

Apresentando uma Síndrome - Editado por Claudette H. Gonzalez

Presenting a Syndrome

Síndrome de Noonan

Noonan Syndrome

Chong Ae Kim¹
Claudette H. Gonzalez²

Resumo

Os autores apresentam a Síndrome de Noonan comentando as manifestações clínicas, o diagnóstico, o diagnóstico diferencial e os aspectos genéticos.

A primeira descrição da Síndrome de Noonan foi feita por Kobylinski em 1883. Noonan & Ehmke, em 1963, baseados em 9 pacientes de ambos os sexos, definiram uma nova condição, distinta de Síndrome de Turner, que mais tarde veio a receber o epônimo Síndrome de Noonan. Sua incidência foi estimada entre 1:1000 a 1:2500 nascidos vivos. Caracteriza-se por baixa estatura, defeito cardíaco, pescoço curto ou alado, deformidade torácica, facies característico com hipertelorismo e retardo mental em alguns casos.

Características clínicas (figuras 1 e 2)

As características craniofaciais nos afetados pela Síndrome de Noonan modificam-se com a idade. No período neonatal, os achados principais são: o hipertelorismo com inclinação palpebral antimongolóide (95%), filtrum com sulcos evidentes (95%), orelhas com implantação baixa ou pos-

teriorizada (90%), excesso de pele e baixa implantação de cabelo na região posterior do pescoço (55%), palato alto (45%) e micrognatia (25%).

No lactente, a cabeça é relativamente grande com turricefalia. O hipertelorismo, a presença de olhos proeminentes e ptose palpebral uni ou bilateral são característicos. O nariz é bulboso, com a ponte nasal achatada e a base alargada. Posteriormente, no escolar, a face parece grotesca ou miopática e o contorno facial torna-se triangular. Durante a adolescência e no adulto jovem os olhos tornam-se menos proeminentes e o nariz mais fino, com a ponte nasal mais alta. O pescoço é alado ou com os trapézios proeminentes.

Na fase adulta, as pregas nasolabiais são proeminentes, a implantação de cabelo na fronte é alta e a pele torna-se enrugada e transparente.

Ao nascimento, o comprimento médio é de 47 cm e o peso é em geral normal em 40% dos afetados pela Síndrome de Noonan, podendo ser elevado em alguns afetados devido à presença de edema subcutâneo. Durante a infância, o crescimento estatural tende a ser paralelo ao terceiro percentil em 60% dos casos e a velocidade de crescimento normal. Na puberdade o estirão de crescimento pode estar ausente ou reduzido. A idade óssea está atrasada em mais de 20% dos casos. Os níveis de hormônio de crescimento encontram-se normais com leve aumento de somatomedina. A estatura final média no homem é 162,5 cm e na mulher é 152 cm.

Defeitos cardíacos são encontrados em 2/3 dos paciente com Síndrome de Noonan. As anomalias mais comuns são: estenose pulmonar (50%), comunicação interauricular (10%), hipertrofia septal assimétrica (910%), comunicação interventricular (5%) e persistência do canal arterial (3%).

Outras cardiopatias como o prolapso da valva mitral, a anomalia de Ebstein, o ventrículo único e a estenose do ramo da artéria pulmonar tem sido descritas também nos afetados.

O eletrocardiograma revela tipicamente desvio axial para a esquerda em 33% dos casos a despeito do fato de que as principais anomalias cardíacas envolvem o lado direito do coração.

Em relação ao sistema genitourinário nos indivíduos afetado pela síndrome, observa-se no sexo masculino um desenvolvimento puberal com virilização e subsequente fertilidade em cerca de 40% dos casos. A criptorquidia, comumente bilateral, que ocorre em 60% dos meninos, pode causar espermatogênese deficiente e esta levar a esterilidade. No sexo feminino observa-se que a maioria das afetadas são férteis, a puberdade pode ser normal ou atrasada e em geral, os níveis de gonadotrofinas são normais.

