

Diagnóstico pré-natal de síndrome de Noonan: relato de caso

Prenatal diagnosis Noonan syndrome: a case report

DOI:10.34119/bjhrv5n5-158

Recebimento dos originais: 23/08/2022

Aceitação para publicação: 23/09/2022

Andrés Felipe Mercado González

Especialista em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: drandresmercado@gmail.com

María Antonella Rubio Zambrano

Graduado em Medicina

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: marubioz78@est.ucacue.edu.ec

Christel Alexandra Garcia Herrera

Graduado em Medicina

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: cagarciah77@est.ucacue.edu.ec

Marcelo Ronaldo Robles Zeas

Graduado em Medicina

Instituição: Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Endereço: Av. de las Américas y Calle Humboldt

E-mail: mrroblesz84@est.ucacue.edu.ec

RESUMO

A síndrome de Noonan caracteriza-se por se manifestar como uma doença do tipo genético na qual será apresentada uma tríade composta por cardiopatia congênita, baixa estatura e diferentes características faciais. Sua incidência em todo o mundo é de 1 caso em 1.000 a 2.500 recém-nascidos. Os sinais que ocorrem no pré-natal geralmente são inespecíficos e podem incluir aumento da translucência nucal, higroma cístico e ascite. Quando houver suspeita, uma ultrassonografia pré-natal deve ser realizada nas semanas 12, 14 e 20 de gestação. No entanto, o diagnóstico pré-natal principalmente na síndrome de Noonan é feito através de vilosidades coriônicas ou líquido amniótico, quando há maior suspeita clínica, deve-se realizar estudo molecular. O presente caso é de uma paciente de 19 anos, primeira gestação, com histórico de hipotireoidismo e diabetes gestacional em tratamento. Ela vai ao centro de saúde para controle devido a uma gravidez de 36 semanas pela data da última menstruação, onde foi realizada uma ultrassonografia, que está dentro dos parâmetros normais, uma cesariana é realizada na semana 38 devido ao histórico patológico, onde recém-nascido com fácies é evidenciado sugestivo de síndrome de Noonan, que no pré e pós-natal não foi adequadamente diagnosticada, por ser um caso muito raro e complicado, apresentou um diagnóstico clínico difícil. Diagnosticar uma Síndrome de Noonan no pré-natal é útil no momento do parto, pois melhora a sobrevida do

recém-nascido e ajuda a agir de forma interdisciplinar, devido às complicações que a própria síndrome acarreta. O diagnóstico pré-natal na Síndrome de Noonan é complicado devido à sua baixa prevalência, além das características ultrassonográficas indeterminadas que existem.

Palavras-chave: anomalias congênitas, cardiopatias congênitas, diagnóstico pré-natal, Síndrome de Noonan.

ABSTRACT

Noonan syndrome is characterized by manifesting itself as a genetic type disease in which a triad will be presented that is made up of congenital heart disease, short stature and different facial characteristics. Its incidence worldwide is 1 case in 1,000 to 2,500 newborns. The signs that occur prenatally are usually nonspecific, and may include increased nuchal translucency, cystic hygroma, and ascites. When suspected, a prenatal ultrasound should be performed at weeks 12, 14 and 20 of gestation. However, prenatal diagnosis mainly in Noonan syndrome is made through chorionic villi or amniotic fluid, when there is greater clinical suspicion, a molecular study should be performed. The present case is of a 19-year-old patient who is in her first pregnancy, with a history of hypothyroidism and gestational diabetes under treatment. She goes to the health center for control due to a pregnancy of 36 weeks by date of last menstruation, where an ultrasound was performed, which is within normal parameters, a caesarean section is performed at week 38 due to pathological history, where newborn with facies is evidenced suggestive of Noonan syndrome, which prenatally and postnatally was not adequately diagnosed, as it is a very rare and complicated case, it presented a difficult clinical diagnosis. Diagnosing a Noonan Syndrome prenatally is helpful at the time of delivery, since it improves the survival of the newborn and helps to act in an interdisciplinary manner, due to the complications that the syndrome itself entails. Prenatal diagnosis in Noonan Syndrome is complicated due to its low prevalence, in addition to the indeterminate ultrasound characteristics that exist.

