

SÍNDROME DE NOONAN: um relato de caso

Professora orientadora: Fernanda Costa Vinhaes de Lima

Aluna: Letícia Cristina Barbarini Nogueira

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 9 Nº 1- JAN/DEZ
•2023•





CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

LETÍCIA CRISTINA BARBARINI NOGUEIRA

SÍNDROME DE NOONAN: um relato de caso

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Fernanda Costa Vinhaes de Lima

BRASÍLIA

2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus amados avós, Antônia Gonçalves Nogueira de Souza e José Nogueira de Souza (in memoriam), como um tributo ao imenso apoio e amor que me ofereceram ao longo dos anos. O carinho profundo e a sabedoria que recebi de ambos foram as fundações sobre as quais construí minha vida e minha jornada acadêmica. A memória do meu avô, José, continua a me inspirar e a iluminar meu caminho, enquanto a presença constante e carinhosa de minha avó, Antônia, tem sido um farol de segurança e orientação.

Este trabalho é um reflexo do apoio incondicional e da dedicação incansável dos meus pais, Neide Barbarini e Carlos José Gonçalves Nogueira de Souza. Seu amor, sacrifícios e apoio inabaláveis foram fundamentais em cada etapa desta jornada. Cada conquista minha é também uma celebração do seu empenho e compromisso.

As minhas tias, Margareth Gonçalves Nogueira de Souza e Sônia Cristina Gonçalves Nogueira de Souza, ofereço minha gratidão profunda por seu carinho constante e encorajamento sem limites. Seu apoio foi uma âncora que me sustentou e me ajudou a avançar.

Este trabalho é um presente a todos vocês, que foram a base sólida e a força propulsora ao longo de minha trajetória. Minha eterna gratidão e reconhecimento a cada um de vocês, cuja dedicação e amor foram essenciais para eu alcançar este marco.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, Fernanda Costa Vinhaes de Lima, cuja orientação e confiança em meu potencial foram essenciais ao longo de toda a minha jornada acadêmica, desde o início do TCC até a conclusão deste trabalho. Sua orientação constante foi uma fonte vital de motivação e inspiração.

Minha mais sincera e profunda gratidão vai, em primeiro lugar, para minha avó, Antônia Gonçalves Nogueira de Souza, e para o meu avô, José Nogueira de Souza (in memoriam). O amor incondicional e apoio constante que recebi de ambos foram o alicerce sólido de todas as minhas conquistas e escolhas. Cada passo que dei foi sustentado pelo carinho imenso e pela sabedoria que sempre me dedicaram. A presença de minha avó continua a ser uma fonte de força e orientação, e a memória do meu avô é uma luz que guia minha jornada.

Aos meus pais, Neide Barbarini e Carlos José Gonçalves Nogueira de Souza, devo uma gratidão infinita. Sua dedicação incansável e apoio incondicional formaram a base sobre a qual construí cada parte da minha trajetória. O amor constante e os sacrifícios de vocês são as razões pelas quais consegui chegar até aqui. Agradeço também às minhas tias, Margareth Gonçalves Nogueira de Souza e Sônia Cristina Gonçalves Nogueira de Souza, que estiveram ao meu lado em todos os momentos com um amor e encorajamento que não conhecem limites.

Finalmente, um agradecimento especial às minhas queridas amigas, Agatha Amaro, Nathalia Gimenes e Julia Aparecida, cuja amizade e apoio foram inestimáveis ao longo desta jornada. Sem vocês, esta caminhada teria sido muito mais difícil e menos alegre. Minha eterna gratidão a todos vocês, que foram a luz e o apoio inabalável que me guiou até aqui.

RESUMO

A síndrome de Noonan (SN) é uma condição genética de caráter autossômico dominante, caracterizada por um fenótipo clínico variado, incluindo dismorfismos faciais, cardiopatias congênitas, baixa estatura e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. A etiologia da síndrome está frequentemente relacionada a mutações em genes da via RAS/MAPK, sendo o gene PTPN11 um dos mais comumente afetados. Este trabalho teve como objetivo apresentar um relato de caso de um indivíduo do sexo feminino com diagnóstico de síndrome de Noonan, contextualizado pelos avanços mais recentes na compreensão, diagnóstico e tratamento dessa condição genética, fundamentados por meio de uma revisão bibliográfica narrativa de artigos e livros publicados entre 2020 e 2024. LCBN, sexo feminino, foi diagnosticada na infância por meio da presença de características clássicas da síndrome, como cardiopatia congênita, baixa estatura e características faciais típicas. O diagnóstico inicial foi baseado em critérios clínicos, e posteriormente confirmado por sequenciamento de nova geração (NGS), que identificou uma mutação patogênica no gene PTPN11. A participante foi tratada com hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH) desde os 6 anos, resultando em um aumento significativo na estatura, com um ganho total de 48 cm ao longo de cerca de oito anos de tratamento. A administração de rhGH foi cuidadosamente monitorada e ajustada ao longo do tempo, o que permitiu a otimização dos resultados e o acompanhamento do desenvolvimento de LCBN. Este estudo de caso ressalta a importância do diagnóstico precoce e do tratamento contínuo para a melhoria da qualidade de vida em pacientes com SN, além de destacar a relevância de tecnologias avançadas, como o NGS, para a confirmação diagnóstica e a individualização do tratamento.

Palavras-chave: síndrome de Noonan; terapia com hormônio de crescimento; PTPN11.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1 A síndrome de Noonan e a síndrome de Turner	11
2.3 O uso do hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH)	14
2.4 O fator de crescimento insulín-like 1 (IGF-1) e suas implicações	14
2.5 Diagnóstico da síndrome de Noonan	15
2.5.1 O gene PTPN11	16
2.6 Tratamento da síndrome de Noonan	17
3. MÉTODO	18
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Noonan (SN) é uma doença genética caracterizada como sendo de caráter autossômico dominante que afeta aproximadamente 1 em cada 1.000 a 2.500 nascidos vivos, é uma condição clínica e geneticamente heterogênea, com expressividade variável e um fenótipo mutável com a idade, e afeta múltiplos órgãos e sistemas (CARCAVILLA et al., 2020).

