Cardiologia
TEORIA E PRÁTICA
EDIÇÃO XIX

Capítulo 16

ACHADOS DE SÍNDROME DE TURNER EM MENINA DIAGNOSTICADA COM ESTENOSE PULMONAR: SÍNDROME DE NOONAN

GIOVANA RECH[1]
EDUARDA PAIVA BORSA[1]
LOIS DE CESARO NUNES[1]
PEDRO DUTRA BATISTA[1]
LETÍCIA VIEIRA SENGER[1]
VITOR AGNE MAGNUS[1]
EMANUELLA LARA TARZO DE MEDINA COELI[1]
CLARA FIGUEIREDO DOS SANTOS[1]
JULIANA ROSSET DOS SANTOS[2]
JÚLIA ZANCHETTIN WERLANG[2]
MATHEUS RIBEIRO FRETES[1]
JÚLIA LARSEN DORCÍNIO[1]
RAFAELA COELHO PIRES[1]
MAURÍCIO ROUVEL NUNES[3]
RAFAEL FABIANO MACHADO ROSA[4]

1. Discente - Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
2. Discente - Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
3. Enfermeiro e Doutorando em Patologia na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.
4. Docente - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Palavras-chave
Síndrome de Noonan; Estenose Pulmonar; Síndrome de Turner.

DOI 10.59290/978-65-6029-208-6.16

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A síndrome de Noonan é uma doença genética autossômica dominante caracterizada por achados clínicos semelhantes aos da síndrome de Turner. Essa condição é marcada por características faciais distintas que variam conforme idade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldades de aprendizagem, baixa estatura, doenças cardíacas congênitas, anomalias renais, malformações linfáticas e problemas de coagulação. As variantes patogênicas que causam a síndrome de Noonan afetam genes envolvidos na via RAS-MAPK, resultando em sua desregulação. Os achados desses indivíduos incluem hipertelorismo/telecanto, orelhas com implantação baixa e pescoço alado. Destaca-se a estenose da válvula pulmonar como defeito mais frequente (MEDLINEPLUS, 2020).

O diagnóstico é predominantemente clínico e baseia-se na combinação dos achados fenotípicos com o histórico familiar do paciente, podendo ser confirmado por meio de testes genéticos. A identificação precoce é essencial para o manejo adequado, sendo que a abordagem multidisciplinar é imprescindível para o tratamento das complicações, incluindo a cardiopatia congênita (ROBERTS *et al*., 2013).

O objetivo deste trabalho foi relatar e discutir o caso clínico de uma paciente com características clínicas sugestivas de síndrome de Turner, mas que foi diagnosticada com síndrome de Noonan associada à estenose pulmonar. Esta descrição visa destacar a importância do diagnóstico diferencial entre ambas as síndromes, devido à sobreposição de muitas das suas manifestações clínicas.

MÉTODO

Trata-se de relato de caso coletado no mês de abril de 2019, realizado a partir da avaliação de uma paciente em um centro de referência hospitalar. As informações relacionadas ao caso clínico foram obtidas por meio da revisão do seu prontuário e dos exames complementares realizados por ela durante o período de acompanhamento. O estudo apresenta delineamento descritivo e narrativo, buscando oferecer uma análise aprofundada dos aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos observados ao longo do acompanhamento da paciente.

O caso clínico relatado incluiu uma paciente do sexo feminino, diagnosticada com estenose pulmonar e, posteriormente, síndrome de Noonan. O diagnóstico foi realizado a partir de sinais clínicos indicativos e foram corroborados por exames complementares, como exame de cariótipo, que foi normal (46,XX).

Este relato de caso destaca a importância do diagnóstico precoce e da abordagem terapêutica adequada na gestão da síndrome de Noonan, uma condição genética rara que pode envolver múltiplos sistemas, incluindo o cardiovascular. O diagnóstico e a intervenção precoces são fundamentais para a redução das complicações associadas à doença e para a melhoria da qualidade de vida e do prognóstico dos pacientes. Além disso, este estudo ressalta a relevância de um acompanhamento clínico multidisciplinar, visto que a síndrome de Noonan pode evoluir com diferentes manifestações ao longo do tempo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A paciente era a primeira filha de pais jovens, hígidos e não consanguíneos. Ela nasceu de parto normal, pesando 2980 g e medindo 47 cm. Aos 5 meses de vida, identificou-se uma cardiopatia congênita, que consistia em estenose pulmonar moderada. Essa detecção ocorreu por meio de um exame de ecocardiografia. Durante o seu acompanhamento clínico, aos 11

meses, foram observadas características fenotípicas marcantes, que incluíam pregas epicânticas, raiz nasal baixa, palato alto, micrognatia, orelhas de implantação baixa, pescoço alado, tórax largo, hérnia umbilical e retardo de crescimento (baixa estatura). Aos 4 anos e 8 meses, notaram-se alterações adicionais, como fendas palpebrais oblíquas para baixo, hipertelorismo ocular, ptose palpebral bilateral, clinodactilia dos quintos dedos das mãos e sobreposição dos dedos dos pés.

