control. No pudiendo corroborar los resultados propuestos en el estudio de van der Burgt et al. (1999), los cuales demostraron debilidad en habilidades de planificación y organización en niños con síndrome de Noonan.

Aún así, teniendo en cuenta los antecedentes (de los sujetos, contexto), Wingbermühle et al. (2012b) llegaron a la conclusión de que el grupo con síndrome de Noonan presentaba una inteligencia ligeramente inferior a la media del resto de la población. Además, notificaron importantes necesidades educativas especiales para el 43% de los adultos con SN involucrados en la investigación. Esta última afirmación, ha sido apoyada también por otros estudios previos (van der Burgt et al., 1999; Shaw et al., 2007).

Por último, en el estudio de Wingbermühle et al. (2012b) no se encontró ningún déficit asociado a la atención selectiva o sostenida por parte de los adultos con síndrome de

Noonan. Tampoco surgieron diferencias con respecto a la memoria de trabajo entre el grupo control y el grupo con el síndrome. Sin embargo, en otras investigaciones con niños con síndrome de Noonan, sí que ha sido observada una carencia en ambos tipos de atención (Wood et al., 1995; Lee et al., 2005). Además de estudios relacionados con la memoria, como el de Alfieri et al. (2011) que se opone al resultado proporcionado en la investigación de Wingbermühle et al. (2012b).

## **ASPECTOS DEL LENGUAJE**

Comúnmente, las dificultades en el lenguaje han sido asociadas a este síndrome. De hecho, se han realizado diversas investigaciones que han intentado abarcar las posibles características del lenguaje que presentan las personas con síndrome de Noonan (Lee et al., 2005; Shaw et al., 2007; Pierpont et al., 2010). Aún así, estas investigaciones, no han podido proporcionar conclusiones unidireccionales y que puedan ser generales para todos los casos. Sino que algunas de ellas consiguieron resultados opuestos entre sí, y además, no se ha podido aportar un patrón común para los sujetos (Lee et al., 2005; Shaw et al., 2007; Pierpont et al., 2010).

Lee et al. (2005) dirigieron una investigación con 48 niños con síndrome de Noonan. Sus resultados sugirieron que por lo general los niños y niñas con SN presentaron más dificultades en las pruebas que medían comprensión y vocabulario. Lo que significó, que los niños y niñas tendían a mostrar más problemas en las tareas que evaluaban su habilidad para explicar y elaborar aspectos de su entorno. Junto con aquellas en las que había que explicar el significado de palabras y aspectos sociales.

Poco después, Shaw et al. (2007) llevaron a cabo un estudio de seguimiento a largo plazo con 112 sujetos británicos diagnosticados con SN (la edad media al comienzo del seguimiento fueron 25,3 años). La mayoría de los pacientes de este estudio, consiguieron alguna titulación académica (ESO, bachiller, estudios superiores). Además, aproximadamente un tercio de los adultos había asistido a colegios especiales para niños con dificultades de aprendizaje, y un 20% había atendido a un colegio ordinario pero necesitó más ayuda en comparación con el resto de compañeros. Para aquellos que abandonaron el colegio antes, el 60% tenía un trabajo a tiempo completo.

Tres años después, fue realizado el primer estudio de investigación sobre la funcionalidad del lenguaje y el discurso en una gran muestra de sujetos con síndrome de Noonan (Pierpont et al., 2010). En dicho estudio participaron 66 individuos con síndrome de Noonan (36 hombres y 30 mujeres), cuyas edades estaban comprendidas entre 4 y 18 años. La edad con la que dichos sujetos habían dicho su primera palabra de forma oral, fue entre 6 y 60 meses. De hecho, uno de los niños participantes en la investigación en ese momento tenía 4 años y 6 meses, y aún no había manifestado ninguna forma de lenguaje oralmente. Además, el 70% de estos participantes, estaba recibiendo o había recibido terapia relacionada con el lenguaje oral.

