

Noonan Syndrome pada Bayi Perempuan 6 Bulan: Sebuah Laporan Kasus

Chindy Setia Putri¹, Ismi Citra Ismail², Epriyan Saputra³

¹Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

³Bagian Ilmu Kesehatan Anak, RSUD Pesawaran

Abstrak

Noonan syndrome (NS) merupakan kelainan genetik autosomal dominan yang manifestasi klinisnya memiliki tumpang tindih fenotipik yang tinggi dengan Turner syndrome (TS). Mengingat kemiripan stigmata fisik tersebut, penegakan diagnosis yang akurat memerlukan evaluasi klinis multisistem serta konfirmasi analisis genetik molekuler, terutama ketika hasil analisis kariotipe sitogenetika menunjukkan hasil normal. Seorang bayi perempuan berusia 6 bulan dirujuk dengan kecurigaan awal TS disertai dugaan hidrosefalus dan keterlambatan perkembangan motorik kasar. Pada pemeriksaan fisik, ditemukan stigmata fenotipik kraniofasial dan skeletal khas yang menyerupai TS, antara lain *webbed neck*, *mikrotia bilateral*, *low-set ears*, *hipertelorisme*, *wide-spaced nipples*, dan *single palmar crease bilateral*. Pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan adanya kelainan jantung bawaan berupa mild *pulmonary stenosis* dan *small atrial septal defect*. Sementara itu, CT scan kepala tanpa kontras menunjukkan kondisi *Benign Enlargement of the Subarachnoid Space in Infancy* (BESS) dengan ventrikulomegali ringan, yang meluruskan kecurigaan hidrosefalus obstruktif. Analisis kariotipe sitogenetika menunjukkan hasil normal 46,XX, sehingga TS klasik (45,X) dapat dieksklusi. Keberadaan stigmata fisik khas yang menyerupai TS dengan kariotipe normal 46,XX, disertai temuan *pulmonary stenosis*, mengarahkan diagnosis klinis secara kuat pada *strongly suspected Noonan syndrome*. Namun, karena belum dilakukan pengujian genetik molekuler, diagnosis NS pada pasien ini masih bersifat klinis (clinical diagnosis). Kasus ini menegaskan pentingnya pendekatan diagnosis secara holistik untuk membedakan fenotip TS dan NS. Pemeriksaan genetik molekuler lanjutan, seperti *Targeted Next-Generation Sequencing* (NGS) panel gen RASopathy (PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1) atau *Whole Exome Sequencing* (WES), sangat direkomendasikan untuk mengidentifikasi mutasi genetik spesifik guna mengonfirmasi diagnosis secara molekuler.

Kata kunci: Kariotipe 46 XX, noonan syndrome, turner.

Noonan Syndrome in A 6-Month-Old Female Infant: A Case Report

Abstract

Noonan syndrome (NS) is an autosomal dominant genetic disorder with significant phenotypic overlap with Turner syndrome (TS). Given these overlapping physical stigmata, accurate diagnosis requires a comprehensive multisystem clinical evaluation and molecular genetic confirmation, particularly when cytogenetic karyotyping yields normal results. A 6-month-old female infant was referred with an initial suspicion of TS, suspected hydrocephalus, and significant gross motor developmental delay. Physical examination revealed characteristic craniofacial and skeletal phenotypic stigmata mimicking TS, including webbed neck, bilateral microtia, low-set ears, hypertelorism, wide-spaced nipples, and bilateral single palmar creases. Echocardiography showed congenital heart disease consisting of mild pulmonary stenosis and a small atrial septal defect. Brain non-contrast CT scan demonstrated Benign Enlargement of the Subarachnoid Space in Infancy (BESS) with mild ventriculomegaly, ruling out obstructive hydrocephalus. Cytogenetic karyotype analysis revealed a normal 46,XX female karyotype, thereby definitively excluding classic TS (45,X). The combination of physical stigmata overlapping with TS, a normal 46,XX karyotype, and the presence of pulmonary stenosis leads to a strong clinical suspicion of Noonan syndrome (strongly suspected Noonan syndrome). However, because molecular genetic testing has not been performed, the diagnosis of NS in this patient remains a clinical diagnosis. This case highlights the importance of a holistic diagnostic approach to differentiate TS and NS phenotypes. Further molecular genetic testing, such as a Targeted Next-Generation Sequencing (NGS) panel for RASopathy genes (PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1) or Whole Exome Sequencing (WES), is highly recommended to identify the specific causative gene mutation and achieve a definitive molecular diagnosis.

Keywords: 46 XX karyotype, noonan syndrome, turner.

