



SÍNDROME DE NOONAN: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Resumo: A síndrome de Noonan (SN) é uma desordem do desenvolvimento, predominantemente herdada de forma autossômica dominante. Ela se caracteriza por uma variedade de anomalias fenotípicas, incluindo baixa estatura, cardiopatias congênicas e dismorfismos faciais. A incidência da síndrome varia entre 1:1000 a 1:2500 nascimentos, apresentando uma prevalência semelhante entre os gêneros. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre a SN, descrevendo as características da síndrome, a importância do diagnóstico precoce e o tratamento multiprofissional. O diagnóstico é clínico, no entanto, foram determinados diversos genes que estão envolvidos na via de sinalização RAS-MAPK causadores da SN: PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 e MEK1. As mutações que causam a SN estão geralmente localizadas em genes específicos, sendo o PTPN11 o mais comum, responsável por cerca de 50% dos casos. O tratamento da SN envolve diversos profissionais e procedimentos que visam garantir o pleno desenvolvimento do paciente e sua qualidade de vida.

Descritores: Gene PTPN11, Cardiopatia Congênita, Síndrome de Noonan.

Noonan syndrome: a literature review

Abstract: Noonan syndrome (NS) is a developmental disorder, predominantly inherited in an autosomal dominant manner. It is characterized by a variety of phenotypic anomalies, including short stature, congenital heart defects and facial dysmorphism. The incidence of the syndrome varies between 1:1000 and 1:2500 births, with a similar prevalence between genders. This study aimed to perform a narrative review on NS, describing the characteristics of the syndrome, the importance of early diagnosis and multidisciplinary treatment. The diagnosis is clinical, however, several genes that are involved in the RAS-MAPK signaling pathway that cause NS have been identified: PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 and MEK1. The mutations that cause NS are usually located in specific genes, with PTPN11 being the most common, responsible for approximately 50% of cases. The treatment of NS involves several professionals and procedures that aim to ensure the full development of the patient and their quality of life.

Descriptors: PTPN11 Gene, Heart Defects Congenital, Noonan Syndrome.

Síndrome de Noonan: una revisión de la literatura

Resumen: El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno del desarrollo que se hereda predominantemente de forma autosômica dominante. Se caracteriza por una variedad de anomalías fenotípicas, que incluyen baja estatura, defectos cardíacos congénitos y dismorfismos faciales. La incidencia del síndrome varía entre 1:1.000 y 1:2.500 nacimientos, con una prevalencia similar entre géneros. Este trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión narrativa sobre el SN, describiendo las características del síndrome, la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento multidisciplinario. El diagnóstico es clínico, sin embargo, se determinaron varios genes que intervienen en la vía de señalización RAS-MAPK que causan el SN: PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1 y MEK1. Las mutaciones que causan el SN generalmente se localizan en genes específicos, siendo PTPN11 la más común, responsable de alrededor del 50% de los casos. El tratamiento del SN involucra varios profesionales y procedimientos que tienen como objetivo asegurar el pleno desarrollo y la calidad de vida del paciente.

Descritores: Gen PTPN11, Cardiopatías Congénitas, Síndrome de Noonan.

Jaqueline Peres Gonçalves de Oliveira

Enfermeira. Discente Curso de Farmácia.
Centro Universitário da Fundação Assis
Gurgacz.

E-mail: jpgoncalves@minha.fag.edu.br

Claudinei Mesquita da Silva

Pós-Doutorando pelo Programa de
Biotecnologia e Saúde da Universidade Estadual
do Oeste do Paraná. Docente do Curso de
Farmácia. Centro Universitário da Fundação
Assis Gurgacz.

E-mail: claudinei@fag.edu.br

Leyde Daiane Peder

Doutora pelo Programa de Biotecnologia e
Fisiopatologia da Universidade Estadual de
Maringá. Docente do Curso de Farmácia.
Centro Universitário da Fundação Assis
Gurgacz.

E-mail: leydepeder@yahoo.com.br

Submissão: 08/11/2024

Aprovação: 17/01/2025

Publicação: 29/01/2025



Como citar este artigo:

Oliveira JPG, Silva CM, Peder LD. Síndrome de Noonan: uma revisão de literatura. São Paulo: Rev Remecs. 2025; 10(16):27-37. DOI: <https://doi.org/10.24281/rremecs2025.10.16.273>

Introdução

Nas últimas décadas ampliaram-se os estudos sobre os chamados fenótipos cognitivos e comportamentais de diversas doenças de origem genética¹.