Los resultados del estudio de Pierpont et al. (2010) mostraron que la mayoría de los participantes se situaron dentro de los rangos de normalidad correspondientes para el lenguaje. Sin embargo, el 30% de los sujetos presentó tener dificultades significativas en lenguaje expresivo y receptivo y el 20% diversos problemas de articulación. Las dificultades de carácter pragmático también fueron visibles; 2 de cada 5 participantes no estuvo acorde con respecto a su edad. Y además, estas dificultades se manifestaron más en chicos que en chicas. Con respecto al léxico y la ortografía, a pesar de que algunos de los individuos destacaron en estas partes, un tercio de los sujetos obtuvo un resultado inferior al esperado acorde con su edad y habilidades cognitivas.

Acorde con sus resultados, Pierpont et al. (2010) sugirieron que los individuos con síndrome de Noonan no tendían a seguir ningún patrón determinado en cuanto a las dificultades manifestadas en los distintos procesos del lenguaje. Sin embargo, la funcionalidad del mismo pareció estar muy relacionada con otros factores, muchos de ellos no lingüísticos. Esta idea fue corroborada, ya que los participantes que presentaron dificultades en el lenguaje y el discurso, también manifestaron un retraso cognitivo. Por consiguiente, dichos resultados indicaron que los problemas del lenguaje presentados por las personas con síndrome de Noonan podían estar muy asociados con el déficit cognitivo presentado por algunos de los participantes (Pierpont et al., 2010).

Para terminar, decir que estos hallazgos encontrados en cuanto a que existe una relación significativa entre aspectos del lenguaje, perceptivos, motores y cognitivos apoyan la idea de que las dificultades en el lenguaje presentadas en personas con SN están muy

unidas a aspectos mas generales y no lingüísticos (Pierpont et al., 2010). Además, dentro de este mismo estudio, se ha visto que cabe la posibilidad de que puedan existir diferencias en habilidades lingüísticas entre individuos que tengan el mismo gen mutado (PTPN11). Del mismo modo, es obvio que también existan diferencias en el lenguaje entre sujetos que no posean el mismo gen mutado, por ejemplo PTPN11 vs. SOS1 (Pierpont et al., 2010).

## **ASPECTOS CONDUCTUALES Y EMOCIONALES**

En cuanto a rasgos conductuales, no hay un fenotipo claro y común para el SN (Lee et al., 2005). Al igual que ocurría con en el lenguaje, que no existía un patrón generalizado que abarcara las características que presentan las personas con SN en este campo (Pierpont et al., 2010).

Una de las primera investigaciones publicadas que estudió las posibles características conductuales y psicológicas de niños con SN, fue la de Wood et al. (1995). Dichos autores realizaron un estudio en el que participaron 21 niños con SN. Encontraron que más del 50% de los sujetos presentaron las siguientes características: de ese 50% un 71% presentó torpeza, el 67% manías a la hora de comer, el 62% nerviosismo/inquietud, el 62% terquedad, el 52% ecolalias, el 52% dificultades para interpretar los estados de ánimo, 52% mostró excesiva felicidad y el 52% irritabilidad.

Como conclusión, por parte del estudio de Wood et al. (1995) y de acuerdo a los resultados que hallaron, sugirieron un perfil conductual para el síndrome de Noonan. En base a que el 50% de su muestra presentó algunas características comunes como terquedad, torpeza, problemas de humor, problemas de comunicación y manías para comer (presentada en más del 50%). Además, algunos de los individuos también mostraron rasgos autistas, problemas de sueño, agresividad severa, comportamientos sexistas o ansiedad. Sin embargo, sus hallazgos no pudieron hacerse evidencias generales de todas las personas con síndrome de Noonan, ya que el estudio contaba con una muestra muy reducida (Wood et al., 1995).

Más adelante, Lee et al. (2005) llevaron a cabo otro proyecto con una muestra de 48 niños (28 chicos y 20 chicas), en la que de nuevo, uno de los objetivos era saber si existía un patrón reconocible para el perfil psicológico de los niños con SN. Por un lado, utilizaron una prueba que evaluaba la adaptación social y emocional que presentaban los sujetos en el colegio y en casa. Y por otro lado, un cuestionario de autoevaluación para medir la autoestima de los niños y niñas que tuviesen 8 años o más.

