

Síndrome de Noonan

Noonan Syndrome

DOI:10.34119/bjhrv5n5-052

Recebimento dos originais: 08/08/2022

Aceitação para publicação: 09/09/2022

Giovanna Machado Prudente

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida

Endereço: Avenida São João, 145, Setor Alto da Glória, Goiânia - GO, CEP: 74815-700

E-mail: gii.prudente@hotmail.com

Heloisa Ganassini Quintanilha

Médica pela instituição Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida

Instituição: Instituto de Neurologia de Goiânia em Goiânia (ING)

Endereço: Rua Montes Claros, 149, Apto. 1706, B, setor Parque Amazônia, Goiânia – GO,
CEP: 74840090

E-mail: heloisagquintanilha@gmail.com

Isabella Guerra Araújo

Médica Generalista pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos
(IMEPAC)

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

Endereço: Rua das Azaleias, 125, Condomínio Horizontal Paraíso, Itumbiara - GO,
CEP: 75524-774

E-mail: isabellaguerraaraujo@gmail.com

Joyce Karolyny Lopes de Souza

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV)

Endereço: Rua U-004, Quadra 1, Lote 6, Residencial Bougainville, Rio Verde – GO,
CEP: 75909-310

E-mail: joycekarolyny02@gmail.com

Júlia de Lima Arantes Machado

Graduando em Medicina pela Universidade Anhembi Morumbi

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Rua Dom Roberto Pinarello de Almeida, 255, Villa Del Piazza, Jundiaí - SP,
CEP: 13207-655

E-mail: julia_machado_arantes@hotmail.com

Mônica Piacentini Luizon

Graduanda em Medicina pela São Leopoldo Mandic Campinas (SLMANDIC)
Instituição: São Leopoldo Mandic Campinas (SLMANDIC)
Endereço: Rua Ciro Lagazzi, 01, Condomínio Jardim Chácara Araruna, Jardim Cândida,
Araras - SP, CEP: 13603-027
E-mail: monical_38@hotmail.com

Murielly Cândida Bertolassi

Médica Generalista pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Ambulatório 24 horas Guapó - GO
Endereço: Rua Waldemar Gonzaga de Menezes, QD34 LT01A , Guapó - GO
CEP 75350-000
E-mail: mumu_cb@hotmail.com

Nágella Junqueira Moraes Vilela

Instituição: Faculdade de ciências biomédicas de Cacoal (FACIMED)
Endereço: Avenida Cuiaba, 2688, Primavera II, Primavera do Leste - MG,
CEP: 78850-000
E-mail: nagella_phs@hotmail.com

Natália Queiroz Souza dos Santos

Médica Generalista pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)
Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)
Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128
E-mail: nataliaqssantos@gmail.com

Nathália Barbetta Domaszak

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV)
Endereço: Rua U-004, Quadra 1, Lote 6, Residencial Bougainville, Rio Verde - GO,
CEP: 75909-310
E-mail: nathaliabarbetta@outlook.com

Ariane Rocha Ribeiro

Acadêmica de Medicina pela São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)
Instituição: São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)
Endereço: Rua Engenheiro Augusto Figueiredo, 357, Swift Campinas - SP,
CEP: 13045603
E-mail: arianeribeiro07@outlook.com

Ângela Gonçalves Batista Carlos

Graduanda em Medicina pela Universidade Estácio de Sá (UNESA) - Campus Presidente Vargas

Instituição: Universidade Estácio de Sá (UNESA) - Campus Presidente Vargas

Endereço: Rua C-235, número 999, Ed. Lessença Suíça, Setor Bueno, Goiânia - GO,
CEP: 74280-130

E-mail: angela10estacio@gmail.com

Arthur Fidelis de Sousa

Graduando em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO, CEP: 75083-515

E-mail: arthurfidelis12@gmail.com

Victória Santos Marques Pereira

Graduada em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária, s/n, Cidade Universitária, Anápolis - GO, CEP: 75083-515

E-mail: victoriasantosba@gmail.com

Breno Castro Neves

Médico pela Instituição Itpac

Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - Vicente Pires

Endereço: Rua 12 chácara, 135, 1, Lote 7, Vicente Pires, Distrito Federal, CEP: 72007-480

E-mail: brenonevescastro@gmail.com

Bruna Hirota Alves de Almeida Penna

Instituição: Unidade de Pronto Atendimento (UPA) - Trindade

Endereço: Avenida T-37, 2300, Quadra 104-a, Edifício DNA, Setor Bueno, Goiânia - GO,
CEP: 74230-022

E-mail: brunahirota0@gmail.com

Bárbara Helena dos Santos Neves

Acadêmica de medicina pelo Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Endereço: Rua Conselheiro Dr. Enio Vieira, 215, Consil, Cuiabá - MT, CEP: 78048-415