Deformidade torácica com *pectus carinatum* superior e *pectus excavatum* inferior é encontrada em 70% dos pacientes com Síndrome de Noonan. O tórax é largo, em forma de pirâmide invertida. Na infância, o tórax parece curto e os mamilos baixo-implantados. Nas axilas há uma prega cutânea que persiste até a fase adulta. Outras anomalias esqueléticas incluem: *cubitus valgus* (50%), má oclusão dentária (35%), clinobraquidactilia e alargamento da ponta dos dedos (30%) e anomalias vértebro/esternais (25%).

As manifestações cutâneas na Síndrome de Noonan incluem: nevus pigmentar (25%), manchas "café-au-lait" (10%), lentiginosas (2%) e queratose *pilaris atrophicans* facial.

Defeitos de sangramento como deficiência de fator XI, doenças de Von Willebrand e disfunção plaquetária são observados em 20% dos afetados pela Síndrome de Noonan. A hipoplasia medular

Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcântara" do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Unidade de Genética Clínica.

1 Mestre em Pediatria pela FMUSP. Chefe da Unidade

2 Professora Associada do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da FMUSP.

Casuística

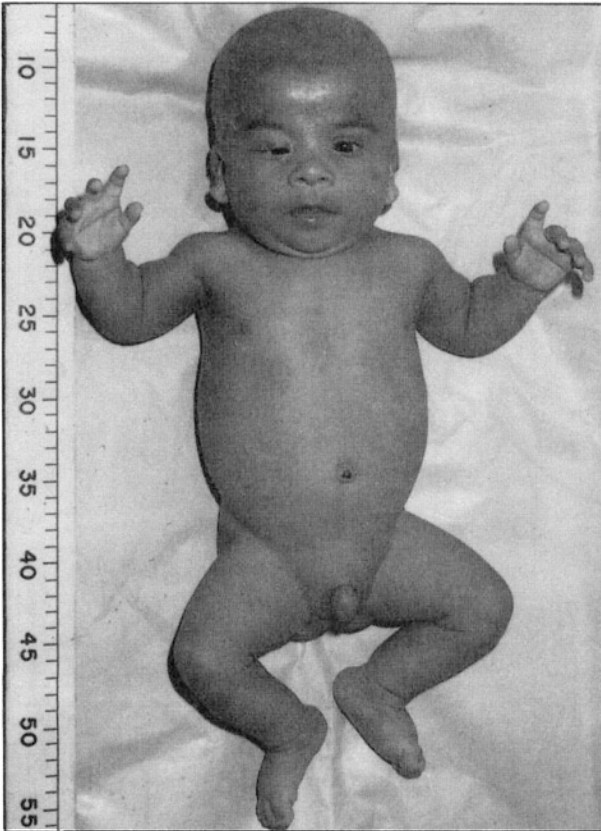
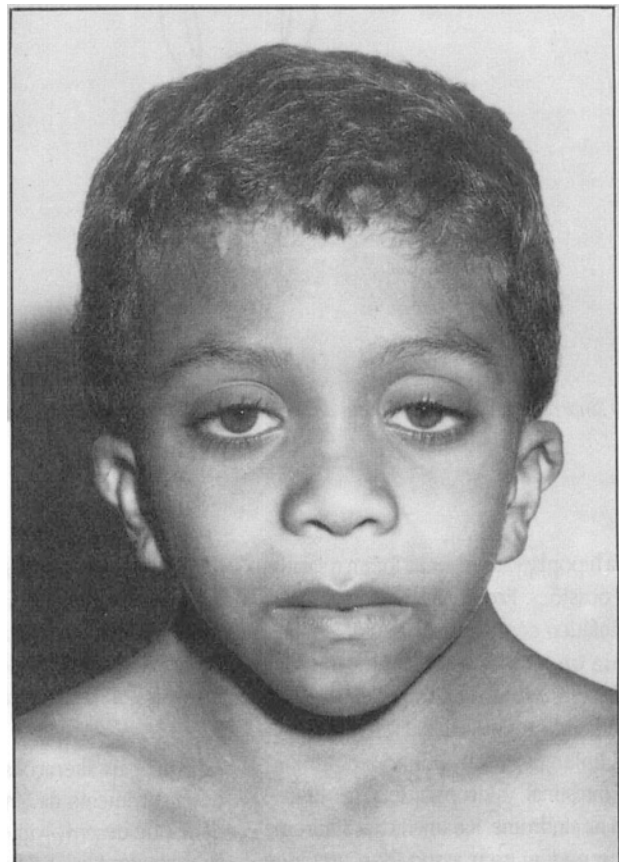