A Síndrome de Noonan é causada por mutações genéticas, principalmente em genes relacionados às vias de sinalização do crescimento celular. Sua taxa de prevalência é relativamente elevada, entre 1:1000 e 1:2500 nascidos vivos. O diagnóstico da síndrome geralmente é baseado na avaliação clínica das características físicas e no histórico médico do paciente, além de testes genéticos para confirmar a presença de mutações específicas^{2,3}.

Definida por meio de diversas características físicas, a síndrome de Noonan é uma condição genética de herança autossômica dominante que se manifesta por meio de baixa estatura, dismorfismos craniofaciais, pescoço alado, anomalias cardíacas, criptorquidia em pacientes do sexo masculino, anomalias esqueléticas e propensão a hemorragias².

Apesar do diagnóstico ser baseado nos achados clínicos, há ampla variabilidade fenotípica, resultando em características sutis e/ou sem malformações cardíacas associadas, o que pode tornar o diagnóstico desafiador^{4, 3}. Com isso o teste genético torna-se imprescindível para confirmação do diagnóstico⁵.

Não existe cura para a síndrome, pois é uma condição genética ainda sem tratamento definitivo. No entanto, existem diretrizes de acompanhamento que incluem cuidados específicos para os pacientes, permitindo uma melhor antecipação dos cuidados necessários. As manifestações clínicas são abordadas de forma individualizada, como por exemplo tratamento para o crescimento e correção cirúrgica

das cardiopatias. Dessa forma, o tratamento é multidisciplinar, visando gerir os sintomas individuais, podendo incluir acompanhamento cardíaco regular, intervenções educacionais para auxiliar nas dificuldades de aprendizagem e suporte emocional tanto para o paciente quanto para sua família^{5,1}.

Embora a Síndrome de Noonan possa apresentar desafios significativos, muitos indivíduos com essa condição levam vidas plenas e produtivas. Com o apoio adequado da equipe médica, familiares e educadores, é possível alcançar um bom prognóstico e qualidade de vida para aqueles que vivem com essa síndrome.

Desta forma, é importante aumentar a conscientização sobre a Síndrome de Noonan para garantir um diagnóstico precoce e acesso a cuidados adequados, promovendo assim uma melhor compreensão e aceitação das pessoas afetadas por essa condição genética única.

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão de literatura narrativa explorando as características clínicas e genéticas da síndrome de Noonan, incluindo sua epidemiologia, manifestações clínicas e fatores de risco associados.

Material e Método

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão de literatura narrativa realizada através de uma busca abrangente em bases de dados eletrônicas, como *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, e outras específicas na área da saúde, utilizando descritores relevantes, como "Síndrome de Noonan", "Genética da Síndrome de Noonan", "Manifestações Clínicas da Síndrome de Noonan", "tratamento da Síndrome de Noonan" entre outros. Incluiu também a busca em

bancos de dados de teses e dissertações, bem como em revistas científicas relevantes na área médica.

A maioria dos artigos selecionados foram publicados a partir do ano 2000, privilegiando artigos relacionados as descobertas moleculares da síndrome. No entanto, alguns artigos anteriores ao ano 2000 foram incluídos devido a relevância de suas informações.

Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão para selecionar os estudos pertinentes à revisão, considerando fatores como relevância do conteúdo, qualidade metodológica, idioma e data de publicação. Incluindo estudos clínicos, revisões sistemáticas, estudos de caso-controle e outros tipos de pesquisa que contribuíram para a compreensão abrangente da síndrome de Noonan. Foram excluídos relatos de casos simples, publicações em anais de eventos e em revistas não científicas.

Resultados e Discussão

Histórico da Síndrome de Noonan

A Síndrome de Noonan (SN) foi inicialmente descrita em 1963 por Jacqueline Noonan, cardiologista pediátrica que relatou nove pacientes (três do sexo feminino) com estenose valvar pulmonar associada à baixa estatura, dismorfismo facial e retardo mental moderado⁶. O termo síndrome de Noonan foi proposto posteriormente por Optiz, em 1965⁷.

Entre 1930 e 1938, Otto Ullrich e Henry Turner relataram casos de pacientes com várias malformações congênitas que correspondiam à mesma condição. Mais tarde, essa condição foi denominada síndrome de Turner (ST)^{2,8}.

Por décadas, houve uma sobreposição entre a síndrome de Turner e a síndrome de Noonan, até que

se evidenciasse que as descrições de Ullrich e Turner se referiam à mesma doença. Foi somente em 1959, quando Ford e seus colaboradores demonstraram a monossomia do cromossomo X nessa síndrome, que a definição de síndrome de Turner passou a ser associada a pacientes do sexo feminino com cariótipo X₀ (apenas um cromossomo X presente) ou com outra aberração estrutural envolvendo o cromossomo X².