É causada por uma série de variantes genéticas, mais comumente envolvidas na via RAS/MAPK. Essas variantes pertencem a um grupo de doenças chamadas RASopatias, sobre as quais pouco se sabe devido à sua heterogeneidade clínica e variação genética. Mutações do gene PTPN11 são responsáveis por quase 50% dos casos, com mutações SOS1 sendo responsáveis por 11% dos casos, assim como mutações RAF1 e RIT1 (5%), mutações KRAS, NRAS, SHOC1, CBL, LZTR1, BRAF, SOS2 e MAP2KI, com aproximadamente 20% dos casos permanecendo desconhecidos. Clinicamente, a síndrome de Noonan é caracterizada por baixa estatura, dismorfismo facial, anormalidades cardíacas congênitas, e retardo no crescimento. O fenótipo de baixa estatura, por exemplo, é mais frequentemente associado a mutações no PTPN11 do que no SOS1. Além disso, indivíduos com mutações em PTPN11 e RAF1 frequentemente apresentam peso e comprimento abaixo do normal ao nascimento. Outras características incluem deformidade torácica, déficits cognitivos, criptorquidia, puberdade tardia e displasia linfática (CAPPA et al., 2024).

Por se tratar de uma condição genética de expressividade e penetrância variáveis, a identificação dos sinais e sintomas associados a essa síndrome é de extrema importância, em razão da complexidade fenotípica e suas implicações clínicas. É de conhecimento na literatura, o relato de casos de indivíduos com expressões mais brandas da síndrome, e estes podem ser provavelmente a causa da ocorrência de subdiagnósticos. Portanto, compreende-se que não há um padrão consistente na expressão clínica (SELÅS, 2024).

As síndromes de Noonan e Turner são condições genéticas bem caracterizadas, ambas associadas a um crescimento estatural deficiente. Embora compartilhem algumas manifestações clínicas, as causas genéticas subjacentes dessas síndromes diferem substancialmente: a síndrome de Turner resulta de uma aneuploidia do cromossomo sexual, enquanto a síndrome de Noonan é causada por mutações

autossômicas dominantes, frequentemente nos genes da via RAS/MAPK. Ambas as síndromes apresentam um conjunto de comorbidades que requerem monitoramento rigoroso e intervenções terapêuticas ao longo da vida do paciente. A literatura científica disponível oferece uma descrição detalhada das características clínicas, bases genéticas e abordagens terapêuticas para ambas as síndromes. Contudo, o manejo clínico dos pacientes pode ser desafiador devido a possíveis atrasos no diagnóstico e à falta de comunicação entre os profissionais de saúde envolvidos no tratamento. Além disso, a escassez de dados sobre a transição da infância para a vida adulta, limita a capacidade de oferecer orientações personalizadas ao longo do desenvolvimento do paciente (BUTLER et al., 2022).

Quando os achados fenotípicos sugerem o diagnóstico da síndrome de Noonan, as abordagens de testes genéticos moleculares geralmente incluem o uso de um painel multigênico específico para a síndrome. Esta estratégia permite a identificação da causa genética da condição, ao mesmo tempo em que limita a detecção de variantes de significado incerto e variantes patogênicas em genes que não explicam o fenótipo subjacente. Os métodos usados em um painel podem incluir análise de sequência, análise de deleção/duplicação e/ou outros testes não baseados em sequenciamento. Embora a síndrome de Noonan ocorra por meio de um mecanismo de ganho de função e grandes deleções ou duplicações intragênicas sejam raramente relatadas, ainda assim, casos raros foram observados para alguns genes. Portanto, é improvável que o teste para deleções ou duplicações intragênicas resulte em um diagnóstico. O teste serial de um único gene pode ser considerado se o teste de painel não for viável. Aproximadamente 50% dos indivíduos com síndrome de Noonan apresentam uma variante patogênica missense no gene PTPN11. Portanto, iniciar o teste genético por esse gene seria a abordagem mais indicada. No entanto, o teste sequencial contínuo de genes únicos não é recomendado, pois é menos eficiente e mais caro do que o teste de painel. Quando o diagnóstico da síndrome de Noonan não é inicialmente considerado devido a características fenotípicas atípicas, ou quando algumas, mas não todas as características fenotípicas estão presentes (por exemplo, um fenótipo 'semelhante a Noonan'), testes genômicos abrangentes que não exigem que o clínico determine previamente o gene envolvido podem ser utilizados. O sequenciamento do exoma é a

abordagem mais comumente usada, embora o sequenciamento do genoma completo também seja uma opção viável (ROBERTS, 2022).

O tratamento da síndrome de Noonan requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo especialistas como cardiologistas, endocrinologistas e hematologistas. Recentemente, intervenções voltadas para a modulação da via RAS/MAPK têm sido exploradas como terapias potenciais (SAINT-LAURENT et al., 2023).