La prueba que evaluó la adaptación social y emocional en el colegio y en casa de los sujetos se dividía en dos partes, una era un cuestionario a contestar por los padres y la otra, un cuestionario a responder por los profesores. En la primera, se obtuvo como resultado que el 43% de los participantes (92% de la muestra) presentaron problemas de adaptación social y emocional en casa o en el colegio, según los padres. Además, de ese 92% de la muestra, más del 77% perseguía unos resultados que sugerían un trastorno emocional. Por el contrario, en la segunda parte, en cuanto a la adaptación social y emocional en el colegio, sólo un 14% evidenció algún tipo de problema según los profesores. Lo que indicó que ambas pruebas no se apoyaron mutuamente en función de sus resultados.

Por último, con respecto a los datos que aportó la prueba de autoestima, estos no fueron significativamente diferentes de acuerdo con los de la población normal. Sugiriendo por tanto, que cabía la posibilidad de que la autoestima no estuviese afectada para este síndrome. Concluyendo, en dicho estudio no se pudo demostrar un fenotipo conductual para niños con síndrome de Noonan (Lee et al., 2005).

Recientemente, se ha llevado a cabo otro estudio dirigido por Wingbermüle et al. (2012a) en el que se examinó el procesamiento afectivo, las interacciones sociales y comportamientos con otras personas y el bienestar psicológico, en adultos con SN y comparándolos con un grupo control. En cuanto al procesamiento afectivo, éste se midió mediante el grado de percepción de las siguientes emociones: ira, disgusto, miedo, felicidad, tristeza y sorpresa. El grupo con SN obtuvo unos resultados sutilmente peores al grupo control. Sin embargo, dichos resultados sugirieron que los sujetos con SN no carecían de la habilidad para percibir en otras personas algunas emociones, y además, ser capaces de reconocer éstas. Los mismos sujetos presentaron más dificultades que el grupo control en relación con el reconocimiento de sus emociones

propias. Consecuentemente, al tener problemas para identificar sus propias emociones, esto hace imposible expresar verbalmente las mismas (concepto de alexitimia). De acuerdo con el nivel de participación social y de bienestar psicológico, los individuos con SN presentaron niveles significativamente más altos de angustia ante relaciones interpersonales. Por el contrario, los niveles de ansiedad fueron equiparables a los del grupo control; y además, no evitaron relacionarse unos con otros.

Finalmente, teniendo en cuenta que el estudio de Wingbermüle et al. (2012a) fue el más amplio con respecto a los anteriores que habían perseguido los mismos objetivos. Estos autores atribuyeron como conclusiones que la alexitimia y los niveles elevados de angustia formaban parte del fenotipo conductual en adultos con SN.

## **CONCLUSIÓN**

Como hemos podido comprobar en el apartado de aspectos descriptivos, y en base a las investigaciones de diversos autores, hay ciertas características que son comunes para todas las personas con síndrome de Noonan; como por ejemplo, dismorfia facial, baja estatura, cardiopatías (en especial estenosis pulmonar) y malformaciones esqueléticas. Aunque, como ha sido desarrollado a lo largo de dicho artículo, también hay otros problemas médicos que tienen lugar en este síndrome, junto con diversas anomalías. Un aspecto muy interesante es que los rasgos faciales se hacen menos evidentes con el paso de la edad (véase Tabla 1).

De acuerdo con la capacidad intelectual asociada al síndrome de Noonan, la mayoría de los afectados presenta una inteligencia que se sitúa dentro de los parámetros establecidos como normalidad. Aún así, es cierto que a un porcentaje de personas con este síndrome, se les ha asociado un retraso mental. En relación con el perfil cognitivo de los adultos con síndrome de Noonan, éste parece ser que es diferente al de niños con este mismo síndrome. Ya que en distintas investigaciones se han presentado problemas cognitivos totalmente diferentes para ambas etapas; de hecho los adultos son quienes aparentemente han presentado más déficits.