Ampliando o estudo em 1968, Noonan acrescentou outros defeitos cardíacos, além da estenose pulmonar valvar, e observou em alguns dos afetados a presença de hepatoesplenomegalia e trombocitopenia⁶. A análise revelou cromatina sexual compatível com o sexo gonadal, e em seis desses indivíduos, o estudo cromossômico foi normal. Conseqüentemente, muitos dos indivíduos anteriormente diagnosticados com síndrome de Turner XX ou síndrome de Turner XY, passaram a ser considerados como afetados pela “nova” síndrome descrita por Noonan e Ehmke².

Quadro Clínico da Síndrome de Noonan

O fenótipo da Síndrome de Noonan (SN) engloba uma variedade de alterações em características anatômicas e fisiológicas. Entre essas, as anomalias craniofaciais, são as mais frequentemente observadas. Em recém-nascidos com SN podemos observar diversas características irregulares, como macrocefalia, hipertelorismo ocular, palato arqueado alto, má oclusão dentária, ptose palpebral, fissuras palpebrais inclinadas (horizontais ou oblíquas), baixa implantação auricular com forma oval e espessamento da hélice, além de micrognatia^{3,9}.

Durante os dois primeiros anos de vida, observa-se uma alteração na forma da cabeça, que adquire um aspecto turricefálico, com eminência malar achatada e

estreitamento bitemporal. Os olhos tendem a ser proeminentes e arredondados, com possibilidade ocasional de hipertelorismo ou estrabismo. O filtro nasal é alargado, com a base do nariz rasa, narinas antevertidas e columela curta, conferindo ao nariz uma forma de pêra^{3,8}.

Durante a infância, a ptose palpebral tende a se acentuar, e a face progressivamente assume um formato mais triangular à medida que o queixo se alonga. Apesar do pescoço aparentemente curto, há menos excesso de pele em comparação com o período neonatal. Na adolescência, o pescoço se desenvolve e a evidência do trapézio alado se torna mais pronunciada. Com o avanço da idade, as características faciais tendem a se atenuar, tornando mais difícil o reconhecimento da Síndrome de Noonan na idade adulta³.

Contudo, alguns adultos contêm anomalias craniofaciais típicas da SN. Os idosos geralmente dispõem de pregas nasolabiais mais nítidas do que se espera para uma pessoa nessa faixa etária, além de contar com uma pele transparente e fina, implantação anterior do cabelo alta e rugas faciais principalmente na frente^{11,10}.

Por volta dos 3 a 4 anos de idade, as deformidades torácicas começam a se tornar evidentes, manifestando-se como *pectus carinatum* e/ou *pectus excavatum*. O tórax adquire uma largura característica, assemelhando-se ao formato de um escudo, acompanhado de hipertelorismo mamário. Outras anomalias esqueléticas que podem estar presentes incluem cúbito valgo, clinobraquidactilia, escoliose/cifose e má oclusão dentária².

A baixa estatura de início pós-natal é uma das características clínicas mais frequentemente

observadas na SN, afetando cerca de 70% a 83% dos pacientes³.

Com relação aos sistemas fisiológicos, os sinais clínicos podem surgir em diversos deles, de forma mais ou menos intensa, sendo as anomalias cardiológicas as mais recorrentes, afetando aproximadamente 80% dos diagnosticados com SN⁸.

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. Os defeitos no septo ventricular (11%), a insuficiência mitral (6%), a coartação de aorta (4%), a estenose aórtica (4%) e a persistência do canal arterial são também descritos em pacientes com SN. O eletrocardiograma típico da SN mostra complexos QRS alargados com predomínio de padrão negativo nas derivações precordiais à esquerda. Pode-se observar também desvio de eixo para a esquerda e ondas Q gigantes^{12,3}.

Defeitos renais são pouco comuns em pacientes com Síndrome de Noonan (SN). A anomalia geniturinária mais prevalente é o criptorquidismo, embora também haja relatos de pênis e testículos pequenos e hipospádia¹³. Estudos recentes indicam que a disfunção das células de Sertoli pode ser a causa principal da disfunção gonadal masculina, substituindo assim a prevalência do criptorquidismo. No entanto, parece que a fertilidade das mulheres com SN não é afetada^{10,14}.