Keywords: congenital anomalies, congenital heart disease, prenatal diagnosis, Noonan Syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Noonan se caracteriza por se manifestar como uma doença genética, na qual será apresentada uma tríade composta por: cardiopatia congênita, baixa estatura nos pacientes e principalmente características faciais diferentes. Esta síndrome não é bem conhecida, pois de acordo com suas manifestações clínicas foi confundida com a síndrome de Turner, porque as manifestações na herança cromossômica que ocorrem na síndrome de Turner são semelhantes, é por esse motivo que os pacientes com síndrome de Noonan devem receber uma avaliação oportuna e diagnóstico específico, pois é de extrema importância poder prestar um bom atendimento e evitar as comorbidades que podem estar associadas a ele (Carcavilla et al., 2020).

Sua incidência em todo o mundo é de 1 caso em 1.000 a 2.500 recém-nascidos. No nível da América Latina, no Peru, a síndrome de Noonan faz parte da lista de "doenças raras ou órfãs"

segundo o Ministério da Saúde, mas também não foram relatados muitos casos, variando de 0,91% dos distúrbios diagnosticados. Em nosso país, Equador, essas estatísticas são desconhecidas, embora casos tenham sido relatados em 2001 e outro caso em 2011 (Moreno-Loaiza et al., 2020; Villaroel-Vargas et al., 2020).

Existem várias características típicas da SN que podem nos levar a um diagnóstico clínico favorável para esta patologia, no entanto, deve-se notar que a etiologia genética nos pacientes é desconhecida em um percentual de 20-30%. Essa doença apresenta uma série de características clínicas e alterações no fenótipo que são identificadas com a idade biológica do paciente, porém, há grande dificuldade de diagnóstico (Dias et al., 2018).

Uma característica frequente no período pré-natal é o aumento da translucência nucal, embora seja um traço relacionado a outras síndromes, inclusive a síndrome de Down, portanto, a suspeita na presença dessa síndrome deve ser alta, pois nos exames o cariótipo não apresenta anormalidade, apresenta-se normalmente, eliminando assim um índice de suspeição para trissomias, mas para determinar o diagnóstico de síndrome de Noonan, é previsto em fetos que apresentam aumento da translucência nucal, polidrâmnio e malformações cardíacas com cariótipo normal (Sánchez Andrés et al., 2011).

2 DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL

É muito importante ser muito claro sobre o diagnóstico pré-natal da síndrome de Noonan, uma vez que é possível em amostras de vilosidades coriônicas ou em líquido amniótico. Identifica-se que os sinais pré-natais da SN são inespecíficos: translucência nucal aumentada, higroma cístico ou ascite, isso apresenta um risco, pois pode levar a natimorto, polidrâmnio, cardiomiopatia e cardiopatia congênita (Cammarata-Scalisi et al., 2012).

De acordo com pesquisas realizadas, fica evidente que quando há ausência do cariótipo, indica que a síndrome de Noonan deve ser considerada no diagnóstico diferencial devido ao aumento da translucência nucal, isso ocorre principalmente quando está relacionada a problemas cardíacos, polidrâmnio e derrames múltiplos (Disarz et al., 2018).

Foi demonstrado que os achados ultrassonográficos na síndrome de Noonan às vezes mostram uma dobra cutânea acentuada ou um músculo trapézio proeminente, a ultrassonografia não tem alta especificidade durante o diagnóstico da síndrome de Noonan (Disarz et al., 2018).

As crianças apresentam hipocrescimento pós-natal simétrico, comprimento e peso serão apresentados de forma adequada para sua idade, em certas exceções há um aumento de peso ao nascer que é explicado pela presença de linfedema periférico, em casos repetidos apresentaram-

se mais na prematuridade e com pequeno tamanho para a idade gestacional ao nascer (Curso & Seep, 2020).

