

Síndrome de Noonan

Noonan syndrome

Esther Rache Rodrigues¹, Marina Nasser Santiago², Ana Luiza Paione Rezende², Jéssica de Cássia Mendes Eleutério², Rosângela de Almeida Santos³, Walcelly de Almeida Santos Procópio⁴

Palavras-chave:

fenótipo,
genótipo,
síndrome de Noonan.

Resumo

A síndrome de Noonan é um distúrbio genético frequente de origem autossômica dominante. Genes relacionados com a via de sinalização RAS/MAPK foram relacionados com a sua etiologia e os achados semiológicos prevalentes são alterações cardiovasculares, baixa estatura, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e dismorfismos faciais. O grau de ocorrência dos achados fenotípicos pode variar com a idade do paciente e com os tipos de mutações gênicas, o que retarda o diagnóstico da síndrome, prejudicando o manejo das alterações fenotípicas e qualidade de vida. O presente artigo relata o caso de um paciente do sexo masculino com 6 anos, em acompanhamento regular com cardiologista pediátrico, diagnosticado com síndrome de Noonan com 1 ano e 3 meses.

Keywords:

genotype,
Noonan syndrome,
phenotype.

Abstract

Noonan syndrome is a common genetic disorder of autosomal dominant origin. Genes related to signaling via RAS/MAPK were related to the etiology and clinical findings are prevalent cardiovascular abnormalities, short stature, developmental delay and facial dysmorphism. The degree of occurrence of phenotypic findings may vary with the age of the patient and the types of gene mutations, which delays the diagnosis of the syndrome and prejudice the management of the phenotypic changes and quality of life. This article reports the case of a patient, male, six years old, in a regular monitoring with pediatric cardiologist diagnosed with Noonan syndrome to 1 year and 3 months.

¹ Médico - Residente em Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Graduação em Medicina - Acadêmica do 11º período de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Graduação em Medicina - Acadêmica do 10º período de Medicina do Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Residência em Pediatria (2011-2012) pelo Hospital João Paulo II, Belo Horizonte, MG; Especialista em Pediatria (2014) pela SBP. - Médico Pediatra, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Esther Rache Rodrigues.

Centro Universitário de Belo Horizonte. Rua Tinharé, nº 44, Apto 201 Bairro Anchieta.
Belo Horizonte - MG. Brasil. CEP: 30310-470 E-mail: estherrache@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Noonan (SN) foi descoberta em 1963 pela cardiologista pediátrica Jacqueline Noonan¹⁻⁴. É hereditária, tendo caráter autossômico dominante, com distribuição semelhante em ambos os sexos^{3,5-7}. Apesar da ocorrência herdada, 60% dos casos são esporádicos⁸.

Os genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS* e *SHOC2* foram relacionados com a etiologia da síndrome e são responsáveis pela via de sinalização RAS/MAPK^{2,5,6,9-12}. Existem casos em que a mutação ocorre após a concepção (mutação *de novo*), como será apresentado no relato¹³.

É considerada uma das síndromes mendelianas mais frequentes, sendo também subdiagnosticada em nosso meio^{1,3}. A incidência varia de 1:1000 a 1:2500 nascidos vivos^{1,2,4,5,7,9,10,14,15}. Está intimamente relacionada a graves malformações cardíacas, sendo a segunda causa mais prevalente, ficando somente atrás da trissomia do 21⁶. Correlacionados com a síndrome já foram descritos, *facies* típica, pescoço alado, *pectus carinatum*, baixa estatura, estenose pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, alterações dermatológicas, oftalmológicas e renais, displasia linfática, deficiência dos fatores de coagulação e criptorquidia^{1,4-6,8-10,12-14}.

O presente artigo tem como objetivo oferecer informações sobre a existência da síndrome e suas características fenotípicas, possibilitando assim o diagnóstico precoce e tratamento das complicações.

RELATO DE CASO

Paciente S.S.B.H., sexo masculino, 6 anos de idade, faioderma, concebido por fertilização *in vitro*, pais hígidos. Em acompanhamento regular com cardiologista pediátrico devido à estenose pulmonar diagnosticada na maternidade. Informante relata que durante o pré-natal fez suplementação de polivitamínicos, usou apenas sintomáticos e não ingeriu álcool ou drogas.

Aos seis meses de gestação, a mãe do paciente foi internada em Belo Horizonte, MG, devido ao início do trabalho de parto. Ao completar 34 semanas de gestação, foi realizado parto cesáreo. Ao nascimento, o peso do paciente foi de 2150 g, o comprimento de 42 cm, perímetro cefálico de 32 cm e nota de Apgar 6 e 8.

O recém-nascido evoluiu com dispneia grave, foi transferido para unidade de tratamento intensivo (UTI), recebeu surfactante e foi submetido à fototerapia. Na UTI foi diagnosticado com estenose pulmonar, confirmada por dois ecoDopplercardiogramas. Ficou na unidade neonatal durante oito dias e recebeu alta. Teste de triagem neonatal, teste do reflexo vermelho e teste do coraçãozinho sem alterações.