As alterações linfáticas ocorrem em menos de 20% dos pacientes e resultam principalmente de aplasia, hipoplasia ou displasia dos vasos linfáticos. Essas condições podem levar ao desenvolvimento de linfedema generalizado ou periférico, linfangiectasia

pulmonar ou intestinal, hidropisia fetal e higroma cístico. O higroma cístico, identificado durante o período pré-natal, pode persistir como excesso de pele na região da nuca no recém-nascido. Criptorquidia, hipertelorismo mamário, baixa implantação com rotação incompleta das orelhas, hipertelorismo ocular e desvio do ângulo ocular externo para baixo são resultado da migração anormal de tecidos ou órgãos causada pelo edema linfático^{15,8}.

O quadro clínico também apresenta alterações na curva de crescimento. Segundo relato¹⁶, a baixa estatura é um achado comum em indivíduos com Síndrome de Noonan (SN), destacando-se especialmente no início da puberdade, onde há um atraso médio de dois anos, sem observação de aceleração do crescimento nessa fase.

Além disso, a baixa estatura é mais pronunciada em mulheres do que em pacientes do sexo masculino⁶. A intensidade da baixa estatura não é explicada pela presença de defeitos cardíacos ou pela dificuldade alimentar observada nestes pacientes na infância¹³. A etiologia da baixa estatura na SN ainda não está esclarecida. Estudos realizados avaliando o eixo GH/IGF-1 em pacientes com SN apresentaram resultados contraditórios. A resposta aos testes de estímulo de secreção de GH é usualmente normal³.

Apesar de vários estudos científicos revisarem a Síndrome de Noonan (SN), ainda há escassez de informações sobre seus aspectos psicológicos e cognitivos². Além disso, muitas informações sobre a síndrome são compreendidas de maneira equivocada e podem ser altamente variáveis¹⁰.

Do ponto de vista neurológico, observaram um aumento na incidência de déficits cognitivos e dificuldades de aprendizagem, juntamente com

relatos crescentes de anormalidades cerebrais e uma ampla gama de problemas neurológicos, embora geralmente se desenvolvam de forma gradual¹⁰. Estudo posterior realizado com 151 pacientes diagnosticados com SN, a maioria apresentava algum tipo de distúrbio neurológico, e uma parcela considerável relatou convulsões recorrentes, especialmente entre 3 e 19 anos de idade, com alguns casos associados a mutações no gene PTPN11¹².

O funcionamento cognitivo geralmente não é significativamente alterado na SN, com o Quociente de Inteligência (QI) variando tipicamente de 70 a 120^{17,18}. A deficiência intelectual leve é a anomalia mais frequentemente relatada, o que pode resultar em dificuldades de linguagem, alimentação, hipermobilidade das articulações, problemas oculares e perda de audição, todos comuns na SN. Além disso, é descrito um leve atraso no desenvolvimento motor, possivelmente relacionado à hipotonia muscular^{10,16}.

Um estudo realizado com 48 crianças diagnosticadas com a SN apresentou um Q.I. médio de 84. Na mesma amostra um quarto das crianças apresentou dificuldades de aprendizagem com discrepância entre o Q.I. verbal e Q.I. de execução¹⁹.

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor é observado em 40% a 70% dos pacientes com SN, porém o retardo mental incapacitante é incomum. A hipotonia muscular muitas vezes colabora para o retardo no desenvolvimento motor. A hipotonia muscular muitas vezes colabora para o retardo no desenvolvimento motor³.

Grau moderado de retardo mental é observado em 15% a 35% dos pacientes e dificuldade de aprendizado que exija acompanhamento especial ocorre em 26% dos casos. Entretanto, a maioria dos

indivíduos com SN (85%) apresenta boa qualidade de vida e integração social¹⁹.

Há uma escassez de estudos na literatura que abordam as características cognitivas de indivíduos afetados pela síndrome de Noonan². Apenas uma parcela limitada dos trabalhos publicados inclui uma avaliação formal da eficiência intelectual, e não há medições específicas relacionadas a outras funções cognitivas, como desempenho executivo, processos mnemônicos, atenção e habilidades de visuoconstrução¹³.

Vários estudos, apesar de incluir uma avaliação neuropsicológica e neuropsiquiátrica baseada em testes padronizados, concentra sua discussão dos resultados principalmente em termos de cognição social e expressão de afetos²⁰.

Caracterização Genética da Síndrome de Noonan

A etiologia da síndrome de Noonan tem sido objeto de investigação ao longo de décadas, e avanços nos estudos de genética humana têm proporcionado uma compreensão mais clara das relações entre os genes e a variabilidade das síndromes genéticas².