Korespondensi: Chindy Setia Putri, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Soemantri Brojonegoro No.1, Bandar Lampung 35145, e-mail: chindysetia19@gmail.com

Pendahuluan

Noonan Syndrome merupakan kelainan genetik autosomal dominan dengan manifestasi fenotipik heterogen yang dapat berevolusi seiring usia, di mana stigmata klinis paling konsisten meliputi hipertelorisme, *low-set ears*, perawakan pendek, dan stenosis

pulmonal. Akibat tingkat keparahan gejala yang sangat bervariasi dari ringan hingga berat akibat mutasi pada setidaknya delapan gen yang teridentifikasi, penerapan kriteria diagnostik yang ketat mutlak diperlukan untuk menjamin keakuratan diagnosis.¹

Prevalensi kelahiran *Noonan syndrome* di dunia diperkirakan berkisar antara 1 dari 1.000 hingga 1 dari 2.500 kelahiran bayi hidup tanpa memandang kelompok etnis tertentu. Sementara itu, data epidemiologi dan angka prevalensi spesifik untuk kasus *Noonan syndrome* di Indonesia secara nasional hingga saat ini masih belum terdokumentasi secara formal karena keterbatasan deteksi dan pencatatan klinis. Meskipun belum memiliki terapi kuratif, tata laksana sindrom ini berpusat pada penanganan simptomatik dan perawatan suportif multisistem yang melibatkan tim interprofesional dalam meminimalisasi risiko komplikasi jantung jangka panjang.^{1,2}

Turner Syndrome (TS) adalah kelainan kromosom yang terjadi akibat hilangnya sebagian atau seluruh kromosom seks kedua pada individu berjenis kelamin perempuan. Kondisi ini pertama kali dideskripsikan oleh Henry Turner pada tahun 1938 dan dikonfirmasi secara sitogenetik.^{3,4} Insiden TS diperkirakan 1 dari 2.000-2.500 kelahiran bayi perempuan hidup. Diperkirakan hanya sekitar 1% janin dengan kariotipe 45 X yang dapat bertahan hingga lahir, sementara sebagian besar berakhir dengan abortus spontan.⁵

Noonan Syndrome adalah gangguan perkembangan autosomal dominan yang sering disebut sebagai "*Turner-like syndrome*" karena kemiripan fitur fisiknya, namun terjadi pada individu dengan kariotipe normal (baik pria maupun wanita) akibat disregulasi jalur sinyal RAS/MAPK (*RASopathies*). Perbedaan mendasar di antara keduanya terletak pada etiologi genetiknya: TS merupakan kelainan sitogenetik (kromosom seks), sedangkan NS merupakan gangguan gen tunggal (monogenik). Laporan kasus ini bertujuan mendokumentasikan presentasi klinis seorang bayi perempuan berusia 6 bulan yang awalnya dirujuk sebagai tersangka TS, namun menunjukkan manifestasi klinis yang mengarah ke *strongly suspected Noonan syndrome*.

Kasus

Bayi perempuan berinisial AZ, usia 6 bulan, datang sebagai rujukan dengan diagnosis hidrosefalus dan tersangka *Turner Syndrome*. Keluhan utama pembesaran kepala sejak lahir. Keluhan tambahan meliputi belum mampu mengangkat kepala, tengkurap, berguling, dan duduk dengan bantuan. Ibu

pasien juga mengeluhkan leher anak yang tampak lebih pendek dan telinga yang lebih kecil dari ukuran normal. Terdapat pula napas yang terdengar grok-grok, ngos-ngosan, dan keringat berlebih saat menyusui.

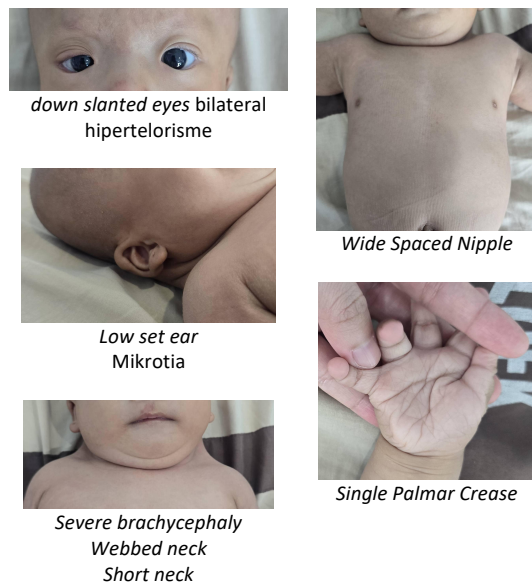
Saat lahir, pasien dirawat di unit perinatologi selama 5 hari karena sesak napas dan retraksi dinding dada. Pasien memiliki riwayat rawat inap di rumah sakit dengan batuk berdahak, sesak napas, demam, dan kejang sebanyak 3 kali. Kejang berupa kekakuan pada tangan dan kaki berlangsung sekitar 1 menit, diikuti kelemahan post-iktal dan benjolan di ubun-ubun yang menghilang beberapa jam setelahnya.