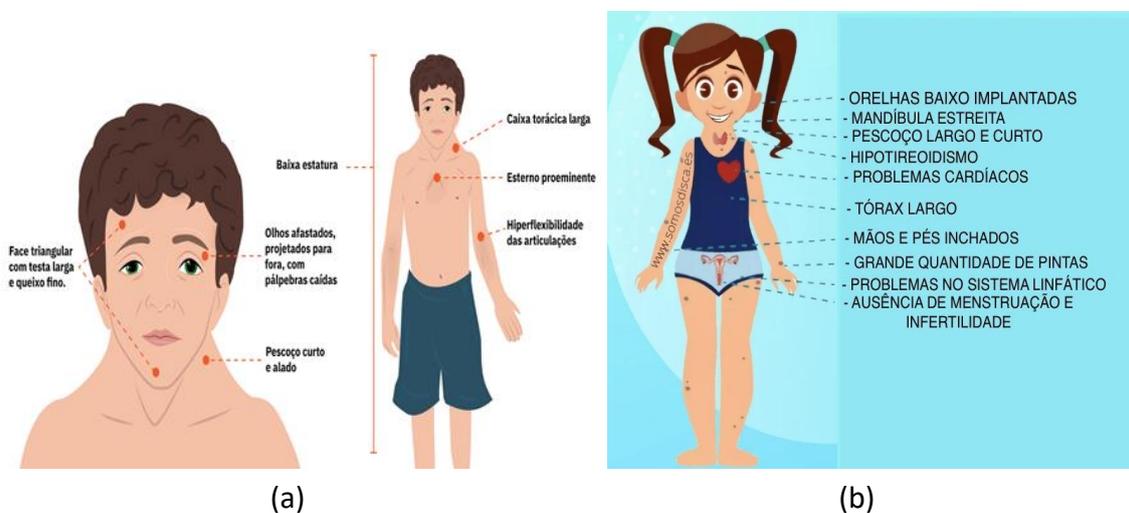
Este trabalho teve como objetivo apresentar um relato de caso de um indivíduo do sexo feminino, com diagnóstico de síndrome de Noonan, contextualizado pelos avanços mais recentes na compreensão, diagnóstico e tratamento dessa condição genética.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A síndrome de Noonan e a síndrome de Turner

A síndrome de Noonan e a síndrome de Turner são condições genéticas raras que afetam vários sistemas orgânicos. A síndrome de Turner surge de uma perda congênita parcial ou completa do segundo cromossomo X, que ocorre em 1:2000–2500 nascimentos femininos vivos. A síndrome de Noonan é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações da linha germinativa que codificam componentes da via RAS-MAPK, ocorrendo em 1:1000–2500 nascimentos vivos (figura 1).

Figura 1. Características fenotípicas da (a) síndrome de Noonan e da (b) síndrome de Turner.



Fonte: DE MIGUEL REINOSO, 2021; MENDELICS, 2022.

Embora etiologicamente distintas, ambas as síndromes possuem fenótipos físicos e comportamentais altamente semelhantes, a ponto de a síndrome de Noonan ser alternativamente conhecida como "Turner masculina" ou "pseudo-Turner". Clinicamente, tanto a síndrome de Noonan quanto a síndrome de Turner apresentam baixa estatura, características dismórficas craniofaciais, perda auditiva, anomalias cardíacas congênitas, problemas oftalmológicos e gastrointestinais, além de atrasos ou ausência de desenvolvimento puberal (SIQUEIROS-SANCHEZ et al., 2024).

2.2 Características clínicas da síndrome de Noonan

A síndrome de Noonan é caracterizada por uma ampla gama de manifestações clínicas que variam com o avanço da idade (figura 2). Essas características incluem dismorfismos faciais (cabelo lanoso, testa larga, olhos proeminentes, pregas na pele do pescoço, micrognatia), baixa estatura e doenças cardíacas congênitas (estenose da válvula pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica), deformidades torácicas (*pectus carinatum/excavatum*, tórax largo), graus variáveis de atraso no desenvolvimento, dificuldades de alimentação neonatal/falha no desenvolvimento, criptorquidia em meninos, displasia linfática e defeitos de coagulação (PATTI et al., 2023).

Figura 2. Características fenotípicas da síndrome de Noonan específicas para as fases da vida de um ser humano: (a) recém-nascido (b) bebê (c) criança e (d) adolescente/adulto.





Fonte: ZENKER et al., 2022.

Os dismorfismos faciais são um dos sinais mais característicos desta condição, presentes em quase todos os indivíduos afetados. As características faciais típicas incluem hipertelorismo ocular, ptose palpebral, orelhas de implantação baixa e rotacionadas posteriormente, pescoço curto com pregas nucais e implantação capilar baixa. Essas características podem se tornar menos evidentes com o avanço da idade, mas permanecem um sinal diagnóstico importante (ZENKER et al., 2022).

A baixa estatura é observada em aproximadamente 80% dos indivíduos acometidos pela síndrome. Estudos recentes indicam que essa característica pode estar relacionada a mutações específicas nos genes da via RAS/MAPK, que afetam a regulação do crescimento celular. Sua etiologia é multifatorial, parcialmente explicada por distúrbios na secreção do hormônio de crescimento e pela resistência ao mesmo. O tratamento com hormônio de crescimento tem mostrado eficácia variável, sendo benéfico no tratamento da maioria dos pacientes, dependendo do perfil genético dos mesmos (DAHLGREN; NOORDAM, 2022).

As cardiopatias congênitas afetam cerca de 70% a 80% dos pacientes e representam uma das principais preocupações clínicas na síndrome de Noonan. As formas mais comuns incluem estenose pulmonar, que pode ou não ser associada à displasia valvar, e cardiomiopatia hipertrófica. Essas condições são frequentemente detectadas ainda no início da vida, e o manejo adequado é crucial, pois podem ser causadoras de morbidade e mortalidade (CARCAVILLA et al., 2020).

Indivíduos com síndrome de Noonan também podem apresentar distúrbios de coagulação, como a doença de von Willebrand, trombocitopenia e alterações na função

plaquetária. Esses problemas hematológicos podem aumentar o risco de sangramentos, especialmente durante cirurgias ou outros procedimentos invasivos (LE QUELLEC et al., 2022).