E-mail: nevesbh05@gmail.com

Byanca Milograna Soares

Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida
Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida
Endereço: Rua das Hortênsias, Quadra 17, Lote 7, Jardins Milão, Goiânia - GO,
CEP: 74885-735
E-mail: byancamilograna@gmail.com

Lucas Quintino Silva de Andrade

Graduando em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)
Endereço: Qi 02, Lt 1420/1520, S/N, Setor Industrial, Gama - DF, CEP: 72445-020
E-mail: lucasquintino.sa@gmail.com

Vinícius Moreira de Queiroga

Médico pelo Centro Universitário de Brasília (CEUB)
Instituição: Centro Universitário de Brasília (CEUB)
Endereço: SMPW, Quadra 14, Conjunto 02, Lote 05, Casa D, Brasília - DF, CEP: 71741-402
E-mail: vmqueiroga18@gmail.com

Heloisa Brito Silveira

Discente pela Universidade de Anápolis (UNIEVANGÉLICA)
Instituição: Universidade de Anápolis (UNIEVANGÉLICA)
Endereço: Alameda das Caraíbas, Qd 20, Lt 6A, Residencial Aldeia do Vale, Goiânia - Goiás
CEP: 74680-110
E-mail: heloisabritosil@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Noonan (SN) é uma doença de herança autossômica dominante, com incidência estimada de 1/1000 até 1/2500 nascidos vivos. A síndrome é frequentemente associada a defeitos cardíacos e uma grande variabilidade fenotípica. **Apresentação do caso:** Paciente do sexo masculino, 3 anos de idade e diagnóstico prévio de Comunicação Interatrial, corrigida cirurgicamente. No primeiro ano de vida, foram notadas alterações fenotípicas, como ptose palpebral, orelhas de implantação baixa, face triangular, tórax em escudo, pescoço curto e diagnóstico de sinusite crônica. **Discussão:** A anomalia congênita mais comum da SN é a estenose valvar pulmonar (54% dos casos) bastante relacionada à morbidade e à mortalidade da doença. As características fenotípicas podem incluir hipertelorismo, ptose palpebral, pescoço alado, baixa estatura, entre outros. A doença possui uma ampla variabilidade clínica e tem como diagnóstico diferencial a Síndrome de Costello e a Síndrome de Turner. O diagnóstico é realizado por meio de uma avaliação clínico-genética. **Conclusão:** O presente relato ressalta a importância do conhecimento em relação a SN para que sejam realizadas histórias clínicas completas e exames físicos minuciosos diante da suspeita clínica para fins de diagnóstico precoce, acompanhamento multidisciplinar e melhora do prognóstico.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan, estenose valvar pulmonar, pescoço alado, baixa estatura.

ABSTRACT

Introduction: Noonan Syndrome (NS) is an autosomal dominant disease, with an estimated incidence of 1/1000 to 1/2500 live births. The syndrome is often associated with heart defects and a large phenotypic variability. **Case presentation:** A.A.A., male, 3 years old and previous diagnosis of surgically corrected ASD (interatrial communication). In the first year of life, phenotypic changes were noted, such as eyelid ptosis, low-set ears, triangular face, shield-shaped chest, short neck and diagnosis of chronic sinusitis. **Discussion:** The most common congenital anomaly of NS is pulmonary valve stenosis (54% of cases), which is closely related to disease morbidity and mortality. Phenotypic characteristics may include hypertelorism, eyelid ptosis, webbed neck, short stature, among others. The disease has a wide clinical variability and the differential diagnosis is Costello Syndrome and Turner Syndrome. The diagnosis is made through a clinical-genetic assessment. **Conclusion:** This article emphasizes the importance of knowledge regarding NS so that complete clinical histories and detailed physical examinations are carried out in the face of clinical suspicion for the purpose of early diagnosis, multidisciplinary follow-up and improved prognosis.

Keywords: Noonan syndrome, pulmonary valve stenosis, webbed neck, short stature.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma doença genética que acomete vários sistemas levando a desordens do desenvolvimento físico e intelectual, possui padrão de herança autossômica dominante na maioria dos casos. Diversos genes foram identificados como causadores da SN: PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 e MEK1 (ZARAMELLA, 2021).

Representa uma síndrome relativamente frequente, com incidência de 1:1000 a 1:2500 nascidos vivos e que não possui preferência por acometimento de gênero ou etnia (DIAMANTINO, 2021).

