

Caso clínico

Presentación de espondiloartritis periférica en paciente con síndrome de Noonan



Lina Maria Saldarriaga Rivera*, Elisa Fernandes de Melo, Priscilla Damião Araujo, Nelson Araujo Silva Filho, Luis Alberto Delgado Quiroz y Blanca Elena Rios Gomes Bica

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Clementino Fraga Filho, Universidad Federal de Río de Janeiro (HUCFF-UFRJ), Río de Janeiro, Brasil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de julio de 2013

Aceptado el 2 de octubre de 2013

On-line el 18 de enero de 2014

Palabras clave:

Síndrome de Noonan

Espondiloartritis

Síndrome genético

Artritis

R E S U M E N

El síndrome de Noonan es un síndrome genético autosómico dominante que presenta una gran variabilidad fenotípica, caracterizado principalmente por dimorfismo facial, cardiopatía congénita y talla baja. Describimos el caso de un paciente de sexo masculino con síndrome de Noonan y espondiloartritis periférica, asociación no descrita en la literatura hasta el momento.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Peripheral spondyloarthritis in a patient with Noonan's syndrome

A B S T R A C T

Noonan's syndrome is an autosomal dominant genetic disorder with high phenotypic variability, characterized mainly by facial dysmorphism, congenital heart disease and short stature. We describe the case of a male patient diagnosed with Noonan's syndrome and peripheral spondyloarthritis, a previously undescribed association in the literature.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Noonan syndrome

Spondyloarthritis

Genetic syndrome

Arthritis

Introducción

El síndrome de Noonan (SN) es un síndrome genético autosómico dominante que se caracteriza por talla baja, alteraciones cardíacas, cuello corto, deformidad torácica, fenotipo característico con hipertelorismo y retardo mental¹. Hasta el momento su incidencia ha sido estimada entre 1:1.000 a 1:2.500 nacidos vivos².

Las características clínicas de los pacientes con SN son cara triangular con frente ancha, hipertelorismo, epicanto, ptosis palpebral, puente nasal deprimido, micrognatia, orejas pequeñas, cuello corto y alteraciones cardíacas^{3,4}. Entre las alteraciones musculoesqueléticas se encuentran deformidades torácicas tipo pectus carinatum y/o pectus excavatum observadas en el 70% de los casos. Además de cúbito valgo clinobraquidactilia, escoliosis/cifosis, sinostosis radiocubital, hiperextensibilidad y la maloclusión dentaria⁵.

Otros hallazgos clínicos son la criptorquidia comúnmente bilateral, que ocurre en el 60% de los pacientes masculinos y trastornos del aprendizaje, lenguaje, déficit de atención y depresión en el 23% de los casos⁶.

El diagnóstico de SN se realiza con los hallazgos clínicos, según los criterios formulados por van der Burgt en 1997 y publicados en 2007, descritos en la [tabla 1](#)⁷. El tratamiento se hace en función de las manifestaciones clínicas del paciente⁸.

Presentamos el caso de un paciente joven de sexo masculino, con diagnóstico clínico de SN, que manifiesta una espondiloartritis periférica. Lo relevante de este caso es la presentación de la enfermedad genética con espondiloartritis, entidades que generalmente no coexisten, permitiéndonos hacer una revisión bibliográfica y reportar esta asociación clínica como la primera en nuestro medio.

Caso clínico

Paciente de 23 años, con historia familiar y diagnóstico de SN desde los 2 años, manifestado por alteraciones cardíacas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: linamarias7@hotmail.com (L.M. Saldarriaga Rivera).

Tabla 1
Criterios de van der Burgt para el diagnóstico clínico del síndrome de Noonan

Características	Criterios mayores	Criterios menores	Criterios del paciente
Faciales	Cara típica	Cara sugestiva	Cara típica
Cardiacas	Estenosis pulmonar valvular Miocardiopatía hipertrófica y/o alteración del ECG	Otras alteraciones cardiacas	Comunicación interventricular tratada quirúrgicamente En el momento, sin alteraciones cardiacas
Altura	< percentil 3	< percentil 10	< percentil 3
Torácicas	Pectus carinatum y/o pectus excavatum	Ancho	Pectus carinatum
Historia familiar	Familiar de primer grado con diagnóstico de síndrome de Noonan	Familiar de primer grado sugestivo de síndrome de Noonan	Familiar de primer grado sugestivo de síndrome de Noonan
Otras	Tener los 3: Retardo mental Criptorquidia Displasia linfática	Tener uno: Retardo mental Criptorquidia Displasia linfática	Retardo mental

Diagnóstico de síndrome de Noonan:
- Dos criterios mayores o un criterio mayor + 2 criterios menores o 3 criterios menores.
- Cara típica: hipertelorismo, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, epicanto, orejas de implantación baja y rotadas.