2.3 O uso do hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH)

Norditropin® (somatropina; Novo Nordisk A/S) é um hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) utilizado como terapia de reposição em pacientes com deficiência de GH ou no tratamento de outras condições caracterizadas por crescimento insuficiente. Norditropin® é atualmente a única terapia de reposição de GH aprovada internacionalmente para o tratamento de baixa estatura em crianças com síndrome de Noonan, sendo utilizada em países como os Estados Unidos, União Europeia, Japão, Israel, Brasil, Coreia do Sul, Suíça, Canadá e Argentina (JORGE et al., 2022).

Ao analisar um grupo de pacientes com síndrome de Noonan e com síndrome de Turner, foi observada uma ampla variação na resposta de crescimento individual, independentemente da dose de rhGH administrada. Isso também foi observado em crianças com outros diagnósticos, como deficiência isolada de GH, baixa estatura idiopática e pequeno para a idade gestacional. Essa variação é causada principalmente pela responsividade individual ao GH, que pode ser estimada matematicamente por modelos de predição de resposta de crescimento pré-púbere em crianças com essas condições. Para crianças com síndrome de Noonan, ainda não existe um modelo específico desenvolvido, deixando o clínico utilizar a resposta de crescimento do primeiro ano como base. A resposta de crescimento do primeiro ano incorpora as medidas de pré-tratamento e pode servir como um marcador de responsividade individual. Além disso, a técnica de injeção também influencia a captação de GH. A injeção subcutânea profunda diária é conhecida por obter altos picos de GH e níveis baixos/indetectáveis antes da próxima injeção. Esse padrão tem sido demonstrado como o mais eficaz para promover o crescimento, enquanto níveis contínuos de GH são mais eficazes para a resposta do IGF (DAHLGREN; ALBERTSSON-WIKLAND, 2021).

2.4 O fator de crescimento insulín-like 1 (IGF-1) e suas implicações

O crescimento estatural durante a infância e adolescência de pacientes com síndrome de Noonan depende do funcionamento adequado do eixo somatotrófico,

caracterizado pela secreção regular de hormônio do crescimento (GH), pela função eficaz da via de sinalização RAS/MAPK pós-receptor e pela produção adequada de IGF-1 (fator de crescimento insulín-like 1). Embora estudos demonstrem que níveis de IGF-1 são geralmente mais baixos em pacientes com mutações no gene PTPN11, isso não necessariamente resulta em um crescimento pós-natal prejudicado quando comparado a crianças com mutações negativas. O crescimento linear desses pacientes pode ser ainda comprometido por comorbidades cardiovasculares frequentes e pela necessidade de cirurgia corretiva para malformações congênitas específicas. A deficiência de GH nem sempre é evidente, com muitos pacientes apresentando resposta normal aos testes de estímulo, mas com níveis variados de IGF-1. Além disso, observou-se resistência à ação do GH em alguns casos, e a altura final desses pacientes frequentemente é menor que dois desvios-padrão em relação à população de referência, com puberdade tardia e/ou atraso na idade óssea de pelo menos dois anos sendo comuns. Assim, os fatores genéticos, comorbidades e características individuais da resposta ao GH e IGF-1 desempenham papéis cruciais na variabilidade do crescimento estatural observado em pacientes com síndrome de Noonan (SODERO et al., 2023).

2.5 Diagnóstico da síndrome de Noonan

Os critérios diagnósticos definitivos para a síndrome de Noonan (SN) ainda não foram amplamente estabelecidos. Sistemas de pontuação, como os de van der Burgt e as diretrizes de gestão da síndrome de Noonan elaboradas pela DYSCERNE, foram propostos, como demonstrado na tabela 1, mas sua aplicação é limitada. A suspeita de SN deve ser considerada em indivíduos com achados clínicos, laboratoriais e antecedentes familiares característicos. A herança geralmente é autossômica dominante, no entanto, a ausência de histórico familiar não exclui o diagnóstico. (ROBERTS, 2022).

O diagnóstico molecular por meio de painéis de sequenciamento de genes está amplamente disponível, porém a variabilidade fenotípica e, em alguns casos, a sutileza das manifestações clínicas continuam a representar desafios na identificação da síndrome de Noonan. Até que o teste genético seja universalmente aplicado em pacientes com suspeita da síndrome, a conscientização sobre a ampla gama de apresentações clínicas permanece essencial. As associações genótipo-fenótipo

estabelecidas permitem um prognóstico mais preciso para os pacientes após a confirmação de um diagnóstico molecular. Com o avanço da compreensão da genética molecular, a síndrome de Noonan e distúrbios relacionados passaram a ser classificados como RASopatias, devido à fisiopatologia comum que compartilham, caracterizada pela disfunção na via de sinalização RAS/MAPK. Desde 2001, com a descoberta do PTPN11, o primeiro gene associado à síndrome de Noonan, a heterogeneidade molecular subjacente às RASopatias tornou-se evidente, revelando a complexidade genética dessas condições (LINGLART; GELB, 2020).

Tabela 1. Critérios diagnósticos para a síndrome de Noonan.

CARACTERÍSTICAS	A = MAIOR	B = MENOR
1º FACIAL	Dismorfologia facial típica	Dismorfologia facial sugestiva
2º CARDÍACO	Estenose da válvula pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica e/ou resultados eletrocardiográficos típicos da síndrome de Noonan	Outro defeito
3º ALTURA	< 3º percentil	< 10º percentil
4º PAREDE DO PEITO	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax amplo
5º HISTÓRICO FAMILIAR	Parente de primeiro grau com diagnóstico de síndrome de Noonan	Parente de primeiro grau sugestivo de síndrome de Noonan
6º OUTROS	Todos os seguintes: deficiência intelectual, criptorquidismo e displasia dos vasos linfáticos	Um dos seguintes: deficiência intelectual, criptorquidismo e displasia dos vasos linfáticos

Fonte: ALLEN; SHARMA, 2023.

