

## Caso Clínico

# Epilepsia y síndrome de Noonan. ¿Causalidad o casualidad? A propósito de un caso

Á. FERNÁNDEZ DÍAZ<sup>1</sup>, I. DÍEZ LÓPEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Licenciado Especialista en Neurología. Sección de Neurología. Hospital Comarcal de El Bierzo. Ponferrada (León).

<sup>2</sup>Licenciado Especialista en Pediatría. Hospital Universitario Araba-Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz

### RESUMEN

El síndrome de Noonan es un síndrome de base genética que suele diagnosticarse en la edad pediátrica. Sus principales rasgos son la afectación cardiaca, las anomalías craneofaciales y esqueléticas. Se han descrito diversas manifestaciones neurológicas asociadas, siendo poco frecuente la presencia de crisis. Presentamos a un paciente diagnosticado de un síndrome de Noonan que presentó crisis comiciales asociadas.

**Palabras clave:** Electroencefalograma; Epilepsia; Noonan.

### ABSTRACT

Noonan Syndrome (NS) is a genetic-based disorder. Its diagnosis is usually made in the pediatric period of life. Its mainest features are heart disorders and craniofacial abnormalities. Several neurological symptoms have been related to NS. Epileptic seizures are not often present in NS. We report the case of a patient with NS and seizures.

**Key words:** Electroencephalogram; Epilepsy; Noonan.

### CASO CLÍNICO

Paciente varón de 15 años de edad. Remitido desde consultas externas de Pediatría de León a la consulta de Neu-

rología de adultos de Ponferrada por traslado del domicilio familiar a esta localidad.

Padres no consanguíneos, sin rasgos fenotípicos apreciables de síndrome de Noonan. Tampoco se obtuvieron datos de familiares con antecedentes de epilepsia o cardiopatía.

El paciente era el primer hijo de dos hermanos varones. La gestación transcurrió sin incidencias reseñables. Parto eutócico a la 38ª semana. Tanto el desarrollo psicomotor como el lenguaje y la socialización habían sido normales. Escolarizado desde los 36 meses, su rendimiento escolar había sido adecuado hasta los 6 años, donde comenzó a manifestar problemas para seguir el ritmo de las clases, así como dificultad para mantener la concentración por periodos de tiempo superiores a los diez minutos. Un año antes, a raíz de detectarse un posible soplo cardiaco, se le derivó al Servicio de Cardiología Pediátrica, donde se detectó una cardiopatía hipertrófica obstructiva leve, así como insuficiencia mitral trivial y síndrome de Wolff-Parkinson-White asociado. En el Centro citado se emitió el diagnóstico de síndrome de Noonan en base a criterios clínicos. En aquel momento no se realizó estudio genético. (Destacar que, por motivos de archivo, no pudo recuperarse la Historia Clínica Pediátrica del paciente, obteniéndose todos los datos a partir de la entrevista con los familiares).

Al final del sexto año de vida, el paciente comenzó a presentar episodios catalogados de crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas, tratadas desde entonces con oxcarbacepina (OXC) a dosis de 10 mg/kg/día cada 12 horas y

*Correspondencia:* Ignacio Díez López. Hospital Comarcal de El Bierzo. Avda. Médicos sin Fronteras, 5. 24411 Fuentes Nuevas Ponferrada, León.

*Correo electrónico:* idlcorreo@hotmail.com

© 2014 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

posteriormente lamotrigina (LMG) 0,15 mg/kg/12 horas. Posteriormente se ajustaron al alza las dosis de ambos fármacos hasta un total de 12 mg/kg día de OXC y 1,25 mg/kg/12 horas de LMG, respectivamente. Se practicó una RMN convencional con imán de 1,5 Teslas que fue normal. También se habían solicitado diversos EEG, tanto en condiciones basales como en privación parcial de sueño, los cuales mostraron resultados variados, oscilando desde la normalidad (en los basales) hasta la presencia de un foco frontal izquierdo con posterior generalización. A pesar del tratamiento, nuestro paciente seguía presentando crisis, motivo por el cual los padres solicitaron nuestra valoración para confirmar el diagnóstico de epilepsia. También preguntaban acerca de la posibilidad de que existiese relación entre su epilepsia y el síndrome de Noonan.