(comunicación interventricular desde los 6 meses de edad manejada con digoxina, furosemida, profilaxis antibiótica y cirugía hasta su resolución), deformidad torácica (pectus carinatum), criptorquidia, hernia inguinal bilateral y fimosis corregida quirúrgicamente, baja estatura, fenotipo característico con hipertelorismo y trastornos en el aprendizaje. En el 2013 inicia cuadro clínico de 6 meses de evolución con artralgia en tobillos, metacarpofalángicas y muñecas de carácter inflamatorio, con rigidez matinal, manejada con AINE de manera ocasional con poca respuesta, por lo que es remitido al servicio de reumatología, presentando dolor articular, edema en tobillos bilateral e hiperemia conjuntival (fig. 1).

Al examen físico, presentaba cara triangular con frente ancha, desviación antimongoloide de fisuras palpebrales, orejas de implantación baja y rotadas (figs. 2 y 3) Talla baja: 1,52 cm (< percentil 3), peso: 38,4 kg (< percentil 3), pectus carinatum, artritis de muñeca y cuarta metacarpofalángica de la mano derecha, segunda y tercera interfalángica proximal y distal de la mano izquierda, rodilla y tobillo derecho; bursitis anserina izquierda y entesitis del tendón de Aquiles con fascitis plantar bilateral. La prueba de Schober modificada estaba reducida (2 cm), expansibilidad torácica de 4 cm, flexión lumbar lateral de 9 cm. Distancia occipucio-pared de 0 cm, trago-pared de 11 cm y distancia dedo-suelo de 37 cm. El paciente no presentaba alteraciones cutáneas, cardiacas ni genitourinarias.

Los exámenes de laboratorio mostraron: Hb: 13,7 mg/dl; HCTO: 40,8%; leucocitos: 11.600/mm³; plaquetas: 456.000/mm³; neutrófilos: 59%; linfocitos: 21%; PCR: 27,3 mg/L; TGO: 13U/L; TGP: 24 U/L;



Figura 1. Paciente con síndrome de Noonan, que presenta edema tibial bilateral.

GGT: 36 U/L; urea: 20 mg/dl; creatinina: 0,8 mg/dl; factor reumatoide: negativo; HLA-B27: positivo.

Fueron realizadas radiografías de rodillas y manos que demostraron disminución del espacio articular y osteopenia. La resonancia magnética de columna lumbosacra y coxofemoral mostró cuerpos vertebrales, canal vertebral y articulaciones interapofisiarias y sacroiliacas normales, presentando edema a nivel del sacro. La resonancia magnética de tobillos evidenció edema en la región posterior del calcáneo, engrosamiento y aumento de la densidad en la inserción del tendón de Aquiles izquierdo, con rotura parcial, peritendinitis asociada y bursitis retrocalcánea (fig. 4). La densitometría ósea reveló una masa ósea menor de la esperada para la edad.

La valoración oftalmológica evidenció epiescleritis leve, agudeza visual normal bilateral, recibiendo tratamiento con corticoide oftálmico 2 veces/día.

El diagnóstico de espondiloartritis periférica fue realizado a partir de los criterios de clasificación del grupo ASAS (artritis, entesitis más HLA-B27 positivo)⁹.



Figura 2. Paciente con síndrome de Noonan (talla baja, cuello corto, deformidad torácica, fenotipo característico con cara triangular y frente ancha).

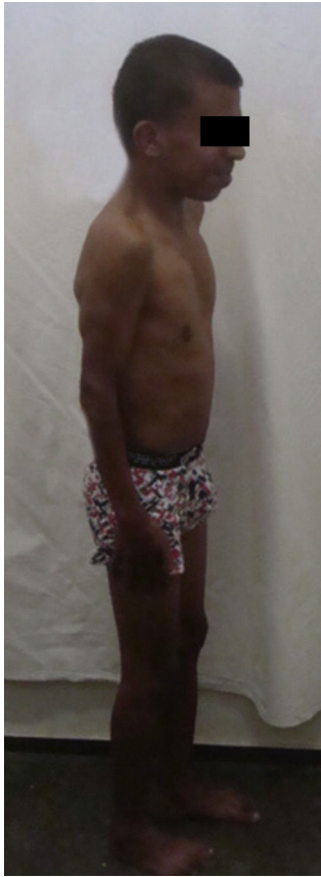


Figura 3. Paciente con síndrome de Noonan (talla baja, cuello corto, deformidad torácica).