Pasien merupakan anak ke-2 dari 2 bersaudara, lahir cukup bulan usia kehamilan 38 minggu secara *sectio caesarea* dengan berat badan lahir 3.400 gram dan panjang badan lahir 46 cm. Ibu rutin kontrol kehamilan dan mengonsumsi vitamin serta tablet tambah darah. Ibu memiliki riwayat polihidramnion; riwayat infeksi maternal, hipertensi dalam kehamilan, diabetes melitus gestasional, dan ketuban pecah dini disangkal. Riwayat imunisasi pasien telah mendapatkan imunisasi dasar sesuai usia, meliputi vaksin Hepatitis B dan BCG saat lahir; serta imunisasi polio pada usia 1, 2, 3, dan 4 bulan. Pasien juga telah menerima imunisasi kombinasi DPT-HiB-Hepatitis B pada usia 2, 3, dan 4 bulan. Kesan imunisasi dasar lengkap. Nutrisi sejak lahir berupa ASI eksklusif.

Pada pemeriksaan fisik, keadaan umum tampak sakit sedang, kesadaran *compos mentis* (GCS E4V5M6). Tanda vital: laju jantung 121 kali/menit, suhu 36,5°C, saturasi oksigen 98%, laju napas 34 kali/menit. Berat badan 5,8 kg, tinggi badan 64 cm, lingkar kepala 42 cm. Status gizi baik (BB/TB -2SD), berat badan kurang (BB/U -3SD s/d -2SD), lingkar kepala normocephal.

Pemeriksaan kepala dan leher: normocephal, *down slanted eyes* bilateral (+), hipertelorisme (+), mikrotia bilateral (+), *low set ear bilateral* (+), leher menunjukkan *webbed neck* (+) tanpa pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan thoraks: *normochest*, *wide spaced nipple* (+), auskultasi paru vesikuler dengan rhonki bilateral, bunyi jantung I dan II reguler tanpa murmur maupun gallop. Abdomen dalam batas normal.

Ekstremitas atas: *single palmar crease* bilateral (+). Ekstremitas bawah dalam batas normal.



Gambar 1. Foto Klinis

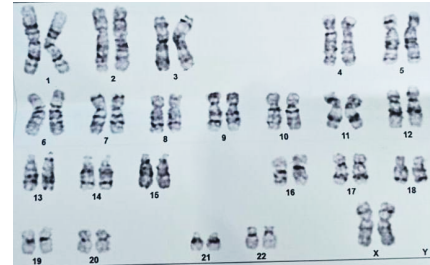
Pemeriksaan hematologi (7 Januari 2026): Hemoglobin 12,2 g/dL, hematokrit 36,1%, eritrosit 4,89 juta/ μ L, MCV 73,8 fL, MCH 24,9 pg, MCHC 33,8 g/dL, leukosit 14,30 ribu/ μ L (eosinofil 5,0%, neutrofil segmen 51,7%, limfosit 27,8%, monosit 13,9%), trombosit 290 ribu/ μ L, LED 4 mm/jam. Pemeriksaan fungsi tiroid FT4 1,03 ng/dL (normal), TSH 3,26 μ U/mL (normal).

Pemeriksaan *echocardiography* (8 Januari 2026) menunjukkan *mild infundibular and valvar PS, small ASD*. Dilakukan pemeriksaan *CT Scan* kepala tanpa kontras (8 Januari 2026) dengan kesan pelebaran ruang subaraknoid di regio frontalis bilateral dan falx cerebri anterior ec BESS (*Benign Enlargement of the Subarachnoid Space in Infancy*); Ventrikulomegali ringan (Evans index 0,31).

Pemeriksaan analisis kromosom dengan rincian berikut:

- Jumlah sel yang dihitung: 100 sel
- Jumlah sel yang dianalisis: 10 sel
- Metode pewarnaan *G-Banding*
- Resolusi band (ISCN): 400
- Kariotipe 46,XX
- Interpretasi hasil: Metafase yang dihitung dan dianalisis tidak menunjukkan kelainan struktur dan jumlah kromosom. Kariotipe sesuai dengan gender perempuan, tidak terdapat kariotipe dengan kehilangan

atau abnormalitas kromosom X. Analisis kariotipe kromosom tidak dapat mendeteksi kelainan kromosom yang kecil <5 Mb (*microdeletion* atau *microduplication*) dan kelainan gen atau DNA.