A tríade fenotípica clássica desta patologia é representada por anomalias craniofaciais com dismorfismos faciais, cardiopatia congênita e baixa estatura (GARCIA et al., 2022). Dentre outras características clínicas importantes podemos destacar: pescoço curto e alado, orelhas com implantação baixa, hipertelorismo, pectus carinatum superior e pectus excavatum inferior. Além de grau variável de deficiência intelectual, perda auditiva, criptorquidia (no sexo masculino) e alteração na coagulação (SANTANA, 2020).

O exame físico e neurológico completo é essencial para definição diagnóstica, podendo ser acompanhado de testes genéticos moleculares para detecção das mutações e exclusão de outras etiologias (SANTANA, 2020; ZARAMELLA, 2021).

O presente estudo tem como objetivo descrever um caso de Síndrome de Noonan, destacando sua epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico e tratamento.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente A.A.A, sexo masculino, 3 anos de idade, nascido de parto normal pré termo tardio 36s, sem intercorrências pré natais, país hígidos. Nos primeiros dias de nascimento, iniciou com dispneia importante e necessitou de suporte intensivo devido a doença da membrana hialina. Na UTI, foi realizado ecodoppler cardíaco com diagnóstico de CIA (comunicação interatrial), que foi corrigida cirurgicamente.

Com 1 ano, foi notado no seguimento de puericultura alterações fenotípicas, como ptose palpebral, orelhas de implantação baixa, face triangular, tórax em escudo, pescoço curto, além do diagnóstico de sinusite crônica com episódios frequentes de coriza e dispneia.

Paciente foi encaminhado ao geneticista. E, devido a essas características, foi diagnosticado com Síndrome de Noonan através do genótipo.

3 DISCUSSÃO

A Síndrome de Noonan tem herança autossômica dominante, distribuição semelhante entre os sexos e fenótipo bastante variável (Malaquias et al., 2008) . Trata-se de uma patologia clinicamente heterogênea, estabelecida por baixa estatura, hipertelorismo, leve deficiência intelectual, dismorfismo facial e um extenso espectro de defeitos cardíacos congênitos. A característica fenotípica principal dessa síndrome é a presença do pescoço alado (Diamantino, 2021). Com o avançar da idade algumas características são modificadas, portanto, na infância e na adolescência, as características fenotípicas são mais atenuadas (Rodrigues et al., 2017).

No momento, o diagnóstico é clínico-genético (Dias et al., 2004) feito através de um sistema simples e eficiente criado por van der Burgt e cols. em 1994 baseado na pontuação de critérios maiores e menores que considera a variabilidade clínica presente na Síndrome de Noonan (Malaquias et al., 2008).

Quando há suspeita clínica de Síndrome de Noonan, existe também a possibilidade de diagnóstico molecular, para confirmação (Diamantino, 2021). Cerca de quatorze genes (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, HRAS, MAP2K1, MAP2K2, CBL, RIT1, RASA2 and A2ML1) já foram relacionados com essa síndrome. Estudos sugerem que o gene PTPN11, responsável pela codificação da proteína SHP2, aparece em 50% dos casos de SN (Santana et al., 2020).

Os testes moleculares são importantes para o diagnóstico diferencial da Síndrome de Noonan de outras síndromes como a síndrome de Costello e a síndrome de Turner (Santana et al., 2020). Adicionalmente, o diagnóstico molecular contribui para um aconselhamento genético mais apropriado, além de fornecer informações sobre risco de recorrência

(Diamantino, 2021). Portanto, apesar de ser uma síndrome de difícil diagnóstico devido sua variabilidade clínica (Malaquias et al., 2008), é fundamental fazer a sua investigação adequadamente, pois o prognóstico e o manejo dos casos são distintos e influenciam na qualidade de vida e na sobrevida do paciente (Rodrigues et al., 2017)

Como mencionado anteriormente, trata-se de uma síndrome com uma ampla variabilidade de manifestações clínicas, dentre elas: baixa estatura, alterações ósseas, má-oclusão dentária, implantação baixa das orelhas, base nasal larga, *pterygium colli* (pescoço alado), estenose valvular pulmonar, displasia linfática, retardo mental, pescoço curto, hepatoesplenomegalia, problemas de audição, coagulograma alterado, criptorquidismo, alterações dermatológicas, anormalidades renais e cardíacas (Dias et al., 2004).

A anomalia congênita mais comum é o defeito cardíaco (Rodrigues et al., 2017). A estenose valvar pulmonar é a lesão cardíaca mais comum na SN, estando presente em 54% dos pacientes, seguido por miocardiopatia hipertrófica e defeitos do septo atrial, ambos presentes em 18% dos pacientes (Malaquias et al., 2008). Como a maior causa de morbimortalidade desta doença é provocada pela alteração cardíaca, a maior preocupação deve estar relacionada aos aspectos cardiológicos (Dias et al., 2004). Assim, recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos à avaliação cardiológica por especialista no momento do diagnóstico, além da realização de radiografia de tórax, ECG e ecocardiograma (Rodrigues et al., 2017).