É importante realizar um exame físico correto para o diagnóstico da síndrome de Noonan, pois as características clínicas eram anteriormente confundidas com os sinais clínicos que ocorrem na síndrome de Turner, devido a esta síndrome de Noonan ser conhecida como pseudo síndrome. com esta síndrome são o aspecto fácil (o tipo de doença cardíaca que pode ocorrer e a constituição cromossômica), é por esta razão que a causa genética associada à síndrome de Noonan é refutada de acordo com as mutações no gene PTPN11, embora de acordo com novas estudos, investigações têm sido realizadas em relação à síndrome de Leopard, síndrome cardiofaciocutânea e síndrome neurofibromatosa de Noonan, que é gerada por sobreposição genética em um dos alelos que estão associados (Silvia et al., 2015).

Os principais sintomas que ocorrem na síndrome de Noonan são olhos arregalados e pálpebras caídas, nariz oblíquo com construção larga, na parte dos lábios tem um sulco acentuado e um pico largo no lábio superior, com a idade se destaca além do sulco que liga o nariz com a boca, além disso também pode apresentar uma deformação dos dentes, com complicação no palato aparecendo mais côncava, com a mandíbula menor, a cabeça pode ficar mais proeminente com a característica do linha do cabelo cai posteriormente, também pode apresentar dobras anormais da mão e dos pés, por outro lado a pele dependendo da idade pode ser mais transparente e mais fina (Nájera et al., 2021).

Tanto os testes genéticos como os sinais clínicos favorecem o diagnóstico desta síndrome, entre os critérios para poder diagnosticar encontramos: baixa estatura, dismorfologia facial típica que será mais evidente em bebês e crianças e não regularmente em adultos, patologias cardíacas como estenose pulmonar valvar, cardiomiopatia hipertrófica, parede torácica que se apresenta como sinal oco, testículos que não descem conhecido como criptorquidia, deficiência intelectual leve, deficiências no sistema linfático (Curso & Seep, 2020).

Dentro dos exames complementares a serem realizados para poder ver a gravidade da mesma doença, destacam-se principalmente o exame físico e neurológico, serão utilizadas tabelas SN para poder avaliar o crescimento dos pacientes, ecocardiografia e eletrocardiografia, a será avaliada a parte visual, auditiva dos pacientes, hemogramas e exames de urologia também serão realizados (Pineda & Rivera, 2018).

Atualmente, o uso do hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) está aprovado para crianças com baixa estatura com presença da síndrome de Noonan, mas não há ensaio clínico que demonstre que há melhora em adultos.

É necessário individualizar o tratamento de cada paciente para uma melhora posterior, nesta explicação clínica o tamanho do paciente, idade, patologias cardíacas associadas, nutrição adequada antes de realizar o tratamento, estudar o eixo e genótipo do paciente caso existam. dados de deficiência hormonal (Carcavilla et al., 2020).

3 RELATO DE CASO

O presente caso é de uma paciente do sexo feminino de 19 anos que está em sua primeira gravidez, vai a um centro de saúde para controle devido a uma gravidez de 36 semanas pela data da última menstruação, onde é realizada uma ultrassonografia que está dentro dos parâmetros normais, Como história, apresenta hipotireoidismo diagnosticado na 20ª semana de gestação em tratamento com levotiroxina 50µg, e diabetes gestacional diagnosticada na 16ª semana de gestação tratada com hipoglicemiantes orais juntamente com medicação à base de ferro mais ácido fólico durante toda a gestação, também refere dentro de seus hábitos ser um bebedor social A cesariana é realizada na 38ª semana devido ao histórico, onde um recém-nascido de 38,1 semanas é recebido por Capurro, fácies sugestiva de síndrome de Noonan, que não foi adequadamente diagnosticada no pré e pós-natal, pois apresentou um diagnóstico clínico difícil devido à sendo um caso muito raro e complicado de diagnosticar no pré-natal.

Ao exame físico, o recém-nascido pesava 3.780g, tinha 46cm de comprimento, perímetro cefálico de 36,5cm, perímetro torácico de 35,5cm, perímetro abdominal de 34cm e perímetro braquial de 13,5cm; o recém-nascido apresenta APGAR de 6 ao minuto e 8 aos 5 minutos e um bezerro de 38,1 semanas de gestação. Seus sinais vitais são: frequência cardíaca 140 bpm, frequência respiratória 62 bpm, temperatura 36,1°C, SAT O: 88%, FiO2: 21%, então SAT O2: 94% após administração de 4 litros de oxigênio de fluxo livre.