Gambar 2. Karyotyping Report

Laporan kasus ini disusun berdasarkan prinsip Etika Kedokteran. Orang tua pasien telah menerima penjelasan secara komprehensif mengenai tujuan pelaporan medis ini dan memberikan persetujuan untuk publikasi data klinis, hasil pemeriksaan laboratorium, neuroimaging, serta foto klinis pasien tanpa menampilkan identitas diri (*anonymized data*).

Diagnosis kerja: (1) *Noonan syndrome* (Diagnosis banding: *Turner Syndrome* tereksklusi secara sitogenetik); (2) BESS (*Benign Enlargement of the Subarachnoid Space in Infancy*) dengan Ventrikulomegali Ringan; (3) *Mild Infundibular and Valvular Pulmonary Stenosis* disertai *Small Atrial Septal Defect*.

Pembahasan

Kasus ini melaporkan seorang bayi perempuan usia 6 bulan dengan kecurigaan awal *Turner Syndrome* disertai hidrosefalus. Diagnosis klinis TS pada pasien ditegakkan berdasarkan adanya berbagai stigmata fenotipik khas berupa *webbed neck*, mikrotia bilateral, *low-set ears*, hipertelorisme, *down-slanting palpebral fissures*, *wide-spaced nipple*, dan *single palmar crease* bilateral. Temuan-temuan tersebut memiliki nilai diagnostik tinggi, terutama pada kelompok usia bayi, karena sering menjadi petunjuk awal sebelum konfirmasi sitogenetik dilakukan.⁵⁻⁷

Dugaan awal dari faskes perujuk yang menyatakan pasien ini menderita TS memiliki landasan klinis yang objektif jika ditinjau dari hasil pemeriksaan fisik pasien. Berdasarkan panduan praktik klinis internasional TS terbaru,

penegakan diagnosis awal pada masa bayi sering kali didasarkan pada keberadaan stigmata fenotipik kongenital multipel yang mencerminkan kegagalan perkembangan limfatik dan skeletal intrauterin. Manifestasi klinis pasien AZ berupa *webbed neck* (*pterygium colli*), leher pendek, hipertelorisme, dan posisi telinga yang rendah (*low-set ears*) merupakan tanda kardinal yang ditemukan pada lebih dari 40–50% bayi perempuan dengan TS. Kemunculan *webbed neck* pada TS secara patofisiologis berakar dari sisa-sisa *cystic hygroma* prenatal yang mengalami regresi selama trimester kedua atau ketiga kehamilan.^{8,9}

Temuan pada pemeriksaan thoraks dan ekstremitas pasien berupa karakteristik *wide-spaced nipples* (jarak antar puting yang lebar) pada dada pasien merupakan gambaran khas dari *shield chest* (dada berbentuk perisai), yang merupakan salah satu kelainan skeletal minor paling konsisten pada anak perempuan dengan TS akibat hambatan pertumbuhan tulang rawan kostal prenatal. Begitu pula dengan *single palmar crease bilateral* pada ekstremitas atas pasien, yang mencerminkan gangguan dermatoglifia minor sekunder akibat limfedema perifer intrauterin pada masa embriogenesis awal sebagai sebuah tanda klinis yang sering menyertai bayi baru lahir dengan monosomi X atau mosaikisme kromosom X. Dari aspek antropometri, kondisi pasien yang mengalami berat badan kurang (BB/U -3SD s/d -2SD) pada usia 6 bulan juga sangat selaras dengan gangguan pertumbuhan linear dan kegagalan perkembangan somatik.^{8,10}

Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan atas indikasi gejala respirasi (takipnea, ngos-ngosan, keringat berlebih saat menyusui) serta untuk mengidentifikasi Penyakit Jantung Bawaan (PJB) kongenital. Pada pasien menunjukkan adanya *mild infundibular and valvular pulmonary stenosis* (PS) disertai *small atrial septal defect* (ASD). Meskipun kelainan kardiovaskular yang paling sering dilaporkan pada TS adalah katup aorta bikuspid dan koarktasio aorta, penderita NS justru didominasi oleh stenosis katup pulmonal (mencapai 50–60% kasus) yang sering kali berasosiasi dengan defek septum seperti ASD. Kelainan jantung kongenital pada NS memiliki implikasi penting terhadap prognosis dan

manajemen jangka panjang, sehingga pemantauan ekokardiografi secara berkala direkomendasikan pada seluruh pasien guna mendeteksi potensi progresivitas stenosis atau munculnya kardiomiopati hipertrofik di kemudian hari.¹¹