Nos primeiros meses de vida, o paciente apresentava alterações fenotípicas como ptose palpebral, pés e mãos hiperemiadas e edemaciadas, além de hemangiomas em região frontal e nas bochechas. Além disso, as orelhas eram

de implantação baixa, com o lóbulo espessado, pescoço curto e lábio superior tendendo a ter uma linha de sulco profunda (Figura 1). Crises respiratórias caracterizadas por coriza e dispneia eram frequentes, o que fez com que a mãe percorresse por diversos médicos sem um diagnóstico prévio.



Figura 1. Orelhas de implantação baixa com o lóbulo espessado, pescoço curto e lábio superior tendendo a uma linha de sulco profunda.

Devido à estenose pulmonar, a mãe passou por três cardiologistas sem que a hipótese de síndrome de Noonan (SN) fosse levantada. O mesmo foi feito por um geneticista com 1 ano e 3 meses de nascimento, após encaminhamento feito por uma pediatra devido às alterações fenotípicas. O paciente foi submetido à valvuloplastia para correção da estenose e faz acompanhamento cardiológico de três em três meses.

DISCUSSÃO

A síndrome de Noonan apresenta sobreposições fenotípicas com outras síndromes, como neurofibromatose tipo 1, síndromes de Turner, Leopard, Costello, Legius e cardiofaciocutânea^{1,10,12}. O seu diagnóstico é, portanto, dificultado pela variedade dos achados semiológicos e, por isso, subdiagnosticada¹. As características clínicas agrupadas segundo os critérios de Van der Burgt (Tabela 1) guiam os profissionais para selecionar os pacientes candidatos à realização de testes genéticos para confirmação do diagnóstico^{5,8}.

A anomalia congênita mais comum é o defeito cardíaco^{5,6}. Dessa forma, é preconizado que todos os pacientes devem ser submetidos a uma avaliação cardiológica por um especialista ao momento do diagnóstico, além de realizar uma radiografia de tórax, ECG e ecocardiograma¹⁵. O acompanhamento desses pacientes deve ser individualizado,

Tabela 1. As características clínicas agrupadas segundo os critérios de Van der Burgt.

Características	Critérios	
	Maiores	Menores
Faciais	Típica	Sugestiva
Cardíacas	Estenose valvar pulmonar, miocardiopatia hipertrófica	Outras
Altura	< 3º percentil	< 10º percentil
Torácicas	<i>Pectus carinatum</i> e/ou <i>pectus excavatum</i>	Alargado
História familiar	Parente de 1º grau com diagnóstico de SN	Parente de 1º grau sugestivo de SN
Outros:		
Retardo mental	Todos os três	Qualquer
Criptorquidia		
Displasia linfática		

Diagnóstico de SN:

Face típica + um outro critério maior ou dois menores.

Face sugestiva + dois outros critérios maiores ou três menores.

SN=síndrome de Noonan. Adaptado de Malaquias et al.¹.

de acordo com os distúrbios específicos presentes. Pacientes sem cardiopatia em sua avaliação inicial devem ser reavaliados a cada 5 anos¹⁵.

Cada uma dessas anomalias cardiovasculares está relacionada com um determinado tipo de mutação gênica, sendo a mutação no gene PTPN11 a responsável pela estenose pulmonar valvar com folhetos displásicos, deformidade mais prevalente na síndrome de Noonan^{5,11}.

Esse distúrbio é o achado semiológico mais comum, tendo forte relação com os desfechos de morte. As possíveis intervenções cirúrgicas são valvuloplastia pulmonar por balão percutânea (PBPV), adesivo transanular (TAP), valvotomia pulmonar (PV) e substituição da valva pulmonar (PVR), que são indicadas pelo especialista de acordo com o grau de acometimento da valva⁶.

Além dessa anomalia, o paciente com síndrome de Noonan também pode apresentar outros defeitos cardíacos como cardiomiopatia hipertrófica. O tratamento inicial dessa anomalia é o uso de betabloqueadores ou amiodarona nos casos de arritmia⁸. Em casos de insuficiência cardíaca congestiva importante ou hipotensão sistêmica induzida pelo exercício pode-se incluir no tratamento a miectomia e a ablação septal⁶.

A deformidade torácica e a baixa estatura são estatisticamente significantes nesses pacientes (58% e 76% respectivamente)⁵. As crianças portadoras da síndrome são frequentemente encaminhadas aos endocrinologistas por causa da baixa estatura e atraso na puberdade. Portanto, a síndrome de Noonan é importante no diagnóstico diferencial de baixa estatura e tem implicações importantes na hormonioterapia⁹. Durante a infância, observa-se crescimento paralelo à curva de referência (Gráfico 1) com escore de desvio padrão de altura média de -3, observando-se atraso de um a dois anos na idade óssea¹.