A síndrome segue um padrão de herança autossômica dominante, e sua expressividade é altamente variável. Isso significa que as manifestações

fenotípicas podem variar significativamente entre indivíduos que compartilham o mesmo genótipo^{2,3}.

A SN, identificada como OMIM#163950, é uma das várias RASopatias, que são distúrbios do desenvolvimento resultantes de mutações em genes que codificam componentes da via RAS-MAPK/ERK. A via RAS-MAPK está implicada na proliferação e diferenciação de células mediadoras do fator de crescimento ou morte celular¹³.

Após a descoberta de mutações no gene *PTPN11* como a causa mais comum da SN (50%), outros genes como *SOS1* (10-15%), *KRAS* (~2%), *NRAS* (<1%), *SHOC2* (<1%), *CBL* (<1%), e *RAF1* (5–10%) foram reconhecidos como genes adicionais associados à SN ou distúrbios relacionados. Esses genes, em conjunto, são responsáveis pelos outros 50% dos casos clinicamente diagnosticados de SN²¹.

A Síndrome de Noonan (SN) é uma condição genética complexa, com várias apresentações e subtipos (QUADRO 01), refletindo a diversidade das mutações que podem ocorrer em diferentes genes. A predominância de mutações missense no gene *PTPN11*, levando à síndrome de Noonan tipo 1, é um exemplo importante dessa variabilidade^{2, 21}.

Quadro 1. Diferentes subtipos da Síndrome de Noonan, seus genes e características.

SUBTIPOS	GENE	CARACTERÍSTICA
Subtipo 1 OMIM#163950	<i>PTPN11</i>	maior prevalência de estenose pulmonar ²¹
Subtipo 2 OMIM#605275	<i>LZTR1</i>	maior frequência de cardiomiopatia hipertrofica ²²
Subtipo 3 OMIM#609942	<i>KRAS</i>	Envolvimento cognitivo é maior e mais frequente, Síndrome Córdio-fácio-cutânea (CFC) ²³
Subtipo 4 OMIM#610733	<i>SOS1</i> ,	Menor frequência de baixa estatura e deficiência intelectual, maior envolvimento ectodérmico e ptose palpebral, 17 a 28% dos casos de SN ²⁴
Subtipo 5 OMIM#611553	<i>RAF1</i>	cardiomiopatia hipertrófica ²⁵
Subtipo 6 OMIM#613224	<i>NRAS</i>	1% dos indivíduos com SN ²⁵
Subtipo 7 OMIM#613706	<i>BRAF</i>	1% dos casos ²⁶
Subtipo 8 OMIM#615355	<i>RIT1</i>	cardiomiopatia hipertrófica com frequência de 71% e estenose pulmonar valvar com 65% ²⁷

Subtipo 9 OMIM#616559	<i>SOS2</i>	defeitos ectodérmicos ²⁸
Subtipo 10 OMIM#616564	<i>LZTR1</i>	Neurofibromatose ²⁵
Subtipo 11 OMIM#618499	<i>MRAS</i>	cardiomiopatia hipertrófica, baixa recorrência ²⁹
Subtipo 12 OMIM#618624	<i>RRAS2</i>	sem RASopatias conhecidas ²³
Subtipo 13 OMIM#619087	<i>MAPK1</i>	sem RASopatias ²⁹

Fonte: os autores (2024).

Essas mutações na PTPN11 resultam na hiperativação da proteína tirosina fosfatase SHP2, que é fundamental na via de sinalização RAS-MAPK. Essa via é crucial para diversos processos celulares, como crescimento e diferenciação, e a sua desregulação pode contribuir para as características fenotípicas observadas na SN, como anomalias cardíacas, problemas de crescimento e características faciais típicas³⁰.

Além de PTPN11, outros genes associados à SN, como *SOS1*, *RAF1* e *RIT1*, também têm implicações no mesmo caminho de sinalização, mas suas mutações podem resultar em variações na apresentação clínica. Essa diversidade genética é uma das razões pelas quais o diagnóstico e o manejo da SN podem ser desafiadores³⁰.

Um estudo realizado²³ em pacientes com suspeita de SN revelou que a maioria das mutações identificadas no gene PTPN11 alterou os resíduos de aminoácidos localizados dentro ou em torno das superfícies de interação dos domínios N-SH2 e PTP. Além disso, os defeitos também afetaram os resíduos no domínio C-SH2, bem como no peptídeo que liga os domínios N-SH2 e C-SH2. Uma avaliação fenotípica desses indivíduos revelou uma maior prevalência de estenose pulmonar entre os pacientes com essa mutação, enquanto aqueles sem essa mutação apresentaram uma menor incidência de cardiopatia hipertrófica²³.