Pada kasus ini, stenosis pulmonal yang ditemukan masih tergolong ringan sehingga umumnya belum menimbulkan gangguan hemodinamik yang bermakna. Namun demikian, keberadaan ASD dan stenosis pulmonal tetap memerlukan pemantauan berkala oleh kardiolog anak untuk menilai kemungkinan progresivitas kelainan, perkembangan hipertensi pulmonal, maupun gangguan pertumbuhan akibat peningkatan beban kerja jantung. Temuan ini juga dapat menjelaskan sebagian gejala klinis berupa takipnea, keringat berlebih saat menyusui, dan riwayat gangguan pernapasan berulang yang dialami pasien.¹²

Pemeriksaan *CT scan* kepala tanpa kontras dilakukan sebagai evaluasi makrosefali dan riwayat kejang untuk membedakan hidrosefalus obstruktif. Kondisi hidrosefalus dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial dan gangguan maturasi jaringan otak, sedangkan anak dengan TS juga dilaporkan memiliki risiko lebih tinggi mengalami hipotonia, gangguan koordinasi motorik, dan keterlambatan perkembangan motorik kasar dibandingkan populasi umum.^{13,14} Temuan BESS pada pasien memberikan penjelasan yang lebih tepat terhadap pembesaran kepala dibandingkan diagnosis hidrosefalus obstruktif. Meskipun terdapat ventrikulomegali ringan, nilai Evans index sebesar 0,31 hanya menunjukkan pelebaran ventrikel derajat ringan. Oleh karena itu, hasil *neuroimaging* tidak mendukung adanya hidrosefalus berat yang memerlukan intervensi bedah segera. Namun demikian, pemantauan serial lingkaran kepala, perkembangan neurologis, dan evaluasi radiologis berkala tetap diperlukan untuk memastikan tidak terjadi progresivitas ventrikulomegali maupun peningkatan tekanan intrakranial.^{14,15}

Riwayat kejang yang dialami pasien memiliki urgensi evaluasi neurologis lebih lanjut. Kejang pada bayi dengan pembesaran kepala dapat terjadi akibat peningkatan tekanan intrakranial maupun adanya kelainan

struktural sistem saraf pusat yang menyertai. Oleh karena itu, konsultasi neurologi anak dan pemeriksaan penunjang tambahan dapat dipertimbangkan untuk menilai risiko gangguan neurologis jangka panjang.^{14,15}

Pemeriksaan fungsi tiroid dan hematologi pada kasus ini dilakukan untuk memantau komorbiditas endokrin (hipotiroidisme autoimun) dan hematologi yang sering menyertai kelainan genetik/sindromik. Fungsi tiroid dalam batas normal pada kasus ini (FT4 1,03 ng/dL; TSH 3,26 µIU/mL), namun pemantauan berkelanjutan tetap diperlukan. Tiroiditis autoimun (penyakit Hashimoto) terjadi pada 15-30% pasien *Turner Syndrome* dan merupakan penyebab tersering hipotiroidisme didapat. Oleh karena itu, skrining berkala terhadap fungsi tiroid, pertumbuhan linear, perkembangan pubertas, dan status metabolik direkomendasikan sejak masa kanak-kanak. Pemeriksaan antibodi antitiroid peroksidase (anti-TPO) juga direkomendasikan sebagai skrining. Pada usia yang lebih besar, terapi hormon pertumbuhan dan terapi estrogen terbukti memberikan manfaat dalam mengoptimalkan tinggi badan akhir, perkembangan pubertas, kesehatan tulang, dan kualitas hidup pasien.^{5,10}

Hasil analisis kariotipe kromosom diindikasikan sebagai uji lini pertama untuk memverifikasi dugaan awal TS klasik (monosomi 45,X atau mosaikisme) pada pasien

perempuan dengan stigmata *webbed neck* dan *shield chest*. Hasil menunjukkan kariotipe 46,XX tanpa kelainan jumlah maupun struktur kromosom yang dapat dideteksi dengan metode *G-banding resolusi 400 band*. Temuan ini tidak mendukung diagnosis TS klasik yang umumnya ditandai oleh monosomi X (45,X) atau berbagai bentuk mosaikisme kromosom X. Dengan demikian, diagnosis *Turner syndrome* pada pasien ini tidak dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan kariotipe sitogenetik yang tersedia. Seluruh stigmata fisik ini merupakan gambaran klasik yang sering tumpang tindih antara *Turner Syndrome* dan *Noonan Syndrome*. Dengan hasil kariotipe 46,XX yang normal ini, diagnosis TS klasik (45,X) dapat dieksklusi, dan arah diagnosis secara klinis mengarah ke *Noonan Syndrome*.^{4,8,10}