En nuestra primera valoración, el paciente contaba dos tipos de crisis claramente diferenciadas: por un lado, cuadros de inicio brusco y sin pródromos, de los cuales el paciente no se percataba, consistentes en arreactividad al medio, palidez marcada, sudoración leve y discretas sacudidas clónicas de la extremidad superior derecha, de unos dos minutos de duración aproximadamente. Por otro lado, presentaba episodios tónico-clónicos generalizados sin relación con el sueño o el despertar, de unos tres minutos de duración. Negaba desencadenantes aparentes, transgresión del sueño u olvido de tomas. En el momento de nuestra valoración persistían ambos tipos de episodios con una frecuencia en torno a los siete eventos mensuales. Además, la introducción de lamotrigina le provocaba somnolencia marcada que le interfería con la actividad diaria.

La exploración neurológica fue completamente normal. La exploración general ofreció los siguientes datos: talla: 155 cm (<p10), peso: 45 kg (p10), pliegues antimongoloides de las fisuras palpebrales, pabellones auriculares con antehélix en rotación anterior, hipertelorismo con retraso en la implantación de la línea capilar, aumento del diámetro torácico anteroposterior con *pectus excavatum* superior y discreto carinatus inferior, así como dos manchas hipopigmentadas de menos de 5 mm en ambos antebrazos.

Se llevó a cabo un estudio analítico sanguíneo que incluyó hemograma, bioquímica, dosificación de hormonas tiroideas, niveles de vitamina B12 y ácido fólico, proteinograma, hemostasia, lactato, LDH y piruvato, siendo los resultados normales. Se solicitó un estudio EEG con privación del sueño, así como una RMN craneal con imán de 1,5 Teslas y protocolo de epilepsia. Ambas pruebas resultaron normales. Durante la aparición de uno de los episodios reseñados, el enfermo se encontraba en monitorización electrocardiográfica, que resultó normal. Las fotografías aportadas por

los progenitores (tanto de ellos mismos como de los tíos y abuelos del paciente) no mostraron datos fenotípicos sugerentes de síndrome de Noonan, si bien la gran mayoría de ellas se habían realizado en gran parte a partir de los veinte años de edad.

Con todas las pruebas previamente señaladas, se confirmó a la familia el diagnóstico de epilepsia focal criptogénica, así como el de síndrome de Noonan en base a los criterios clínicos. No se ha solicitado el estudio genético puesto que el caso presente se sale de las indicaciones remitidas desde nuestra Gerencia Regional de Salud.

Con el fin de optimizar el tratamiento anticonvulsivo y lograr un control de crisis adecuado, se realizó un recambio gradual de lamotrigina por ácido valproico mientras se mantenía oxcarbazepina. Tras varios ensayos terapéuticos, el paciente se mantiene asintomático con una biterapia de ácido valproico 30 mg/kg/día y oxcarbazepina 24 mg/kg/día. Se ha insistido en la necesidad de un adecuado cumplimiento terapéutico. Se recomendó, asimismo, la conveniencia de solicitar consulta a Psiquiatría Infanto-Juvenil, dada la presencia de rasgos que podrían sugerir la existencia de un Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Noonan es una afectación de base genética cuyo diagnóstico se suele llevar a cabo en la edad pediátrica. Se han estimado cifras de incidencia de 1 caso por cada 1.000-2.500 nacidos vivos<sup>(1,2)</sup>. Se admite su carácter autosómico dominante, aunque se han descrito casos esporádicos. Diversas mutaciones en los genes *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *MEK1*, *MAP2K1*, entre otros suponen, hasta en el 70% de los casos, la causa fundamental<sup>(3)</sup>. Su fenotipo es variable, dada la posibilidad de múltiples sistemas (cutáneo, osteoarticular, cardiovascular, endocrinológico), incluidas las neurológicas. Para el diagnóstico de este proceso existen diversos sistemas de clasificación basados en la clínica y en los datos de exploración<sup>(4)</sup>. Dentro del diagnóstico diferencial deben incluirse otras entidades cuyo fenotipo se solapa con el del síndrome de Noonan. Así, la trisomía 22, el síndrome LEOPARD, el síndrome de Turner, la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome alcohólico fetal, los síndromes de Aarskog, Baraintser-Winsler, Costello y cardiofaciocutáneos, deben incluirse en el diagnóstico diferencial, tal y como recoge Romano<sup>(5)</sup> en su excelente revisión.