A ultrassonografia abdominal, a avaliação oftalmológica e as provas de coagulação foram normais. No exame dos olhos, foram vistos apenas os achados descritos previamente no exame físico, como a presença de pregas epicânticas.

Esses achados configuram um conjunto de características amplamente descritas na síndrome de Noonan. A baixa estatura, as características faciais típicas e as malformações cardíacas (em especial a estenose pulmonar) são pilares para o diagnóstico clínico desta condição.

Exames complementares

O cariótipo revelou uma constituição cromossômica feminina normal (46,XX), o que afastou a hipótese de síndrome de Turner. Nessa análise, analisou-se um número elevado de células (no caso, 100), com o objetivo de excluir um possível mosaicismo cromossômico. O achado e a análise são fundamentais para diferenciar as duas condições, que compartilham algumas características clínicas comuns, como pescoço alado e baixa estatura, mas diferem em aspectos genéticos e no padrão de herança (ROBERTS *et al.*, 2013; ZENKER *et al.*, 2022).

Características clínicas

A síndrome de Noonan caracteriza-se por uma série de manifestações clínicas. Dentre os achados faciais típicos, estão as fendas palpebrais amplamente espaçadas (hipertelorismo/telecanto) e inclinadas para baixo (antimongólicas), pregas epicânticas, ptose palpebral e orelhas baixo implantadas e rotadas posteriormente. Além disso, é comum haver pescoço largo ou alado, formato incomum do tórax (usualmente alargado ou em escudo, com presença de hipertelorismo mamário) com *pectus carinatum* e *excavatum*, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dificuldades de aprendizado, baixa estatura, doenças cardíacas congênitas (em especial a estenose pulmonar), anomalias renais, malformações linfáticas, criptorquidia em homens, predisposição ao desenvolvimento de neoplasias e distúrbios da coagulação. Como colocado previamente, nossa paciente apresentava muitos desses achados, o que possibilitou a realização do diagnóstico clínico da síndrome de Noonan.

Até 25% dos indivíduos afetados apresentam deficiência intelectual leve, sendo que os distúrbios de linguagem são mais frequentes na síndrome do que na população em geral (ROBERTS, 2001).

Exames de coagulação (incluindo tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, contagem de plaquetas e teste de agregação plaquetária) podem revelar anormalidades (ROBERTS, 2001). A realização de testes específicos para identificar qual é o distúrbio da coagulação é essencial para o tratamento adequado e para o monitoramento de complicações relacionadas a sangramentos. Isso é de grande importância, uma vez que os pacientes podem precisar de procedimentos invasivos, como a cirurgia cardíaca.

No que diz respeito às anormalidades renais, elas não foram identificadas em nossa paciente. Contudo, 11% dos indivíduos com síndrome de Noonan podem apresentar alguma alteração, sendo a dilatação da pelve renal a mais comum.

Outras manifestações, relatadas com menor frequência, incluem duplicidade do sistema coletor, anomalias rotacionais menores dos rins, hipoplasia renal, agenesia renal unilateral, ectopia renal, cistos renais bilaterais com cicatrizes e estenose ureteral distal (ROBERTS, 2001).

O desenvolvimento puberal masculino pode ocorrer de forma normal, atrasada ou inadequada. A espermatogênese prejudicada pode estar associada à criptorquidia, condição observada em 60 a 80% dos homens. Isso pode levar à infertilidade masculina. No caso das mulheres, a puberdade pode ocorrer com atraso, porém, a fertilidade geralmente permanece preservada (ROBERTS, 2001).

Estudos indicam que indivíduos com síndrome de Noonan, especialmente aqueles com variantes patogênicas em PTPN11, apresentam risco aumentado de malignidade (JONGMANS *et al.*, 2011). Alguns exemplos de neoplasias são a leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia mieloide aguda (LMA), além de tumores sólidos, como o rabdomiossarcoma e o neuroblastoma. A alteração hematológica mais comum é o distúrbio mieloproliferativo transitório, que pode evoluir para leucemia mielomonocítica juvenil em até 10% dos casos (NIEMEYER, 2014).