Desde el campo del lenguaje, han sido asociados algunos problemas (lenguaje expresivo, receptivo, ortografía), aunque en ningún estudio se ha podido explicar un

patrón común y sólido apto para todos los sujetos. Por ejemplo, la investigación de Pierpont et al. (2010) indicó que los problemas en el área del lenguaje ocurrían con más frecuencia en personas afectadas con SN que en el resto de la población. Propuso que estas dificultades estaban asociadas a factores cognitivos, perceptivos y motores en lugar de a déficits en aspectos específicos del lenguaje. Aún así, no se confirmó un patrón general y además distintos estudios han conseguido resultados contradictorios entre sí (Lee et al., 2005; Shaw et al., 2007; Pierpont et al., 2010).

Las características comportamentales y emocionales en el síndrome de Noonan, son dos aspectos que no han sido investigados en profundidad. Dando lugar a un desconocimiento del fenotipo conductual de este síndrome. A pesar de esto, en una investigación reciente, sí que se categorizó la aparición de niveles de angustia y alexitimia como aspectos del fenotipo conductual en adultos.

Algunos datos más a tener en cuenta en la ampliación de conocimientos y avances sobre este síndrome, son que la mayoría de las investigaciones se han hecho con niños y niñas o adolescentes. Por tanto, sobre adultos hay menos información en cuanto a la evolución de la enfermedad y sus manifestaciones a esa edad. Otro aspecto de interés, es que muchos de los estudios tienen el inconveniente de disponer de una muestra muy pequeña o de no contar con un grupo control; lo que impide poder generalizar para todos los afectados parte de los descubrimientos encontrados.

Finalmente, hasta la fecha, la mayoría de las investigaciones se han centrado en aspectos de carácter somático del síndrome; proporcionando en cierta medida poca información en cuanto a rasgos conductuales o características del lenguaje.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALFIERI, P., CESARINI, L., MALLARDI, M., PICCINI, G., CACIOLO, C., LEONI, C., ... ZAMPINO, G. (2011). "Long Term Memory Profile of Disorders Associated with Dysregulation of the RAS-MAPK Signaling Cascade". *Behavior Genetics*, nº 41, P, 423-429.

ALLANSON, J.E. (2007). "Noonan syndrome". *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, n° 145C, P, 274-279.

BINDER, G., NEUER, K., RANKE, M. B. & WITTEKINDT, N. E. (2005). "PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, n° 90, P, 5377-5381.

CAPALBO, D., SCALA, M. G., MELIS, D., MINOPOLI, G., IMPRODA, N., PALAMARO, L., ..., SALERNO, M. (2012). "Clinical heterogeneity in two patients with Noonanlike syndrome associated with the same SHOC2 mutation". *Italian Journal of Pediatrics*, n° 38, P, 56-69.

LEE, D. A., PORTNOY, S., HILL, P., GILLBERG, C. & PATTON, M. A. (2005). "Psychological profile of children with Noonan syndrome". *Developmental Medicine and Child Neurology*, n° 47, P, 35-38.

MÉNDEZ, H. M. & OPITZ, J. M. (1985). "Noonan syndrome: a review". *American Journal of Medical Genetics*, 21, 493-506 en Roberts, A. E., Allanson, J. E., Tartaglia, M. & Gelb, B. D. (2013). Noonan syndrome. *Lancet*, n° 381, P, 333-342. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X

NIEMEYER, C. M., KANG, M. W., SHIN, D. H., FURLAN, I., ERLACHER, M., BUNIN, N. J., ..., LOH, M. L. (2010). "Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia". *Nature Genetics*, n° 42, P, 794-780.

NOONAN, J. A. & EHMKE, D. A. (1963). "Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease". *Midwest Society of Pediatric Research*, n° 63, P, 468-470 en ROBERTS, A. E., ALLANSON, J. E., TARTAGLIA, M. & GELB, B. D. (2013). "Noonan syndrome". *Lancet*, n° 381, P, 333-342. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X



NYSTRÖM, A. M., EKVALL, S., BERGLUND, E., BJÖRKQVIST, M., BRAATHEN, G., DUCHEN, K., ... BONDESON, M. L. (2008). "Noonan and cardiofacio-cutaneous syndromes: two clinically and genetically overlapping disorders". *Journal of Medical Genetics*, n° 45, P, 500-506.