Penegakan diagnosis NS secara klinis memerlukan pendekatan yang sistematis dan terstruktur, terutama ketika pemeriksaan sitogenetika menunjukkan kariotipe normal 46,XX yang mengeksklusi TS. Dalam praktik klinis internasional, panduan diagnostik yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan kecurigaan NS adalah Kriteria Diagnostik Van der Burgt (Tabel 1). Kriteria ini mengelompokkan temuan klinis ke dalam kriteria Mayor dan Minor berdasarkan bobot klinisnya.¹⁶

Tabel 1. Kriteria Diagnostik Van der Burgt

Fitur	A = Mayor	B = Minor
1. Facial	Wajah tipikal (<i>Typical face</i>) (Fitur wajah NS bervariasi seiring waktu dan mungkin hanya memiliki perbedaan yang sangat halus. Oleh karena itu, penilaian ahli diperlukan.	Wajah yang mengarah/mencurigakan (<i>Suggestive face</i>).
2. Jantung	Stenosis katup pulmonal dan/atau kardiomiopati hipertrofik	Defek jantung lainnya
3. Tinggi badan	< Persentil ke-3	< Persentil ke-10
4. Dinding dada	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Dada lebar (<i>broad thorax</i>)
5. Riwayat keluarga	Kerabat derajat pertama dengan NS definitif	Kerabat derajat pertama yang mengarah ke NS
6. Lainnya	Keterlambatan perkembangan ringan dan displasia limfatik	Keterlambatan perkembangan ringan, kriptokismus, atau displasia limfatik

NS Definitif:

- Kriteria 1A + jika ditemukan satu dari 2A–6A ATAU dua dari 2B–6B
- Kriteria 1B + jika ditemukan dua dari 2A–6A ATAU tiga dari 2B–6B

Pasien AZ memenuhi 2 Kriteria Mayor (disformisme kraniofasial khas/1A dan

pulmonary valve stenosis/2A) serta 3 Kriteria Minor (*small ASD*/2B, *wide-spaced nipples*/4B,

serta keterlambatan perkembangan motorik dan manifestasi limfatik/6B). Berdasarkan algoritma Van der Burgt, terpenuhinya Kriteria 1A ditambah setidaknya satu Kriteria Mayor lainnya sudah cukup untuk menegaskan *Clinical Diagnosis of Noonan Syndrome (Strongly Suspected Noonan Syndrome)*. Meskipun secara kriteria klinis telah terpenuhi, pengujian genetik molekuler lanjutan (*Targeted NGS* panel gen *RASopathy* atau *WES*) tetap direkomendasikan untuk mengidentifikasi mutasi genetik spesifik guna memperoleh konfirmasi diagnosis secara etiologis.

Analisis kariotipe kromosom memiliki keterbatasan teknis karena tidak mampu mendeteksi variasi urutan nukleotida tunggal (*single-nucleotide variants*) maupun kelainan molekuler monogenik berukuran kecil. Oleh karena itu, direkomendasi pemeriksaan lanjutan *Whole Exome Sequencing* (WES) berbasis *Next-Generation Sequencing* (NGS) sebagai langkah diagnostik paling tepat untuk mengevaluasi kemungkinan adanya mutasi genetik terkait *Noonan syndrome* yang tidak dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan kariotipe standar.^{1,11,17}

Penerapan WES pada kasus ini memiliki nilai diagnostik yang sangat tinggi karena mampu memetakan seluruh wilayah pengode protein (*ekson*) dalam genom manusia secara komprehensif. Melalui WES, tim medis dapat menyaring mutasi *gain-of-function* pada gen-gen utama jalur sinyal RAS/MAPK yang memicu *Noonan syndrome*, seperti *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, dan *RAF1*. Keunggulan WES dibandingkan metode pemeriksaan gen tunggal adalah kemampuannya untuk mendeteksi varian patogenik pada gen-gen NS yang lebih jarang (*RIT1*, *LZTR1*, *SHOC2*) sekaligus menyingkirkan diagnosis banding dari sindrom *RASopathies* tumpang tindih lainnya, sehingga dapat memberikan konfirmasi diagnosis definitif yang akurat bagi pasien.^{1,17}

Konfirmasi diagnosis definitif pada pasien dengan kecurigaan klinis NS normal 46,XX berpusat pada strategi pengujian genetik molekuler menggunakan *Targeted Next-Generation Sequencing* (NGS). Panel gen utama yang direkomendasikan secara internasional meliputi analisis terhadap gen *PTPN11*, *SOS1*, *KRAS*, dan *RAF1*, yang secara kolektif bertanggung jawab atas sekitar 70% hingga