Manifestações cardiológicas

A estenose pulmonar moderada diagnosticada na paciente é a cardiopatia congênita mais comumente descrita em indivíduos com síndrome de Noonan, ocorrendo em cerca de 50 a 60% dos casos (LINGLART & GELB 2020). Esta condição está frequentemente associada a válvulas displásicas, que podem apresentar progressão ao longo do tempo, exigindo acompanhamento rigoroso, no intuito de prevenir complicações.

A cardiomiopatia hipertrófica, presente em 20 a 30% dos indivíduos, pode ser detectada ao nascimento ou se desenvolver durante a infância. Outros defeitos estruturais incluem defeitos septais atriais e ventriculares, estenose do ramo da artéria pulmonar e tetralogia de Fallot (ROBERTS, 2001).

A presença de malformações cardíacas é um dos critérios mais relevantes para o diagnóstico da síndrome e reforça a necessidade do manejo multidisciplinar dentro do tratamento e do monitoramento dos pacientes.

Mutações na via RAS-MAPK

A síndrome de Noonan está fortemente associada à presença de variantes patogênicas em genes que codificam proteínas da via RAS-MAPK, que é essencial para a sinalização intracelular e a regulação de processos como proliferação, diferenciação e apoptose celular (ZENKER *et al.*, 2022). Aproximadamente 80% dos casos de síndrome de Noonan apresentam envolvimento de genes como o PTPN11, o SOS1, o RAF1 e o RIT1, que aumentam a sinalização desta via, resultando em uma ativação prolongada e desregulada (ROBERTS *et al.*, 2013; ZENKER *et al.*, 2022).

Entre as variantes patogênicas mais comuns, as alterações no gene PTPN11 são responsáveis por cerca de 50% dos casos e estão frequentemente associadas à presença de estenose pulmonar e de baixa estatura. Já anormalidades no gene RAF1 têm maior associação com cardiomiopatia hipertrófica, um subtipo menos frequente, mas grave, de cardiopatia na síndrome de Noonan (LINGLART & GELB, 2020). A identificação dessas variantes permite estabelecer importantes correlações genótipo-fenótipo, auxiliando no manejo clínico e na estratificação de risco para complicações específicas.

Evidências

A paciente apresenta manifestações clínicas compatíveis com a síndrome de Noonan, reforçadas pelo diagnóstico diferencial com a síndrome de Turner, que foi afastada pelo cariótipo normal e pelo padrão de herança autossômica dominante. O **Quadro 16.1** resume as principais diferenças entre as duas síndromes. A presença de estenose pulmonar, uma das principais características cardíacas da síndrome, está alinhada com a literatura, que relata sua presença em até 60% dos casos (LINGLART & GELB, 2020).

Quadro 1.16 Comparação entre os achados da síndrome de Noonan e da síndrome de Turner

Características	Síndrome de Noonan	Síndrome de Turner
Cariótipo	Normal	Alterado (monossomia total ou parcial do cromossomo X - a constituição 45,X é a mais frequente)
Sexo afetado	Ambos (feminino e masculino, pois a condição é gênica, com um padrão de herança autossômico dominante)	Exclusivamente feminino
Malformação cardíaca	Estenose pulmonar (é o principal defeito, descrito em 50-60% dos casos), cardiomiopatia hipertrófica	Coarctação da aorta, válvula aórtica bicúspide e hipoplasia do ventrículo esquerdo
Pescoço alado	Presente	Presente
Baixa estatura	Presente, mas o comprimento ao nascer geralmente é normal	Presente, estatura geralmente menor que a média ao nascimento
Fertilidade	Ciclo menstrual normal em mulheres, com fertilidade preservada. Os homens podem apresentar infertilidade	Usualmente amenorreia e infertilidade devido à disgenesia ovariana (falência gonadal)
Capacidade intelectual	Dificuldades de aprendizagem, mais comumente leves	Inteligência, na maior parte das vezes, dentro da média (possibilidade de deficiências específicas, como dificuldade em matemática)

Fonte: Adaptado de LINGLART & GELB, 2020; e ROBERTS *et al*., 2013.