Diagnostico da Síndrome de Noonan

O diagnóstico da Síndrome de Noonan é essencialmente clínico, devido à sua grande diversidade de manifestações. A identificação de um conjunto específico de anomalias levanta a suspeita da síndrome, embora não haja um sinal patognomônico exclusivo para ela².

Para auxiliar no diagnóstico clínico da Síndrome de Noonan, foram estabelecidos critérios. Um indivíduo pode ser diagnosticado com a síndrome se apresentar a característica facial típica (critério maior) juntamente com mais um critério maior ou dois critérios menores. Caso a característica facial típica seja menos pronunciada, ela deve estar acompanhada de mais dois critérios maiores ou três critérios menores¹⁵.

Os critérios estabelecidos levam em consideração características de face típica ou sugestiva, coração com presença de estenose pulmonar valvar e/ou outro defeito cardíaco, estatura de 3% a 10% de déficit e tórax apresentando a característica *Pectus carinatum* e *pectus escavatum*, que são deformidades do tórax que se diferenciam pelo posicionamento do esterno em relação às costelas, ou tórax largo. Além disso também são levados em consideração o histórico familiar, presença de deficiência intelectual, criptorquidia e displasia linfática¹⁵.

Em geral, os pacientes com SN não apresentam alterações no cariótipo, ou seja, o número e a estrutura de seus cromossomos estão dentro da

normalidade e não apresentam alterações visíveis por microscopia²³.

No entanto, quando há suspeita clínica de síndrome de Noonan, a confirmação diagnóstica pode ser realizada por meio de diagnóstico molecular.

Outras síndromes genéticas apresentam características clínicas que se sobrepõem às da Síndrome de Noonan, como a síndrome de Turner, que afeta apenas mulheres e está associada à disgenesia gonadal. O cariótipo permite distinguir a síndrome de Turner da Síndrome de Noonan pela presença de monossomia completa ou parcial dos cromossomos sexuais na síndrome de Turner, enquanto os pacientes com Síndrome de Noonan têm cariótipo normal³.

Recentemente, mutações em outros genes da cascata da MAPK foram associadas a síndromes que compartilham traços clínicos semelhantes à Síndrome de Noonan, como a síndrome de Costello, a síndrome cardio-facial-cutânea e a síndrome de Leopard (que inclui lentigos múltiplos, anormalidades eletrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, anomalias genitais, atraso no crescimento e surdez). Isso sugere que essas síndromes "Noonan-símile" representam variações fenotípicas de uma mesma condição associada ao aumento da atividade na transdução de sinal via MAPK. Todas essas síndromes recebem o nome em conjunto de RASopatias, o que explica a sobreposição fenotípica entre elas³¹.

A base molecular da Síndrome de Noonan começou a ser desvendada em 2001, quando mutações heterozigotas no gene PTPN11 foram identificadas em cerca de metade dos indivíduos afetados, revelando uma heterogeneidade genética

associada à síndrome^{27,31}. Até 2010, empregando-se a técnica do sequenciamento tradicional de Sanger, os genes novos associados à SN, além dos genes PTPN11 e KRAS, incluíam: SOS1, RAF1, NRAS, SHOC2, CBL, BRAF, MAP2K1, MAP2K2, HRAS²⁷.

A partir de 2013, pela utilização do sequenciamento de nova geração, diversos outros genes foram associados às RASopatias, como os genes RIT1, RRAS, RASA2, A2ML1, SOS2, LZTR1, PPP1CB, CDC42²⁹.

Recentemente, as tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS, do inglês, *Next Generation Sequencing*) têm desempenhado um papel crucial na associação de diversas síndromes genéticas, incluindo a síndrome de Noonan¹¹. Dentre os genes descritos pela técnica do NGS, o gene PTPN11 é responsável por aproximadamente 50% dos casos, SOS1 (18%), RAF1 (11%) e o RIT1 é o responsável por aproximadamente 5% dos casos³².

Apesar do avanço significativo no entendimento das bases moleculares das RASopatias nos últimos anos, impulsionado por novas técnicas de biologia molecular, tanto na identificação de variantes em genes já relacionados às RASopatias quanto na descoberta de novos genes, ainda há lacunas no conhecimento das bases genéticas dessas doenças. Isso se deve ao fato de que pelo menos 20% dos pacientes clinicamente diagnosticados com a síndrome não apresentam variantes nos genes conhecidos¹¹.