Ao exame físico apresentava pele ictérica (Krammer III) e hipertelorismo, na cabeça apresentava hematoma parieto-occipital, testa larga e pronunciado, exoftalmia bilateral, no nariz apresentava septo nasal e pescoço largo em forma de pirâmide, orelhas ovais invertidas com implantação baixa, na boca apresenta deformidade malar bilateral, micrognatia, lábios grossos e filtro profundo; Ao nível do tórax, apresenta uma proeminência na parte superior e uma depressão na parte inferior com mamilos de implantação baixa e separados.

Ao nível do abdômen apresentava hérnia abdominal, nos membros superiores apresentava cúbito valgo bilateral e ombros arredondados, nos membros inferiores apresentava dificuldade em andar. (FIGURA 1).

Figura 1: Imagem clínica do paciente mostrando pálpebras caídas, hipertelorismo e bicos longos no lábio superior



Realiza-se ecocardiograma, evidenciando a nível cardiovascular defeito do septo interventricular subpulmonar residual e hipertrofia do ventrículo esquerdo e do septo, cardiomiopatia hipertrófica subaórtica, estenose da aorta e da artéria pulmonar e insuficiência mitral, um ultrassom é realizado na semana 30 para avaliar o espessamento do pescoço do feto, a medida do espessamento nucal nos ajuda a identificar a síndrome de Noonan. (FIGURA 2).

Figura 2: Ultrassom. Imagem de ultrassom onde é realizada uma translucência nucal para descartar o S.N.



4 DISCUSSÃO

O diagnóstico pré-natal da síndrome de Noonan é feito por biópsia de vilosidades coriônicas ou líquido amniótico. Identifica-se que os sinais pré-natais da SN são inespecíficos: translucência nucal aumentada, higroma cístico ou ascite que podem levar a risco de morte fetal, polidrâmnio, cardiomiopatia e cardiopatia congênita (Chinton et al., 2019).

O principal para o diagnóstico desta síndrome é sempre fazer a clínica, uma boa clínica pode levar a um melhor diagnóstico, é por esta razão que não existem critérios de exame ultrassonográfico para a suspeita desta síndrome durante a gravidez, existem outros exames que

apresentam maior sensibilidade no momento do diagnóstico como higroma cístico ou translucência nugal aumentada e cariótipo do líquido amniótico são exames com maior sensibilidade para o diagnóstico da síndrome de Noonan, pois nos ajuda a identificar a tríade desta síndrome, portanto, em muitos casos A síndrome pode ser confundida com a síndrome de Turner, por isso o essencial para o diagnóstico é a clínica (Chinton et al., 2019).

Vários artigos de pesquisa concordam que a identificação da síndrome de Noonan deve ser realizada através de um bom diagnóstico clínico, mas às vezes pode apresentar diversas dificuldades, pois esse tipo de síndrome pode ser confundido com outros com o aumento da idade. realizar um diagnóstico mais detalhado, razão pela qual foi utilizada a escala de Van der Burgt (Nájera et al., 2021).

De acordo com a classificação apresentada por Van de Burgt, o principal que se denota para a identificação da síndrome de Noonan é que se apresentam seis características principais, sejam elas sinais maiores ou menores, razão pela qual para um recém-nascido apresentar esta síndrome deve apresentar pelo menos um critério da face, outro sinal maior ou pode ser dois critérios menores, dependendo das características faciais que os pacientes apresentam, duas características maiores podem ser adicionadas ou três critérios menores podem ser apresentados para identificar uma síndrome de Noonan nos pacientes (Karla Irene Ramírez Loaiza, Edgar Patricio Ugalde Andrade, Giovanna del Rocío Samaniego Vásquez, Mario David Pesantez Piedra, 2019).