80% kasus NS melalui mutasi *gain-of-function* pada jalur sinyal Ras/MAPK. Gen *PTPN11* merupakan alterasi yang paling sering ditemukan (40–50% kasus) dan memiliki korelasi fenotipik sangat kuat dengan kejadian PS dan ASD. Sebaliknya, mutasi pada gen *SOS1* (10–20% kasus) umumnya menyajikan perkembangan kognitif dan pertumbuhan linear yang cenderung normal, namun memperlihatkan keterlibatan stigmata kraniofasial yang jauh lebih prominen seperti hipertelorisme berat dan *brachycephaly* sekunder.^{18,19}

Sementara itu, gen *RAF1* (3–17% kasus) dan *KRAS* (3–5% kasus) merupakan komponen panel dengan frekuensi mutasi yang lebih jarang namun mengindikasikan risiko prognosis yang membutuhkan kewaspadaan klinis tinggi. Mutasi pada gen *RAF1* memiliki korelasi fenotipik yang sangat patognomonik terhadap kejadian *Hypertrophic Cardiomyopathy* (HCM) progresif pada masa bayi awal, sedangkan varian patogenik pada gen *KRAS* sering kali dikaitkan dengan ekspresi klinis yang parah (*severe phenotypes*) berupa disabilitas intelektual tingkat sedang hingga berat, keterlambatan motorik kasar yang masif, serta risiko keganasan hematologi. Penerapan sekuensing panel NGS ter target untuk keempat gen utama ini memiliki sensitivitas analitis mencapai lebih dari 99%, sehingga sangat krusial tidak hanya untuk mengakhiri pengembaraan diagnostik pasien (*diagnostic odyssey*), melainkan juga untuk memandu personalisasi tata laksana suportif, menetapkan frekuensi skrining kardiologi, serta memberikan dasar ilmiah yang akurat bagi konseling genetik keluarga.^{18,19}

Prognosis jangka panjang bagi individu dengan NS sangat bervariasi dan sangat bergantung pada tingkat keparahan ekspresi fenotipik multisistem yang dimilikinya. Di antara berbagai manifestasi klinis, derajat keparahan kelainan kardiovaskular merupakan faktor determinan utama yang berasosiasi paling erat dengan angka mortalitas dan morbiditas pasien. Ditinjau dari aspek kardiologi kasus ini memiliki prognosis yang cenderung baik karena hasil ekokardiografinya bersifat non-progresif, berbeda dengan mutasi gen NS tertentu (seperti gen *RAF1*) yang dapat memicu kardiomiopati hipertrofik fatal pada masa bayi. Meskipun saat ini pasien mengalami

keterlambatan motorik kasar akibat kondisi BESS dan ventrikulomegali ringan, mayoritas pasien NS tanpa kelainan jantung berat dapat mencapai usia harapan hidup rata-rata populasi normal dengan morbiditas minimal di masa dewasa. Oleh karena itu, intervensi tumbuh kembang dini dan pemantauan kardiologi berkala pada pasien sangat krusial dilakukan untuk mempertahankan kualitas hidup yang optimal tersebut.^{8,10,13}

Ringkasan

Diagnosis *Noonan Syndrome* ditegakkan berdasarkan kriteria klinis fenotipik, profil kardiovaskular, dan analisis genetik molekuler. Secara klinis, sindrom ini ditandai oleh stigmata kraniofasial khas (*hipertelorisme, low-set ears*), *webbed neck*, kelainan dada, perawakan pendek, serta keterlambatan perkembangan. Ciri kardiovaskular utamanya adalah *pulmonary stenosis* dan kardiomiopati hipertrofik. Sebagai bagian dari RASopathies (gangguan monogenik autosomal dominan), analisis kariotipe standar pada pasien akan menunjukkan hasil normal (46,XX atau 46,XY), sehingga konfirmasi diagnosis definitif membutuhkan pengujian genetik molekuler (Targeted NGS atau WES) pada panel gen jalur RAS/MAPK seperti PTPN11, SOS1, RAF1, dan KRAS.

Simpulan

Laporan kasus ini mendokumentasikan seorang bayi perempuan usia 6 bulan yang awalnya menunjukkan stigmata fisik dengan *Turner syndrome*, namun hasil analisis sitogenetika *G-banding* mendeteksi kariotipe normal 46,XX sehingga diagnosis TS tidak didukung oleh hasil kariotipe. Arah diagnosis klinis bergeser secara definitif ke *Noonan syndrome* setelah dikonfirmasi oleh temuan kardiologi berupa *mild infundibular and valvular pulmonary stenosis* (PS) disertai *small ASD* yang bersifat patognomonik bagi penderita NS, serta hasil *neuroimaging* CT scan yang meluruskan kecurigaan hidrosefalus obstruktif menjadi kondisi BESS dan ventrikulomegali ringan non-progresif terkait disregulasi jalur Ras/MAPK. Mengingat keterbatasan metode sitogenetika dalam mendeteksi variasi monogenik kecil, pemeriksaan lanjutan berupa *Whole Exome Sequencing* (WES) atau *Targeted Next-*