PATTON, M. A. (1994). "Noonan syndrome: a review". *Growth Genetic Hormone*, n° 33, P, 1-3.

PIERPONT, E. I., PIERPONT, M. E., MENDELSON, N. J., ROBERTS, A. E., TWOROG-DUBE, E. & SEIDENBERG, M. S. (2009). "Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome". *Genes, Brain and Behavior*, n° 8, P, 275-282.

PIERPONT, E. I., WEISMER, S. E., ROBERTS, A. E., TWOROG-DUBE, E., PIERPONT, M. E., MENDELSON, N.J. & SEIDENBERG, M.S. (2010). "The Language Phenotype of Children and Adolescents with Noonan syndrome". *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, n° 53, P, 917-932.

RAZZAQUE, M. A., NISHIZAWA, T., KOMOIKE, Y., YAGI, H., FURUTANI, M., AMO, R., ..., MATSUOKA, R. (2007). "Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome". *Nature Genetics*, n° 39, P, 1013-1017.

ROBERTS, A. E., ALLANSON, J. E., TARTAGLIA, M. & GELB, B. D. (2013). "Noonan síndrome". *Lancet*, n° 381, P, 333-342. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X

ROMANO, A. A., BLETHEN, S. L., DANA, K. & NOTO, R. A. (1996). "Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience". *The Journal of Pediatrics*, n° 128, P, S18-S21

ROMANO, A. A., DANA, K., BAKKER, B., DAVIS, D. A., HUNOLD, J. J., JACOBS, J. & LIPPE, B. (2009). "Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, n° 94, P, 2338-2344.

SHARLAND, M., BURCH, M., MCKENNA, W. M. & PATON, M. A. (1992). "A clinical study of Noonan syndrome". *Archives of Disease in Childhood*, n° 67, P, 178-183.

SHAW, A. C., KALIDAS, K., CROSBY, A. H., JEFFERY, S. & PATTON, M. A. (2007). "The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study". *Archives of Disease Childhood*, n° 92, P, 128-132.

TARTAGLIA, M. & GELB, B. D. (2005). "Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease". *European Journal of Medical Genetics*, n° 48, P, 81-96.

TARTAGLIA, M., PENNACCHIO, L. A., ZHAO, C., YADAV, K. K., FODALEL, V., PANDIT, B., ..., GELB, B. D. (2007). "Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome". *Nature Genetics*, n° 39, P, 75-80.

VAN DER BURGT, I. (2007). "Noonan syndrome". *Orphanet Journal or Rare Diseases*, n° 2, P, 75-81.

VAN DER BURGT, I., THOONEN, G., ROOSENBOOM, N., ASSMAN-HULSMANS, C., GRABEELS, F., OTTEN, B. & BRUNNER, H.G. (1999). "Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression". *Journal of Pediatrics*, n° 135, P, 707-713.

WINGBERMÜLE, E., EGGER, J., VAN DER BURGT, I. & VERHOEVEN, W. (2009). "Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome". *Hormone Research*, n° 72, P, 15-23.

WINGBERMÜLE, E., EGGER, J. I. M, VERHOEVEN, W. M. A., VAN DER BURGT, I. & KESSELS, R. P. C. (2012a). "Affective functioning and social cognition in Noonan syndrome". *Psychological Medicine*, n° 42, P, 419-426.

WINGBERMÜHLE, E., ROELOFS, R. L., VAN DER BURGT, I., SOUREN, P. M., VERHOEVEN, W. M. A., KESSELS, R. P. C. & EGGER, J. M. I. (2012b). "Cognitive

functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study". *Genes, Brain and Behavior*, n° 11, P, 785-793.

WOOD, A., MASSARANO, A., SUPER, M. & HARRINGTON, R. (1995). "Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome". *Archives of Disease in Childhood*, n° 72, P, 153-155.