Tratamento e Acompanhamento Multiprofissional

A falta de dados prejudica a compreensão das relações entre uma síndrome genética e suas manifestações fenotípicas, além de limitar sua capacidade preditiva em relação à progressão do

quadro clínico e as opções de tratamento. Conhecer os aspectos cognitivos e comportamentais das diversas síndromes genéticas descritas permite a implementação de intervenções precoces e o estabelecimento mais eficiente de redes de apoio.

A Síndrome de Noonan é uma condição genética que afeta o desenvolvimento físico e cognitivo de indivíduos. O tratamento dessa síndrome muitas vezes requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo uma variedade de profissionais de saúde para fornecer cuidados abrangentes e personalizados^{2,3}.

A equipe multidisciplinar típica para o tratamento da Síndrome de Noonan pode incluir geneticistas, pediatras, cardiologistas, endocrinologistas, ortopedistas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, terapeutas da fala, psicólogos e assistentes sociais, entre outros. Cada membro da equipe desempenha um papel importante na gestão dos aspectos médicos, emocionais e sociais da condição⁴.

O tratamento médico pode incluir monitoramento e tratamento de problemas cardíacos, como defeitos cardíacos congênitos, hipertensão pulmonar e estenose pulmonar, além de questões endócrinas, como baixa estatura, puberdade tardia ou problemas de tireoide. A intervenção cirúrgica pode ser necessária em alguns casos, para corrigir anomalias cardíacas ou musculoesqueléticas².

Além do cuidado médico, a terapia ocupacional e a fisioterapia podem ajudar a melhorar a função motora e a independência nas atividades diárias. A terapia da fala pode ser benéfica para abordar dificuldades de linguagem e comunicação que são comuns na Síndrome de Noonan. Os aspectos psicológicos também são fundamentais, e o suporte

emocional e psicológico é fornecido por meio de aconselhamento individual ou familiar^{3,4}.

Uma abordagem multidisciplinar permite que os profissionais de saúde coordenem os cuidados de forma holística, adaptando o tratamento às necessidades específicas de cada paciente. Isso não apenas aborda as questões médicas subjacentes, mas também apoia o bem-estar emocional e social do paciente e de sua família.

Em resumo, o tratamento multidisciplinar da Síndrome de Noonan é essencial para garantir uma abordagem abrangente e eficaz para essa condição complexa. Ao integrar diversos especialistas, é possível oferecer cuidados personalizados que visam melhorar a qualidade de vida e promover o desenvolvimento ótimo de cada indivíduo afetado pela síndrome^{2,3,4}.

Considerações Finais

A Síndrome de Noonan é uma condição genética complexa, caracterizada por uma ampla variabilidade fenotípica que apresenta desafios significativos para diagnóstico e manejo clínico. Ao longo deste trabalho, foram revisados aspectos importantes relacionados à síndrome, incluindo suas manifestações clínicas, características genéticas e a importância do diagnóstico precoce.

Os dados apresentados reforçam que, embora a síndrome de Noonan seja uma condição genética de herança autossômica dominante, sua expressão pode variar amplamente entre os indivíduos. O reconhecimento das diversas manifestações que vão desde anomalias craniofaciais até complicações cardíacas é crucial para que o diagnóstico seja realizado de maneira adequada, garantindo assim o

acesso a intervenções terapêuticas que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, a identificação das mutações genéticas, especialmente no gene PTPN11, trouxe avanços significativos na compreensão das bases moleculares da síndrome. As novas tecnologias de sequenciamento, como o NGS, têm ampliado as possibilidades de diagnóstico e melhorado a nossa compreensão sobre a heterogeneidade genética da síndrome de Noonan e suas associações com outras RASopatias.

A abordagem multidisciplinar é fundamental para o manejo da Síndrome de Noonan, envolvendo não apenas a intervenção médica, mas também suporte psicológico, educacional e social. Isso destaca a necessidade de uma rede de cuidados integrada, que considere as particularidades de cada paciente, promovendo intervenções personalizadas e apoio contínuo.