O principal gene mutagênico que ocorre na síndrome de Noonan ocorre no cromossomo 12q22 que gera uma herança dominante, de acordo com novas pesquisas realizadas, foi descrito que a síndrome de Noonan é gerada por variações de novo, apresentando mutações pelo que confere uma complexidade genética neste forma quatro subgenes mutagênicos são apresentados como PTPN 11, SOS1, RAF1 e KRAS, devido a essas mutações que estão presentes nesses subtipos as principais características que um recém-nascido com síndrome de Noonan apresenta aborda uma ptose palpebral, rosto triangular próximo ao pescoço, tamanho pequeno, orelhas com baixa implantação e defeitos de ambliopia, as características faciais mudam dependendo da idade dos pacientes, podendo também apresentar outras anomalias em outros órgãos do corpo incluindo articulações (Rodrigues1 et al., 2020).

REFERÊNCIAS

- Cammarata-Scalisi, F., Neri, G., Pomponi, M. G., Mancano, G., Da Silva, G., Avendaño, A., Lacruz-Rengel, M. A., Stock, F., & Sosa, A. (2012). Estudio clínico y molecular del síndrome de Noonan. *Investigacion Clinica (Venezuela)*, 53(4), 395-401.
- Carcavilla, A., Suárez-Ortega, L., Rodríguez Sánchez, A., Gonzalez-Casado, I., Ramón-Krauel, M., Labarta, J. I., Quinteiro Gonzalez, S., Riaño Galán, I., Ezquieta Zubicaray, B., & López-Siguero, J. P. (2020). Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *Anales de Pediatría*, 93(1), 61.e1-61.e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>
- Chinton, J., Huckstadt, V., Gravina, P., & Obregon, G. (2019). Caracterización clínica y molecular de niños con síndrome de Noonan y otras RASopatías en Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 117(5), 330-337. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.330>
- Curso, X., & Seep, D. E. P. (2020). *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica*.
- Dias, V. G., Gigante, E., Valério, F. J. P., Gonçalves, F. F., Bezzon, A. K. T., & Aguni, J. S. (2018). Síndrome de Noonan: relato de caso. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 67(4), 665-667. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492004000400020>
- Disarz, A. E., Andrade, R. G., & Disarz, E. M. C. L. (2018). Síndrome de Noonan. *Revista Brasileira de Medicina*, 53(1-2), 31-34.
- Karla Irene Ramírez Loaiza, Edgar Patricio Ugalde Andrade, Giovanna del Rocío Samaniego Vásquez, Mario David Pesantez Piedra, J. L. O. B. (2019). *Síndrome de Noonan. Machala, Ecuador: reporte de caso*. <https://revistamedica.com/sindrome-de-noonan-caso-clinico/>
- Moreno-Loaiza, O., Flores-Lovon, K., & Montes-Madariaga, E. S. (2020). Noonan syndrome and severe aortic regurgitation in an adult patient. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 36(4), 1-8.
- Nájera, A., Granda, D., & Arteaga Espinosa, M. E. (2021). Síndrome de Noonan asociado a mutación del gen SOS1. *Revista Ecuatoriana de Pediatría*, 22(3), 1-7. <https://doi.org/10.52011/93>
- Pineda, T., & Rivera, J. C. P. (2018). Síndrome De Noonan (Ns). *Criterios clínicos de enfermedades genéticas*, 17, 84-86. <https://doi.org/10.2307/j.ctv86dhp40>
- Rodrigues¹, E. R., Santiago², M. N., Rezende², A. L. P., Eleutério², J. de C. M., Almeida, R. de, Santos³, & Walcelly de Almeida Santos Procópio. (2020). *Síndrome de Noonan Generalidades*. 7(1), 25-28.
- Sánchez Andrés, A., Moriano Gutiérrez, A., & Carrasco Moreno, J. I. (2011). Miocardiopatía hipertrófica intraútero y síndrome de Noonan neonatal: una asociación a recordar. *Revista Espanola de Cardiologia*, 64(6), 537-538. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.10.028>
- Silvia, A., Rebeca, V. S., Ricardo, P., & Rica, U. D. C. (2015). Síndrome De Noonan. Revisión Bibliográfica Y Reporte De Caso Clínico. *Revista Científica Odontológica*, 11(2), 24-33.
- Villaroel-Vargas, J., Molina-Vargas, L., Zurita-Leal, A., & Zavala-Calahorrano, A. (2020). Reporte de un caso de síndrome de Noonan diagnosticado en atención primaria. *Medwave*, 20(2), e7826. <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.01.7826>