Fue realizada la escala BASDAI para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con espondilitis anquilosante presentando un valor de 4. El paciente fue tratado con naproxeno 500 mg/12 h, sulfasalazina 1,5 g/día, calcio y vitamina D. Después de 6 meses de tratamiento el paciente presentaba un BASDAI de 2, con mejora de la sintomatología clínica.

Discusión

El SN es un síndrome genético poco común que constituye un importante diagnóstico diferencial en pacientes con talla baja. Entre las manifestaciones musculoesqueléticas, comúnmente estos pacientes presentan deformidades torácicas tipo pectus

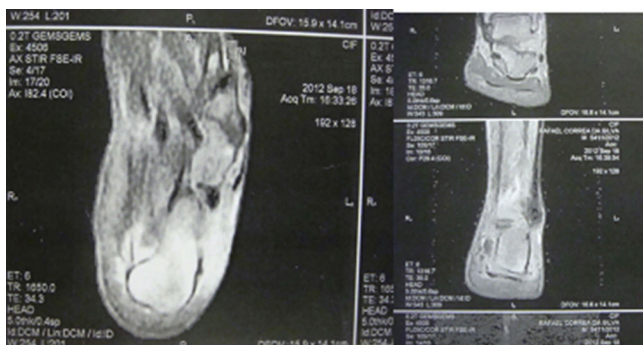


Figura 4. Resonancia magnética de tobillos con edema en la región posterior del calcáneo, engrosamiento y aumento de la densidad en la inserción del tendón de Aquiles izquierdo, con rotura parcial, peritendinitis asociada y bursitis retrocalcánea.

carinatum observadas en el 70% de los casos, como también cifosis o escoliosis¹⁰.

Bertola et al. describieron un estudio con 31 pacientes portadores de SN, donde las alteraciones musculoesqueléticas fueron demostradas en el 27% de la población estudiada, siendo prevalente la espina bífida y la escoliosis, hallazgos no observados en nuestro paciente¹¹.

Pozo describió también alteraciones esqueléticas como cúbito valgo (50%), clinobraquidactilia (30%), sinostosis radioulnar (2%), hiperextensibilidad articular (50%), alteraciones vertebrales y escoliosis torácica en el 25% de los casos¹².

En ninguno de los estudios demostrados se evidenció artritis o entesitis relacionadas con el síndrome genético.

El diagnóstico diferencial del SN incluye el síndrome de Turner, síndrome de Aarskog, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de alcoholización fetal y la embriopatía por primidona¹³.

Nuestro paciente fue diagnosticado clínicamente desde los 2 años y en el momento de la consulta presentaba criterios mayores para SN manifestado por una cara típica, con una altura < percentil 3, con historia familiar de primer grado sugestiva de SN, pectus carinatum y ausencia de alteraciones cardíacas asociado al diagnóstico de espondiloartritis periférica realizado según los criterios del grupo ASAS.

Durante el tratamiento inicial el paciente presentó poca respuesta a los AINE debido a su uso ocasional, tomándolo solo en caso de dolor. Una vez realizado el diagnóstico de espondiloartritis periférica y sin compromiso renal que limitara su uso, se comenzó con naproxeno continuo 500 mg/12 h, sulfasalazina 1,5 g/día, calcio y vitamina D con mejora del cuadro clínico.

Después de realizar una revisión amplia de literatura en las bases de datos de PubMed y Cochrane, consideramos que la asociación de espondiloartritis periférica y SN en un paciente joven de sexo masculino es un hecho relevante sobre el que no hay publicaciones hasta la fecha.

Podemos considerar también que la coexistencia de estas 2 enfermedades guarda una relación casual y, según la literatura estudiada, las alteraciones genéticas del SN no parecen tener relación con el HLA-B27, lo que es importante que el reumatólogo conozca, además de las alteraciones musculoesqueléticas asociadas a este síndrome genético.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Financiación

Ninguna.

Bibliografía

- Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: A review. *Am J Med Genet.* 1985;21:493–506.
- Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1987;24:9–13.

3. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: Growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988;148:220–7.
4. Noonan J, Ehmke D. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 1963;63:468–70.
5. Sharland M, Burch M, Mckenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67:178–83.
6. Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:56–63.
7. Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
8. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: A long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92:128–32.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. Criteria the assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25–31.
10. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders. *Prog Pediatr Cardiol.* 2005;20:177–85.
11. Bertola DR, Sugayama MS, Albano LM, Gonzalez CH, Chong AK. Noonan syndrome: A clinical and genetic study of 31 patients. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1999;54:147–50.
12. Pozo JR. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (síndromes neuro-facio-cardio-cutáneos). *Pediatr Integral.* 2010;14:636–47.
13. Opitz JM. The Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1985;21:515–8.