Outra manifestação clínica extremamente recorrente é a baixa estatura, extremamente focada no início da puberdade. A baixa estatura é mais expressiva em mulheres, do que em pacientes do sexo masculino (Diamantino, 2021). As crianças com essa síndrome são frequentemente encaminhadas a endocrinologistas devido à baixa estatura e puberdade tardia (Rodrigues et al., 2017). O tratamento a curto prazo com GH recombinante humano (hrGH) é capaz de aumentar parcialmente a velocidade de crescimento, contudo, a decisão de tratar com hrGH deve ser individualizado, uma vez que os pacientes positivos para mutação no gene do PTPN11 são parcialmente resistentes ao GH e deveriam ser tratados com doses mais altas de hrGH (Malaquias et al., 2008)

Portanto, observa-se a necessidade da atenção de diferentes clínicas, tais como, cardiologia, oftalmologia, pediatria, hematologia e genética perante o diagnóstico de síndrome de Noonan (Dias et al., 2004).

4 CONCLUSÃO

A Síndrome de Noonan com incidência estimada de 1/1000 e 1/2500 nascidos vivos (MENDEZ, 1985; NORA et al. 1974), frequentemente subdiagnosticada, mesmo sendo a

segunda síndrome com maior associação com malformações cardíacas (CARDOSO, 1983) mostra a importância de uma investigação diagnóstica bem feita.

Sendo a avaliação clínica um dos pilares para o diagnóstico, é necessária uma história clínica completa e um exame físico minucioso, visto que manifestações como baixa estatura, que afeta cerca de 70% a 83% dos pacientes (NOONAN, 2006; FERREIRA et al, 2008), e/ou distúrbio de crescimento juntamente com alterações fenotípicas diversas podem ser de extrema importância no início da investigação dessa síndrome.

Diante de um diagnóstico precoce, as intervenções para melhora da qualidade de vida do paciente ficam mais efetivas, principalmente diante das alterações cardiológicas que acometem 62% a 90% dos pacientes (FERREIRA et al, 2008), as quais trazem maior preocupação quanto a morbidade e a mortalidade ligada a essa síndrome. Portanto, o presente artigo ressalta a relevância do conhecimento a respeito dessa síndrome e da abordagem precoce para a melhora do prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

Cardoso CR. Malformações cardíacas e síndromes genéticas. **Arq Bras Cardiol.** 1983;41(3):167-70.

DIAMANTINO, I. N. **Síndrome de Noonan 1: um relato de caso.** Monografia (Licenciatura em Biologia). Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2021.

Ferreira Iv, souza sc, Montenegro lr, Malaquias Ac, Arnhold iJ, Mendonca BB, et al. Analysis of PtPn11 gene in idiopathic short stature children and noonan syndrome patients. **clin endocrinol (oxf).** 2008.

GARCÍA, A. I. C. et al. Síndrome de Noonan. **Rev. Sanitaria de Investigación,** v. 3, n. 1, 2022.

Mendez HM, opitz JM. noonan syndrome: a review. **Am J Med genet.** 1985;21:493-506.

Noonan JA. noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. **rev endocr Metab disord.** 2006;7:251-5.

Nora JJ, nora AH, sinha AK, spangler rd, lubs HA. the ullrich-noonan syndrome (turner phenotype). **Am J dis child.** 1974;127:48-55.

SANTANA, I. M. P. Intervenção fisioterapêutica na Síndrome de Noonan: relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review,** Curitiba, v. 3, n.6, p.19112-19122, 2020.

ZARAMELLA, B. P. Relato de Caso: Síndrome de Noonan. **Brazilian Journal of Health Review,** Curitiba, v. 4, n.5, p. 21909-21916, 2021.

Artigo 1 - (Dias et al., 2004)

<https://www.scielo.br/j/abo/a/gWSCXkQmPxy5tB6HTH5FvWh/?lang=pt>

A2 (Malaquias et al., 2008)

<https://www.scielo.br/j/abem/a/ChwjWFgwKQyXmY6fwbmcpVd/?format=pdf&lang=pt>

A3 (Santana et al., 2020)

<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/21937/17507>

A4 (Diamantino, 2021)

[https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2672/1/TCC - Ivana - versão final.pdf](https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/2672/1/TCC%20-%20Ivana%20-%20vers%C3%A3o%20final.pdf)

A5 (Rodrigues et al., 2017)

https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/es_v7n1a05.pdf