2.5.1 O gene PTPN11

O gene PTPN11 é o mais frequentemente mutado na síndrome de Noonan (NS), com uma taxa de mutação que varia de 22% a 100% em diferentes estudos. Esse gene codifica uma proteína chamada SHP2, que é uma tirosina fosfatase não receptora, presente em diversos tipos celulares. A SHP2 desempenha um papel essencial na via de sinalização RAS/MAPK, que regula processos fundamentais como a proliferação celular, diferenciação, metabolismo, apoptose e sobrevivência celular. O gene PTPN11 é composto por 16 exons, onde o primeiro exon contém uma região 5' não traduzida e o códon de início da tradução (ATG). Os últimos exons, 15 e 16, incluem o códon de parada (TGA) e a região 3' não traduzida. A proteína SHP2 resultante possui 593 aminoácidos e

é dividida em quatro domínios principais: dois domínios tandem SH2 (N-terminal e C-terminal), um domínio PTP central e uma cauda hidrofílica C-terminal. Os domínios SH2 são responsáveis por interagir com ativadores que contêm fosfotirosina, especialmente através de sítios de ligação no domínio N-SH2. O domínio PTP contém quatro loops estruturais: P, pY, WPD e Q, que juntos formam o 'bolso do sítio ativo' da enzima e desempenham papéis específicos na atividade da SHP2. Os resíduos C459 e R465 são cruciais para a catálise enzimática: R465 ajuda a estabilizar o substrato de fosfotirosina e o complexo enzimático, enquanto C459 realiza o ataque nucleofílico no átomo de fósforo, transferindo o grupo fosfato do substrato para a enzima. No estado basal, a proteína SHP2 adota uma conformação fechada e autoinibitória, devido a uma interação de baixo nível entre o domínio N-SH2 e o sítio catalítico do domínio PTP. Para ativar a proteína, essa conformação precisa se abrir, o que permite a entrada do substrato no sítio catalítico. A abertura da conformação é induzida por interações específicas entre o domínio N-SH2 e moléculas de sinalização upstream. Essa mudança conformacional funciona como um "interruptor molecular", ativado apenas quando há interação com parceiros de sinalização, permitindo que a SHP2 estimule a cascata Ras/MAPK. A via RAS/MAPK é altamente regulada e qualquer mutação ou aberração em genes envolvidos, como o PTPN11, pode desregular essa via, resultando em múltiplas anomalias de desenvolvimento (ATHOTA et al., 2020).

2.6 Tratamento da síndrome de Noonan

Desde a primeira descrição da síndrome de Noonan, o tratamento dos diversos defeitos tem sido predominantemente sintomático, como a correção cirúrgica de anomalias cardíacas ou esqueléticas, o uso de hormônio de crescimento para tratar a baixa estatura, e a reabilitação funcional para déficits cognitivos. No entanto, a identificação das bases genéticas da SN e de outras RASopatias nas últimas duas décadas, juntamente com o desenvolvimento de modelos animais, resultou em uma compreensão mais detalhada dos mecanismos moleculares subjacentes a essas manifestações. Esses avanços possibilitaram a identificação de alvos moleculares para intervenções farmacológicas específicas, oferecendo perspectivas para o tratamento de defeitos progressivos pós-natais da síndrome, como cardiomiopatia hipertrófica, atraso no crescimento e comprometimento cognitivo. Dada a desregulação central da via

RAS/MAPK na fisiopatologia da SN e de outras RASopatias, estratégias terapêuticas voltadas para a redução dessa ativação mostram-se promissoras. Diversos agentes específicos, como inibidores de SHP2 e MEK, já foram desenvolvidos e estão em uso clínico no tratamento de malignidades associadas à hiperativação da via RAS/MAPK. Esses agentes podem, potencialmente, ser aplicados também no tratamento de pacientes com outras RASopatias. Além disso, moléculas com capacidade de modular a ativação da via RAS/MAPK, já indicadas para outras condições não malignas, também têm demonstrado potencial terapêutico. Exemplos incluem análogos do peptídeo natriurético tipo C, utilizados no tratamento da acondroplasia, e estatinas, empregadas no manejo da hipercolesterolemia. O reposicionamento desses fármacos representa uma abordagem inovadora e desafiadora para prevenir ou mitigar as complicações médicas associadas às RASopatias (SAINT-LAURENT et al., 2023).

3. MÉTODO

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo observacional, descritivo e de braço único. A participante do estudo foi convidada mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A), elaborado em concordância à Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) no. 466/12 e à carta circular no. 166/2018 - CONEP/SECNS/MS.

Após aprovação pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos, CAAE 75133223.6.0000.0023, em 17/11/2023, foram conduzidos debates e entrevistas com a participante da pesquisa, para a obtenção e leitura de dados documentais, relatórios médicos, e coleta de informações significativas para a descrição do relato de caso. Na apresentação do caso, objetivou-se apresentar os dados relevantes para a pesquisa em uma sequência cronológica e organizada. Dados não relevantes à compreensão do caso, como detalhes de datas de exames, dados confusos ou não confirmados foram excluídos da apresentação dos resultados.