O papel das alterações em genes da via RAS-MAPK é central na patogênese da síndrome. A hiperatividade dessa via explica muitas das manifestações clínicas, incluindo alterações cardíacas, defeitos no crescimento e dismorfismos faciais (ZENKER *et al*., 2022; ROBERTS *et al*., 2013). Esse entendimento não apenas facilita o diagnóstico, mas também abre perspectivas para abordagens terapêuticas direcionadas, como o uso potencial de inibidores de MEK em casos com manifestações graves, especialmente na presença de cardiopatias significativas (LINGLART & GELB, 2020).

Multidisciplinaridade

O acompanhamento dos pacientes com síndrome de Noonan deve incluir avaliação cardiológica regular, para monitoramento da progressão da estenose pulmonar e detecção precoce de complicações. Além disso, consultas com a endocrinologia são indicadas para o manejo do crescimento e para avaliação da puberdade, considerando a frequência de alterações hormonais relatadas nessa condição (DAHLGREN & NOORDAM, 2022).

Por fim, o suporte genético para os familiares é essencial, dado o padrão autossômico dominante da síndrome, permitindo identificar possíveis manifestações em outros membros da

família. É importante lembrar que indivíduos acometidos pela síndrome possuem 50% de risco de terem filhos acometidos pela mesma, e esse risco se aplica a cada gestação. Esse é bastante diferente daquele observado na síndrome de Turner, em que os casos costumam ser isolados e esporádicos (o risco de um casal ter uma nova filha com síndrome de Turner em uma futura gestação é o mesmo da população em geral, sendo que mulheres com a síndrome usualmente apresentam falência ovariana e são, na sua grande maioria, inférteis) (ROBERTS *et al*., 2013).

CONCLUSÃO

Este caso clínico evidencia a importância de distinguir a síndrome de Noonan da síndrome de Turner, uma vez que ambas podem ter apresentação clínica semelhante, com baixa estatura, pescoço alado e cardiopatia congênita. O diagnóstico diferencial cuidadoso, aliado à confirmação genética (principalmente por meio do exame de cariótipo, para a síndrome de Turner), é crucial para o direcionamento do manejo e a prevenção de complicações (ROBERTS *et al*., 2013; ZENKER *et al*., 2022).

O papel das variantes patogênicas, como alterações no gene PTPN11, é central para compreender os mecanismos fisiopatológicos dessa síndrome, sendo que essa correlação genótipo-fenótipo tem se mostrado uma ferramenta valiosa na personalização de estratégias terapêuticas e no acompanhamento clínico dos pacientes (LINGLART & GELB, 2020).

Além disso, este estudo destaca a relevância do cuidado multidisciplinar contínuo para abordar as diversas manifestações da síndrome, incluindo anomalias cardíacas, alterações hormonais e dificuldades no desenvolvimento (DAHLGREN & NOORDAM, 2022). O suporte dos familiares pela genética clínica também desempenha papel essencial, permitindo a identificação precoce de outros possíveis casos na família e orientando o aconselhamento genético (ROBERTS *et al.*, 2013).

Por fim, os avanços no entendimento molecular da síndrome abrem caminhos para novas abordagens terapêuticas, como o uso de inibidores de MEK em quadros mais graves, particularmente em pacientes com complicações cardiovasculares significativas (LINGLART & GELB, 2020; ZENKER *et al*., 2022). O contínuo aprofundamento das pesquisas sobre a síndrome de Noonan tem potencial para aprimorar significativamente a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DAHLGREN, J. & NOORDAM, C. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan syndrome. Journal of Clinical Medicine, v. 11, p. 2034, 2022. doi: 10.3390/jcm11072034.

JONGMANS, M.C. *et al.* Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. European Journal of Human Genetics, v. 19, p. 870, 2011. doi: 10.1038/ejhg.2011.37.

LINGLART, L. & GELB, B.D. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. American Journal of Medical Genetics. Seminars in Medical Genetics, v. 184, p. 73, 2020. doi: 10.1002/ajmg.c.31765.

MEDLINEPLUS. Noonan syndrome. MedlinePlus, 2020. Disponível em: https://medlineplus.gov/genetics/condition/noonan-syndrome/. Acesso em: 12 jan. 2025.

NIEMEYER, C.M. RAS diseases in children. Haematologica, v. 99, p. 1653, 2014. doi: 10.3324/haematol.2014.114595.

ROBERTS, A.E. Noonan syndrome. GeneReviews, 2001.

ROBERTS, A.E. *et al*. Noonan syndrome. Lancet, v. 381, p. 333, 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61023-X.

ZENKER, M. *et al*. Noonan Syndrome: improving recognition and diagnosis. Archives of Disease in Childhood, v. 107, p. 1073, 2022. doi: 10.1136/archdischild-2021-322858.