Por fim, este trabalho enfatiza a importância de aumentar a conscientização sobre a Síndrome de Noonan, não apenas para facilitar o diagnóstico e o tratamento, mas também para promover uma melhor aceitação e inclusão social dos indivíduos afetados. O conhecimento contínuo sobre a síndrome é essencial para aprimorar as práticas clínicas e apoiar pesquisas futuras, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Mota ER, Bertola DR, Kim CA, Teixeira MCTV. Alterações comportamentais na síndrome de Noonan: dados preliminares brasileiros. *Rev Latinoamericana Psicología*. 2010; 42(1):87-95. 2010.
2. Bertola DR, Kim CA, Sugayama SMM, Albano LMJ, Wagenführ J, Moysés RL, et al. Achados cardíacos em 31 pacientes com síndrome de Noonan. *Arq Bras Cardiol*. 2000; 75(5):405-408.
3. Malaquias AC, Ferreira LU, 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):800-8008.
4. Dias VG, Gigante E, Valério FJP, Gonçalves FF, Bezzon AKT, Aguni JS. Síndrome de Noonan - relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2004; 67(4):665-7.
5. Ferreira LV, Souza LR, Arnhold IJP, Pasqualini T, Henrich 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):450-456.
6. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr*. 1963; 63:468-70.
7. Optiz JM. Editorial comment: the Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1985; 21:515-518.
8. Diamantino IN. Síndrome de Noonan 1: um relato de caso. Monografia. PUC - Goias. 2021.
9. Marcinowski F, Kobyliński O. (1856–1926) and the first description of Noonan syndrome in the medical literature. *Journal of Medical Biography*. 2020; 28(4):202-207.
10. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb B, Pierpoint ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010; 126(4):746-759.
11. Moraes MB. Estudo clínico e molecular de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes relacionadas à síndrome de Noonan pelo sequenciamento de nova geração. Tese (Doutorado em pediatria). Universidade de São Paulo, São Paulo. 2019.
12. 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):128-132.
13. Padovani CR. Perfil cognitivo de pessoas portadoras da síndrome de Noonan com mutação do gene PTPN11. Dissertação (Mestrado em psicologia clínica) Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.
14. Marcus KA, Sweep CG, Van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2008; 21(11):1079-1084.

15. Van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:4.
16. Silva J, Godinho C, Moura C, Reis-Lima M. Genes, crianças e pediatras: síndrome de Noonan. *Nascer e Crescer.* 2008; 17(1):49-50, 2008.
17. Allanson JE. Noonan syndrome. *Journal of Medical Genetics, Scottsdale.* 1987; 24(1):9-13.
18. Pierpont EI, Weismer SE, Roberts AE, Tworog-Dube ME, Pierpoint ME, Mendelsohn NJ, et al. The language phenotype of children anormalentets with Noonan syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research.* 2010; 53(4):917-932.
19. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2005; 47:35-38.
20. Verhoeven WM, Wingbermühle E, Egger JI, van der Burgt, I, Tuinier, S. Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet A.* 2008; 146(2):191-196.
21. Chen P, Yin J, Yu H, Yuan T, Fernandez M, Yung CK, et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014; 111(31):11473-11478.
22. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genetics in Medicine.* 2018; 20(10):1175-1185.
23. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cavé H, Verloes A, et al. Mutações germinativas KRAS e BRAF na síndrome cardio-facio-cutânea. *Nature Genet.* 2006; 38(3):294-296.
24. Ribeiro ACMM. Avaliação do padrão de crescimento na síndrome de Noonan em pacientes com mutações identificadas nos genes PTPN11, SOS1, RAF1 e KRAS. Tese (Doutorado em endocrinologia). Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.
25. Bouchikhi IE, Belhassan K, Moufid FZ, Houssaini MI, Bouguenouch L, Samri I, et al. Noonan syndrome-causing genes: Molecular update annaan assessment of the mutation rate. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2016; 3(4):133-142.
26. Chinton J, Huckstadt V, Moresco A, Gravina PL, Obregon G. Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and ther RASopathies in Argentina. *Archivos Argentinos Pediatría.* 2019; 117(5):330-337.
27. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *The American Journal of Human Genetics.* 2013; 93(1):173-180.
28. Yamamoto GL, Aguenta M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 2015; 52(6):413-421.
29. Motta M, Pannone L, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Radio FC, Cecchetti S, et al. Enhanced MAPK1 Function Causes a Neurodevelopmental Disorder within the RASopathy Clinical Spectrum. *The American Journal of Human Genetics.* 107(3):499-513. 2020.
30. Ballesta MMJ, Navarro EG. Síndrome de Noonan. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2010; 1:156-63.
31. Tydiman WE, Rauen KA. The RASopathies: developmental syndromes os Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19(3):230-6.
32. Kouz K, Lissewski C, Spranger S, Mitter D, Riess A, Lopez-Gonzalez V, et al. Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation. *Gene Med.* 2016; 18(2):1226-1234.