Em paralelo à construção do relato de caso clínico foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre o tema em estudo. Foram selecionados e revisados artigos, capítulos de livros e outras fontes relevantes publicadas entre 2020 e 2024, acessados principalmente por meio da base de dados PubMed. Os termos de busca incluíram "Noonan Syndrome", "RASopathies", "PTPN11 mutation" e "growth hormone therapy",

com o uso da expressão booleana “AND” ou “E”. Selecionou-se artigos originais, revisões sistemáticas e diretrizes que abordassem a etiologia, diagnóstico, manifestações clínicas e estratégias de tratamento da síndrome de Noonan. A seleção dos materiais baseou-se na relevância para o tema e na qualidade metodológica dos estudos, visando proporcionar uma síntese abrangente e atualizada (GALVÃO; PEREIRA, 2022).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados iniciais da participante

LCBN, sexo feminino, branca, natural de Brasília-DF, com 3 anos de idade na admissão inicial na SES-DF. A participante é a primeira filha de um casal não consanguíneo. A gestação foi descrita como sem intercorrências maternas significativas, exceto pelo diagnóstico de Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR) observado no segundo trimestre da gestação. A mãe, com 39 anos e altura de 150 cm, e o pai, com 39 anos e altura de 167 cm no momento do nascimento, realizaram o pré-natal adequadamente e negaram o uso de álcool, cigarro ou drogas ilícitas durante a gravidez.

Dados do nascimento

LCBN nasceu de parto cesárea devido à desproporção céfalo-pélvica, com peso de 2505 kg, comprimento de 45,5 cm, perímetro cefálico de 30 cm e Apgar de 8/9. Foi classificada como Pequena para Idade Gestacional (PIG) e recebeu alta hospitalar com a genitora sem complicações imediatas.

Evolução Clínica

Aos 2 meses de idade foi auscultado um sopro cardíaco, o que motivou o encaminhamento para avaliação com cardiologista pediátrico. LCBN foi diagnosticada com cardiopatia congênita, especificamente Comunicação Interatrial (CIA) e Estenose Pulmonar Infundibular Valvar. Em 08/08/2005, foi submetida a cirurgia cardíaca após tentativa sem sucesso de cateterismo.

Com um quadro de baixa estatura, LCBN foi encaminhada, aos 6 anos, para avaliação genética no serviço da SES-DF. Durante o exame clínico, foram identificados os seguintes achados fenotípicos: cabelos normoimplantados na frente e baixo implantados na nuca, ptose palpebral bilateral, baixa implantação das orelhas, raiz nasal baixa, columela curta, lábio superior em arco do cupido, oclusão incompleta da arcada

dentária anterior, discreta micrognatia, encurtamento do 5º quirodáctilo, e presença de sopro sistólico (+++/6+).

Exames laboratoriais e diagnóstico

Foram realizados exames laboratoriais, incluindo cariótipo, que revelou um padrão feminino normal (46,XX), e curva de GH com clonidina, que não mostrou resposta após o estímulo. Com base nos achados clínicos e laboratoriais, foi diagnosticada síndrome de Noonan associada à condição de Pequena para Idade Gestacional (PIG).

Tratamento e acompanhamento

O tratamento com hormônio de crescimento (rhGH) foi iniciado e a participante foi acompanhada regularmente com a endocrinopediatra. A tabela 2 apresenta a evolução do tratamento com rhGH, no qual é possível observar um aumento significativo na estatura de LCBN.

A análise integrada dos parâmetros de altura, peso, dose de hormônio de crescimento (rhGH), velocidade de crescimento, idade óssea e idade cronológica da participante revela uma resposta robusta ao tratamento com rhGH, especialmente durante os primeiros anos de intervenção. LCBN apresentou um ganho total de 48 cm ao longo do tratamento, atingindo uma estatura final de 149 cm aos 15 anos de idade. Essa altura é próxima da altura-alvo genética estimada em 150 cm, calculada com base nas alturas dos pais (150 cm para a mãe e 167 cm para o pai).

Durante o período inicial de tratamento, entre 6 e 10 anos, LCBN experimentou uma velocidade de crescimento acelerada, atingindo picos de até 14 cm/ano. Esse crescimento coincidiu com o início da administração de rhGH em doses que variaram de 2,4 a 3,8 UI/dia. Com o aumento progressivo da dose de rhGH, observou-se uma elevação proporcional na velocidade de crescimento, demonstrando uma resposta inicial positiva ao tratamento. A correlação entre o aumento da dose de rhGH e a aceleração no crescimento linear reflete o impacto do hormônio no estímulo à proliferação das placas de crescimento epifisárias.

Tabela 2. Evolução clínica da participante durante o tratamento com rhGH.

Data	Estatura (cm)	Peso (kg)	Dose de rhGH (UI/dia)	IGF- 1 (ng/mL)	IGFBP-3 (mcg/mL)	Idade óssea	Idade	Velocidade crescimento
19/06/2008	101	15,3	Sem uso	Não avaliado	Não avaliado	6 anos	6 a e 1 m	4 cm/ano
14/08/2008	Não avaliada	16	2,4	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	6 a e 5 m	Não avaliado
27/11/2008	105	16,4	2,4	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	6 a e 8 m	Não avaliado
18/03/2009	108	16,8	2,4	285	Não avaliado	Não avaliado	7 anos	9 cm/ano
24/06/2009	110	18,4	2,4	Não avaliado	Não avaliado	7 anos	7 a e 3 m	9 cm/ano
30/09/2009	113	18,5	3	317	Não avaliado	Não avaliado	7 a e 6 m	10 cm/ano
03/02/2010	115	20,2	3,1	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	7 a e 11 m	6 cm/ano
07/07/2010	118	20,5	3,1	423	Não avaliado	8 a e 3 m	8 a e 4 m	7,2 cm/ano
13/10/2010	119	21	3,12	264	4,3	Não avaliado	8 a e 7 m	3 cm/ano
23/02/2011	122	21,8	3,28	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	9 anos	9 cm/ano
08/06/2011	123	23	3,28	374	Não avaliado	11 anos	9 a e 3 m	5,4 cm/ano
31/08/2011	125	23,7	3,28	Não avaliado	Não avaliado	10 a e 6 m	9 a e 5 m	4 cm/ano
08/02/2012	125	24,2	3,6	182	Não avaliado	10 anos	9 a e 11 m	9 cm/ano
03/05/2012	129	25,3	3,8	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	10 a e 2 m	Não avaliado
16/05/2012	128	25,6	3,8	266	4,9	Não avaliado	10 a e 2 m	14 cm/ano
19/09/2012	130	27,5	4	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	10 a e 6m	6,9 cm/ano
27/03/2013	133	29,5	4,8	362	Não avaliado	12 anos	11 anos	6,2 cm/ano
31/07/2013	137	31,5	4,8	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	11 a e 4 m	9,6 cm/ano
25/06/2014	143	36,3	5,4	592	Não avaliado	12 anos	12 a e 3 m	6,7 cm/ano
10/10/2014	143	38,4	5,76	592	Não avaliado	Não avaliado	12 a e 7 m	5,5 cm/ano
30/01/2015	145	38,2	5,6	552	Não avaliado	13 anos	12a e 10m	3,9 cm/ano
08/04/2015	145	40	6	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	13 a e 1 m	3,6 cm/ano
31/07/2015	147	41,7	6	Não avaliado	Não avaliado	13 a e 6 m	13 a e 4 m	4,8 cm/ano
23/10/2015	148	43	6	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	13 a e 7 m	4,3 cm/ano
22/01/2016	148	42	7,2	433	Não avaliado	14 a e 11 m	13 a e 10 m	2,5 cm/ano