Dentro de las manifestaciones neurológicas<sup>(3-6)</sup> del síndrome de Noonan, se incluyen retraso mental, déficit de aten-

ción e hiperactividad, neuropatía periférica, malformación de Arnold-Chiari, hidrocefalia y trastorno de la motilidad ocular. No hay unanimidad en cuanto a la prevalencia de crisis comiciales en estos pacientes; así, Tartaglia afirma literalmente que “la presencia de crisis se ha descrito en una llamativamente pequeña proporción de pacientes”<sup>(3)</sup>; diferentes conclusiones obtuvieron Sharland y cols.<sup>(2)</sup>, quienes obtienen unas cifras de prevalencia en torno al trece por ciento. Saito y cols. describieron un caso de síndrome de Noonan con displasia temporal y epilepsia<sup>(7)</sup>. Otras manifestaciones neuropsiquiátricas (depresión, trastorno de imagen corporal...) también pueden presentarse.

Tenemos, por tanto, un paciente con síndrome de Noonan y crisis comiciales asociadas. El hecho de que no se hayan obtenido datos fenotípicos en la generación parental puede deberse a que aquellos se atenúan con el paso del tiempo<sup>(8)</sup>. Como hemos señalado, la epilepsia es una manifestación neurológica descrita entre pacientes con SN, si bien su frecuencia es baja si se compara con otras manifestaciones neurológicas. No se han descrito asociaciones específicas entre el SN y un tipo concreto de epilepsia, ni entre una mutación específica y la presencia de crisis, circunstancia que sí se presenta a propósito de otras manifestaciones neurológicas. A modo de ejemplo, mutaciones en *SHOC2* se asocian generalmente a trastornos cognitivos y de conducta<sup>(9)</sup>. No podemos establecer la base fisiopatológica de la epilepsia en el SN. Una posibilidad, considerando la participación de la vía RAS-MAPK en los procesos de crecimiento, diferenciación, apoptosis y migración celular es la existencia

de disgenesias o displasias corticales que predispongan a la aparición de crisis<sup>(10)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Allanson JE: Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1987; 24: 9-13.
2. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 178-83.
3. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan Syndrome: Clinical Aspects and Molecular Pathogenesis. *Mol Syndromol.* 2010; 1: 2-26.
4. Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 4.
5. Romano A, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont MA, et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics.* 2010; 126(4): 746-59.
6. Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Gen.* 2006; 15(2): R220-6.
7. Saito Y, Sasaki M, Hanaoka S, Sugai K, Hashimoto T. A case of Noonan syndrome with cortical dysplasia. *Pediatr Neurol.* 1997; 17(3): 266-9.
8. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preys M, Witt RD: Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet.* 1985; 21: 507-14.
9. Pozo Román J. Síndrome de Noonan y síndromes relacionados (Síndromes Neuro-Cardio-Facio-Cutáneos). *Pediatr Integral.* 2010; XIV(8): 636-47.
10. Ballesta-Martínez MJ, Guillén Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2010; 1: 56-63.