Generation Sequencing (NGS) terhadap panel gen utama (*PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1*) sangat direkomendasikan untuk mengidentifikasi mutasi genetik spesifik. Mengingat manifestasi jantung pasien tergolong ringan dan tidak progresif, penderita memiliki prognosis jangka panjang yang cenderung baik dan berpotensi mencapai usia harapan hidup normal dengan morbiditas minimal, asalkan didukung oleh tata laksana interprofesional yang komprehensif, intervensi tumbuh kembang dini, serta pemantauan kardiologi dan ultrasonografi ginjal berkala.

Daftar Pustaka

1. Sharma L, Winters R, Morales A. Sindrom Noonan. StatPearls Publishing; 2026 Jan. Diakses 1 Juli 2026 di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532269/>.
2. Mutmainah I, Nillesen WM, Mundhofir FEP, Winarni TI, Van Der Burgt I, Yntema HG, et al. Paediatrica Indonesiana Case Report Clinical and molecular analysis of Noonan syndrome in Indonesia: a case report. Paediatr Indones. 2016.
3. Long X, Hu Y, Wu M, Yang L, Jin W, Han X. Global burden and between-country inequalities in Turner syndrome from 1990 to 2021. Acta Obstet Gynecol Scand. 2025;104:2339–54. doi:10.1111/aogs.70082 PubMed PMID: 41201067.
4. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A review of recent developments in turner syndrome research. Journal of Cardiovascular Development and Disease. MDPI; 2021. doi:10.3390/jcdd8110138 PubMed PMID: 34821691.
5. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2019. p. 601–14. doi:10.1038/s41574-019-0224-4 PubMed PMID: 31213699.
6. Tigor P Simanjuntak. Sindrom Turner. Majalah Kedokteran FK UKI. 2010;XXVII:15–9.
7. Fudge EB. Turner syndrome: narrative review of genetics and clinical aspects of management. Pediatric Medicine. AME

- Publishing Company; 2024. doi:10.21037/pm-22-9
8. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome Proceedings from the 2023 Aarhus International Turner Syndrome Meeting. In: *European Journal of Endocrinology*. Oxford University Press; 2024. p. G53–151. doi:10.1093/ejendo/lvae050 PubMed PMID: 38748847.
9. Turner HE, Johannsen EB, Smyth A, Orchard E, Gravholt CH. Approach to the Patient With Turner Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2026. p. 268–79. doi:10.1210/clinem/dgaf517 PubMed PMID: 40971503.
10. Ceran A, Kızılcan Çetin S, Şıklar Z, Özsu E, Berberoğlu M, Aycan Z. Turner syndrome across the lifespan: a 25-year single-center experience from neonatal diagnosis to adult outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2026;17. doi:10.3389/fendo.2026.1771065
11. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: Clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010. p. 746–59. doi:10.1542/peds.2009-3207 PubMed PMID: 20876176.
12. Bartoszewska E, Chrapkowska A, Zielińska O, Mordalska M, Lizon J, Zalewska Z, et al. Atrial Septal Defects: From Embryology to Pediatric Pulmonary Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/jcm14217698
13. Zubair M, Lacerda MP. *Genetics, Cytogenetic Testing and Conventional Karyotype*. StatPearls Publishing; 2026 Jan-. diakses 20 Juni 2026 di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563293/>.
14. Chang YT, Hong SY, Lin W De, Lin CH, Lin SS, Tsai FJ, et al. Genetic Testing in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Review of Advances in Epilepsy Genomics. *Children*. MDPI; 2023. doi:10.3390/children10030556
15. Accogli A, Geraldo AF, Piccolo G, Riva A, Scala M, Balagura G, et al. Diagnostic Approach to Macrocephaly in Children. *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2022. doi:10.3389/fped.2021.794069
16. DYS CERNE Noonan Syndrome Guideline Development Group. *Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines Management of Noonan Syndrome A Clinical Guideline*. University of Manchester. 2011.
17. Murdock DR, Donovan FX, Chandrasekharappa SC, Banks N, Bondy C, Muenke M, et al. Whole-Exome sequencing for diagnosis of turner syndrome: Toward next-generation sequencing and newborn screening. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102:1529–37. doi:10.1210/jc.2016-3414 PubMed PMID: 28324009.
18. Noonan Syndrome Neha Sekhri, Genetic Counseling Intern INTRODUCTION [Internet]. 2009. Available from: <http://www.peds.ufl.edu/divisions/genetics/>
19. Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen 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;2015. doi:10.1186/s13633-015-0015-1