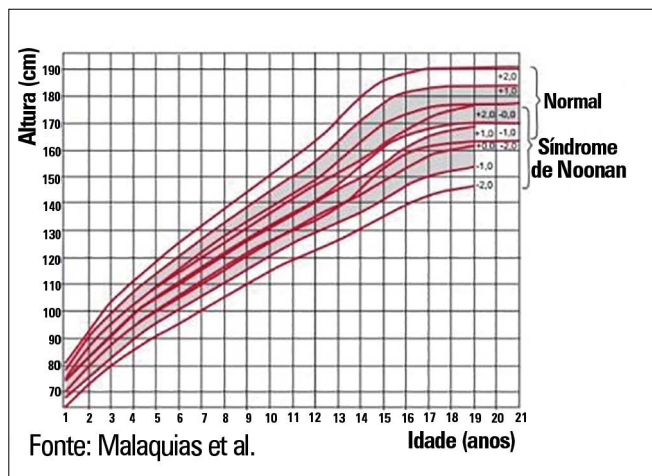


Gráfico 1. Gráfico de crescimento da altura por idade para crianças normais e para crianças com síndrome de Noonan.

Com o avançar da idade, as características fenotípicas vão mudando. No recém-nascido o que chama a atenção é a macrocefalia, fronte larga e alta, hipertelorismo, proeminência ocular, palato alto, dobras epicânticas e ptose palpebral. As orelhas têm implantação baixa, com rotação posterior, formato oval e lóbulo espessado. O lábio superior tende a ter uma linha de sulco profunda e geralmente, o pescoço é curto, com excesso de pele, possui nariz curto e cabelos de baixa implantação. Na infância e adolescência as características fenotípicas são mais atenuadas¹⁵.

A variedade dos achados fenotípicos, a atenuação dos mesmos com a idade e a sobreposição fenotípica são elementos que dificultam o diagnóstico da síndrome de Noonan. No entanto, é imprescindível realizar o diagnóstico, pois o prognóstico e manejo dos casos são diferentes e influenciam na qualidade de vida e sobrevida do paciente¹¹.

CONCLUSÃO

A síndrome de Noonan é uma doença geneticamente heterogênea, caracterizada por cardiopatias congênitas, alterações faciais distintas, baixa estatura e outras manifestações. Destacamos a necessidade de obtenção de um diagnóstico precoce e correto, visando à melhoria da qualidade de vida dos portadores da síndrome. Recebendo o tratamento adequado dos distúrbios identificados e tendo um acompanhamento multidisciplinar, a maioria das crianças pode ter uma vida sem grandes limitações.

REFERÊNCIAS

- Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB, Jorge AAL. Síndrome de Noonan: do fenótipo à terapêutica com hormônio de crescimento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(5):800-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000500012>
- Mota ER, Bertola DR, Kim CA, Teixeira MCTV. Alterações comportamentais na Síndrome de Noonan: dados preliminares brasileiros. Rev Lat Psic. 2010;42(1):87-95.

3. Retana Gamboa V, Segura Agüero L. Síndrome de Noonan. *Med Leg (Costa Rica)*. 2014;31(1):129-33.
4. Pons Castro L, Méndez Sánchez TJ, Naranjo RM, Arias Díaz A, Soto García M, Silveira Simón M. Síndrome de Noonan: Presentación de dos casos. *Rev Cubana Oftalmol*. 2009;22(1).
5. Papadopoulou A, Issakidis M, Gole E, Kosma K, Fryssira H, Fretzayas A, et al. Phenotypic spectrum of 80 Greek patients referred as Noonan syndrome and PTPN11 mutation analysis: the value of initial clinical assessment. *Eur J Pediatr*. 2012;171(1):51-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1487-5>
6. Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99(7):629-34. PMID: 24534818 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-305047>
7. Ferreira LV, Souza SAL, Montenegro LR, Arnhold IJP, Pasqualine T, Heinrich JJ, et al. Variabilidade do fenótipo de pacientes com síndrome de Noonan com e sem mutações no gene PTPN11. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(3):450-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000300014>
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(2):128-32. PMID: 16990350 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.104547>
9. Brasil AS, Malaquias AC, Wanderley LT, Kim CA, Krieger JE, Jorge AA, et al. Co-occurring PTPN11 and SOS1 gene mutations in Noonan syndrome: does this predict a more severe phenotype? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(8):717-22.
10. Marin Lda R, da Silva FT, de Sá LC, Brasil AS, Pereira A, Furquim IM, et al. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2012;33(1):1-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13816810.2011.593606>
11. Lee BH, Kim JM, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. *J Pediatr*. 2011;159(6):1029-35. PMID: 21784453 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.05.024>
12. Kondo RN, Martins LM, Lopes VC, Bittar RA, Araújo FM. Do you know this syndrome? Noonan syndrome. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):664-6. PMID: 24068150 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131934>
13. Cammarata-Scalisi F, Neri G, Pomponi MG, Mancano G, Da Silva G, Aven-daño A, et al. Clinical and molecular study of the Noonan syndrome. *Invest Clin*. 2012;53(4):395-401.
14. Hernández MR, Rodríguez EDR, Silva RES. Síndrome de Noonan: Presentación de un caso. *Medisur*. 2015;13(2):316-20.
15. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Clinical features, diagnosis and management guidelines for those affected by Noonan syndrome. A Parent's Guide to Noonan syndrome. The Noonan Syndrome Support Group [acesso 2017 Fev 23]. Disponível em: http://www.wessland.com/2012-01-02_ParentsGuideToNS.pdf