08/04/2016	148	43,1	7	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	14 a e 1 m	2,8 cm/ano
27/07/2016	149	47,4	7	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	14 a e 4m	2,5 cm/ano
07/10/2016	149	49,8	sem uso	618	Não avaliado	15 anos	14 a e 6 m	1,3 cm/ano
18/04/2017	149	47,5	sem uso	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	15 a e 1 m	0,9 cm/ano

Contudo, a partir dos 11 anos, a velocidade de crescimento começou a diminuir, com uma média de 6 a 9 cm/ano. Esse padrão de desaceleração é esperado, uma vez que a idade óssea da participante começou a acompanhar mais de perto a idade cronológica, refletindo a proximidade do fechamento das placas epifisárias. Aos 14 anos, a dose de rhGH foi aumentada para 7,2 UI/dia, mas a velocidade de crescimento já havia diminuído para 2,5 cm/ano, sugerindo uma resposta limitada do tratamento nesta fase.

A relação entre os níveis de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) e o crescimento de LCBN também é notável. Durante o período de crescimento mais acentuado, os níveis de IGF-1 aumentaram, atingindo um pico de 592 ng/mL aos 12 anos, corroborando o efeito anabólico do rhGH. Contudo, a elevação subsequente dos níveis de IGF-1 após os 13 anos não resultou em um ganho expressivo de altura, indicando que o potencial de crescimento de LCBN já havia sido alcançado, em consonância com o avanço da idade óssea.

O peso da participante também acompanhou o crescimento linear, refletindo o efeito sistêmico do rhGH no metabolismo e na composição corporal. Aos 6 anos, LCBN pesava 15,3 kg, e, ao final do tratamento, seu peso era de 49,8 kg. A progressão do peso foi proporcional ao aumento da dose de rhGH e ao ganho de altura, o que é consistente com os efeitos conhecidos do hormônio de crescimento no aumento da massa corporal magra.

Finalmente, a maturação óssea de LCBN, medida pela idade óssea, progrediu de forma acelerada após o início do tratamento, chegando a se equiparar à idade cronológica aos 12 anos. Esse achado é consistente com o efeito do rhGH no desenvolvimento esquelético. Aos 15 anos, a idade óssea da participante era equivalente à idade cronológica, indicando o fechamento das placas epifisárias e o fim do crescimento linear. A diminuição da velocidade de crescimento para 0,9 cm/ano aos 15 anos reforça esse processo.

O tratamento com rhGH foi eficaz em promover um crescimento significativo em LCBN, possibilitando que ela atingisse uma altura final próxima à sua altura-alvo genética. A resposta inicial ao tratamento foi positiva, com ganhos de altura expressivos durante os primeiros anos de intervenção, especialmente entre 6 e 10 anos. No entanto, a velocidade de crescimento diminuiu progressivamente à medida que a idade óssea avançava, indicando o fim do potencial de crescimento linear. Esses achados corroboram a importância do uso precoce de rhGH em pacientes com SN para otimizar os resultados de crescimento, além de destacar a necessidade de monitoramento contínuo da idade óssea e da velocidade de crescimento ao longo do tratamento.

LCBN foi submetida a análise genética final aos 21 anos, foi realizado um exame de painel de NGS para a síndrome de Noonan, que revelou uma variante patogênica em heterozigose no gene PTPN11 - ch12:112477719; NM_002834.5; c.922A>G; p.(Asn308Asp). Esta variante patogênica é compatível com o diagnóstico de síndrome de Noonan, confirmando a etiologia genética da síndrome e explicando os achados clínicos observados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome de Noonan (SN) é uma condição genética com uma ampla gama de manifestações clínicas, o que pode tornar o diagnóstico um desafio. Este relato de caso descreve uma participante do sexo feminino diagnosticada com SN, LCBN, acompanhada por uma equipe multidisciplinar composta por pediatra, cardiologista pediátrico, endocrinopediatra e geneticista. O acompanhamento ocorreu no serviço de genética médica da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), e os dados foram integrados para fornecer uma compreensão aprofundada da síndrome.

O diagnóstico foi confirmado através de uma combinação de exames laboratoriais, incluindo cariótipo, testes hormonais e um painel de NGS (sequenciamento de nova geração) que identificou uma variante patogênica no gene PTPN11. Este achado foi consistente com o quadro clínico da participante, que apresentou dismorfismos faciais, cardiopatia congênita e baixa estatura.