Figura 1 - Síndrome de Noonan. Aspectos clínicos aos dois meses e seis anos e seis meses. Vide texto.



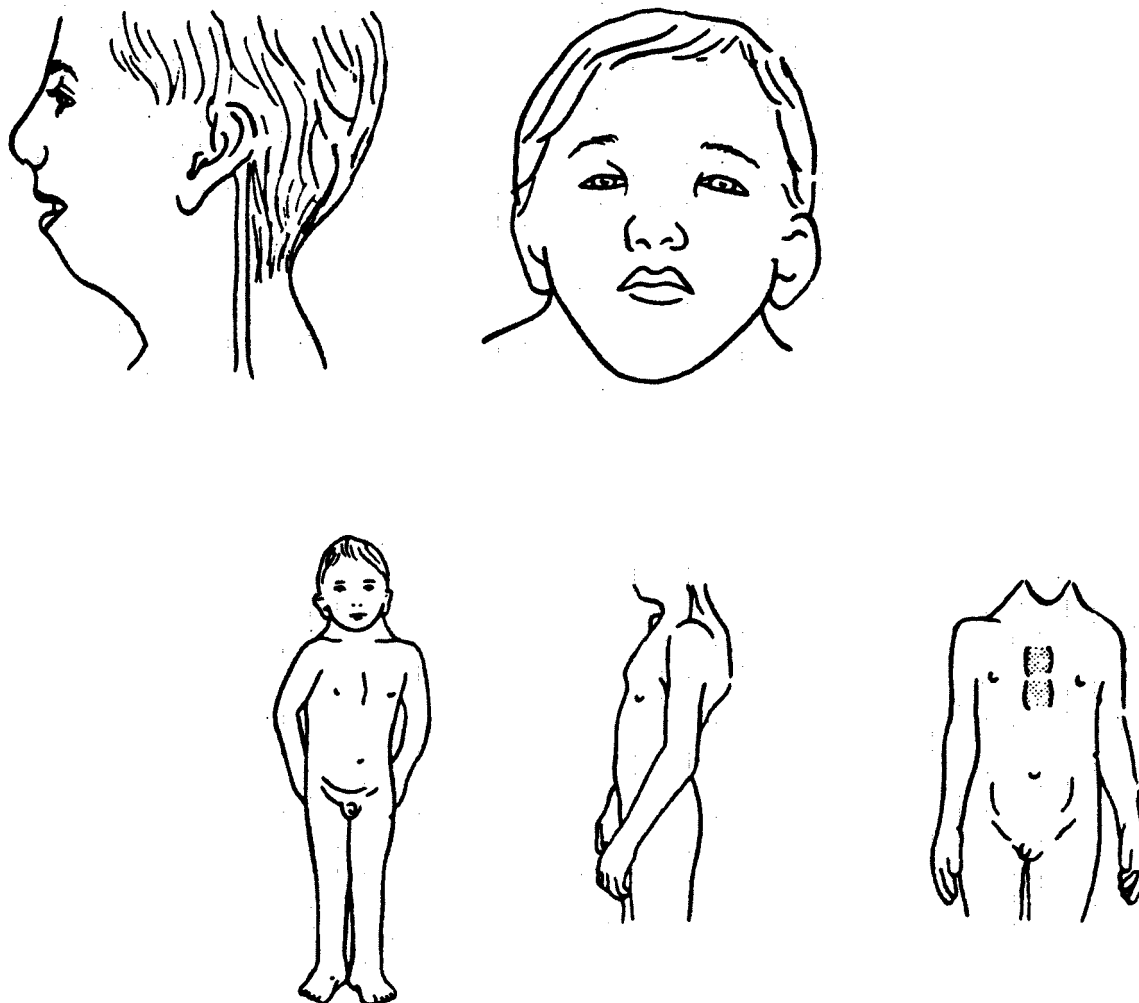


Figura 2 - Síndrome de Noonan. Símula das principais alterações somáticas. Vide texto.