O tratamento com hormônio de crescimento recombinante (rhGH) foi iniciado e monitorado regularmente por uma endocrinopediatra, com ajustes nas dosagens conforme a resposta clínica. Os resultados mostraram um aumento significativo na

estatura e ganho de peso ao longo do tempo. O tratamento foi mantido até os 15 anos, momento em que a altura final da participante foi alcançada.

Os resultados obtidos demonstram a eficácia do rhGH no aumento da estatura de pacientes com SN, apesar das variações individuais na resposta ao tratamento. A análise contínua dos dados clínicos e laboratoriais destacou a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado para a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Além disso, a identificação da variante patogênica no gene PTPN11 reforça a importância dos testes genéticos na confirmação do diagnóstico de síndrome de Noonan, especialmente em casos com fenótipo sugestivo, mas não conclusivo. Este caso ilustra a relevância de uma abordagem terapêutica personalizada e o valor do acompanhamento multidisciplinar para o manejo clínico de pacientes com SN.

Em conclusão, o acompanhamento contínuo e a intervenção precoce são cruciais para a gestão eficaz da síndrome de Noonan, destacando a necessidade de uma abordagem integrada e personalizada para otimizar o desenvolvimento e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, Mary J.; SHARMA, Sandeep. Noonan Syndrome. [s.l.]: StatPearls Publishing, 2023.
- ATHOTA, Jeevana Praharsha; BHAT, Meenakshi; NAMPOOTHIRI, Sheela; et al. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with PTPN11 mutations. **BMC medical genetics**, v. 21, n. 1, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12881-020-0986-5>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- BUTLER, Merlin G.; MILLER, Bradley S.; ROMANO, Alicia; et al. **Genetic conditions of short stature: A review of three classic examples**. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1011960>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- CAPPA, Marco; D'ANIELLO, Francesco; DIGILIO, Maria Cristina; et al. Noonan syndrome growth charts and genotypes: 15-year longitudinal single-centre study. **Hormone research in paediatrics**, p. 1–13, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38964306/>>. Acesso em: 10 ago. 2024.
- CARCAVILLA, Atilano; SUÁREZ-ORTEGA, Larisa; RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, Amparo; et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. **Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003)**, v. 93, n. 1, p. 61.e1-61.e14, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493603/>>. Acesso em: 30 mar. 2024.
- DAHLGREN, Jovanna; ALBERTSSON-WIKLAND, Kerstin. GH responsiveness in children with Noonan syndrome compared to Turner syndrome. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.737893>>. Acesso em: 1 abr. 2024.
- DAHLGREN, Jovanna; NOORDAM, Cees. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan syndrome. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 7, p. 2034, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35407641/>>. Acesso em: 10 abr. 2024.
- DE MIGUEL REINOSO, A. **Día mundial del Síndrome de Turner**. Disponível em: <<https://somosdisca.es/dia-mundial-del-sindrome-de-turner/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018>. Acesso em: 30 mar. 2024.
- JORGE, Alexander A. L.; EDOUARD, Thomas; MAGHNIE, Mohamad; et al. Outcomes in growth hormone-treated Noonan syndrome children: impact of PTPN11 mutation status. **Endocrine connections**, v. 11, n. 4, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1530/ec-21-0615>>. Acesso em: 15 abr. 2024.

- MENDELICS, E. **Síndrome de Noonan**. Disponível em: <<https://blog.mendelics.com.br/sindrome-de-noonan/>>. Acesso em: 4 set. 2024.
- LE QUELLEC, Aurore; EDOUARD, Thomas; AUDEBERT-BELLANGER, Séverine; et al. Joint involvement in Noonan syndrome. **A retrospective paediatric descriptive study. Joint, bone, spine: revue du rhumatisme**, v. 89, n. 1, p. 105270, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105270>>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- LINGLART, Léa; GELB, Bruce D. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. **American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics**, v. 184, n. 1, p. 73–80, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31765>>. Acesso em: 06 set. 2024.
- PATTI, Giuseppa; SCAGLIONE, Marco; MAIORANO, Nadia Gabriella; et al. Abnormalities of pubertal development and gonadal function in Noonan syndrome. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1213098>>. Acesso em: 30 mar. 2024.
- ROBERTS, A. E. **Noonan Syndrome**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/?report=printable>>. Acesso em: 3 set. 2024.
- SAINT-LAURENT, Céline; MAZEYRIE, Laurène; YART, Armelle; et al. Novel therapeutic perspectives in Noonan syndrome and RASopathies. **European journal of pediatrics**, v. 183, n. 3, p. 1011–1019, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-023-05263-y>>. Acesso em: 30 mar. 2024.
- SELÅS, Magnhild. Language profiles in Noonan Syndrome – A multiple case study. **Clinical linguistics & phonetics**, p. 1–15, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/02699206.2023.2298976>>. Acesso em: 30 mar. 2024.
- SIQUEIROS-SANCHEZ, Monica; RAI, Bhavana; CHOWDHURY, Samir; et al. Syndrome-specific neuroanatomical phenotypes in girls with turner and Noonan syndromes. **Biological psychiatry: cognitive neuroscience and neuroimaging**, v. 9, n. 2, p. 146–155, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.08.012>>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- SODERO, Giorgio; CIPOLLA, Clelia; PANE, Lucia Celeste; et al. Efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. **Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society**, v. 69–70, n. 101532, p. 101532, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2023.101532>>. Acesso em: 1 set. 2024.
- ZENKER, Martin; EDOUARD, Thomas; BLAIR, Joanne C.; et al. Noonan syndrome: improving recognition and diagnosis. **Archives of disease in childhood**, v. 107, n. 12, p. 1073–1078, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>>. Acesso em: 30 mar. 2024.