e a anemia hipoplásica congênita foram relatadas em raras ocasiões. Problemas relacionados ao sistema linfático como a displasia congênita, a hipoplasia ou a aplasia da cadeia linfática observados em 20% dos casos podem levar ao linfedema geral ou periférico. Descreveram-se também linfangiectasia pulmonar, linfangiectasia intestinal, hidropsia fetal e higroma cístico na síndrome. Raramente na Síndrome de Noonan podem estar associados: tireoidite

autoimune, feocromocitoma, ganglioneuroma, schwannoma maligno, contraturas congênitas, malformação de Chiari, xantomias orais e cutâneas, queratose odontogênica, hipertermia maligna, polidactilia e vasculite.

As principais alterações observadas quanto ao desenvolvimento na Síndrome de Noonan são: déficit de desenvolvimento na infância (40%), atraso motor (26%), dificuldade no aprendizado

(15%), atraso na linguagem (20%) e surdez (12%).

Observa-se que o QI dos afetados varia de 64 a 127 com média de 102. Nora & cols. (1974) observaram quocientes de inteligência dos afetados em média 10 pontos inferiores aos dos membros normais da família. O retardo moderado é encontrado em mais de 35% dos casos.

Diagnóstico diferencial

Inclui a Síndrome de Turner, a Síndrome de Aarskog, a Sequência de Klippel-Feil, a síndrome de alcoolização fetal e a embriopatia por primidona.

A Síndrome de Turner e a Síndrome de Noonan têm em comum várias características tais como: baixa estatura, epicanto, hipertelorismo, pescoço alado, deformidade torácica e malformação cardíaca.

Na Síndrome de Turner, que sempre se associa ao fenótipo feminino, há disgenesia ovariana com hipoplasia ou agenesia de elementos germinativos. O cariótipo é anormal, podendo haver apenas monossomia (45,X), deleções ou outras alterações em um dos cromossomos X.

Na Síndrome de Noonan ambos os sexos são afetados e o cariótipo é normal.

Etiologia

A maioria dos casos descritos inicialmente foram de ocorrência esporádica. Trabalhos recentes indicam que há a transmissão familiar em 30 a 75% dos casos. Trata-se de herança autossômica dominante com expressão muito variável. O

fenótipo, particularmente em adultos, pode ser extremamente sutil. O exame cuidadoso dos familiares e a revisão de fotografias são necessários para detecção do afetado. O eletrocardiograma e o ecocardiograma devem ser solicitados sempre que o exame físico for duvidoso. Observa-se a transmissão do gene por via materna três vezes mais frequente que a transmissão por via paterna. Isto deve estar relacionado à criptorquidia e conseqüentemente infertilidade masculina.

Summary

The authors present the Noonan Syndrome emphasizing its clinical manifestations, the diagnosis, the differential diagnosis and the genetic aspects.

Referências

1. ALLANSON, J.E. - Noonan Syndrome. *J.Med.Genet.* 24:9, 1987.
2. BUYSE, M.L. - Birth Defects Encyclopedia. Center for Birth Defects Information Services, Inc. Dover, MA, 1990, p. 1257.
3. NORA J.J.; NORA A.H.; SINHA A.K.; SPANGLER R.D. & LUBS H.A. - The Ullrich - Noonan Syndrome (Turner phenotype). *Am.J.Dis. Child.* 127:48, 1974.
4. SMITH, D.W. & JONES, K.L. - *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1988. p.1257.

Aceito para publicação em
16 de abril de 1993.

Endereço para correspondência

Dra. Chong Ae Kim

Instituto da Criança

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 647

São Paulo - SP

05403.900