

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LAURA BÚRIGO LIMA

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE NOONAN
ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

CURITIBA

2016

LAURA BÚRIGO LIMA

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE NOONAN
ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA**

Trabalho apresentado no Departamento de Pediatria para a conclusão do Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica da Universidade Federal do Paraná

Orientadores: Dra Suzana Nesi França, Dr Luiz de Lacerda e Dra Neiva Isabel Magdalena

CURITIBA

2016

RESUMO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma doença autossômica dominante, com incidência estimada de 1:1.000-2.500 nascidos vivos. As características principais são fácies típica, baixa estatura e cardiopatia congênita. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, mas diversos genes foram identificados como causadores da SN. Este estudo teve como objetivos identificar as características clínicas dos pacientes com SN acompanhados em um serviço de endocrinologia pediátrica e avaliar a resposta ao tratamento com GH recombinante (rGH). Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo e descritivo, baseado na revisão de 60 prontuários de pacientes com SN atendidos entre janeiro de 1974 e novembro de 2015. A mediana de início de acompanhamento foi nove anos, 55% dos pacientes eram do sexo masculino e 43% tinham nascido pequenos para idade gestacional. As características clínicas mais comumente observadas foram baixa estatura (90%), atraso do desenvolvimento neuropsicomotor ou dificuldade escolar (73%), palato ogival, cúbito valgo e pescoço curto. Alteração cardíaca esteve presente na metade dos pacientes, das quais a mais comum foi estenose pulmonar, porém nem todos os pacientes foram avaliados. Perda auditiva foi detectada em 2/10 pacientes. O início da puberdade ocorreu em idade adequada, o que diferiu da literatura. O tratamento com rGH foi realizado em 25 pacientes (escore Z de estatura inicial -2,8 x escore Z pós-tratamento de -2,1 ; $p < 0,001$). Apesar da melhora, a estatura final foi mais baixa que o alvo familiar. Estudos prospectivos devem ser realizados para melhor investigação e definição do fenótipo a fim de direcionar o estudo molecular.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan, Baixa estatura, GH

ABSTRACT

Noonan Syndrome (NS) is an autosomal dominant disorder with an estimated incidence of one in 1,000-2,500 and a varied phenotype. The main features are dysmorphic facial features, short stature and congenital heart disease. Diagnosis is based on clinical criteria, but several genes have been identified as causing NS. This study aimed to identify the clinical characteristics of patients with NS seen at a pediatric endocrinology service and evaluate the response to treatment with recombinant GH (rGH). We conducted an observational, retrospective, descriptive study, based on a review of 60 records of patients with first medical consultation from January 1974 to November 2015. The median age of initial evaluation was nine years old was nine years, 55% of the patients were male and 43% were born small for gestational age. The most commonly observed clinical features were short stature (90%) of patients, delayed psychomotor development or learning disability (73%), also high arched palate, cubitus valgus and short neck. Cardiac abnormalities were present in half of the patients, the most common was pulmonary stenosis, however evaluation was not performed in all. Hearing loss was detected in 2/10 patients. Puberty occurred in appropriate age, which differs from the literature. rGH treatment was conducted in 24 patients and showed initial height Z score -2.8 x height Z score post-treatment of -2.0, $p < 0.001$. Despite the improvement, final height was lower than target height . Prospective studies should be conducted to better investigation and definition of the phenotype in order to guide molecular studies.

Keywords: Noonan Syndrome, Short stature, GH

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma doença autossômica dominante, com uma incidência estimada de um para cada 1.000-2.500 nascidos vivos, distribuição semelhante entre os sexos e um fenótipo variado (1,2). Foi caracterizada pela cardiologista Jacqueline Noonan em 1963, que descreveu nove pacientes com estenose pulmonar, baixa estatura, hipertelorismo ocular, deficiência mental leve, ptose palpebral, criptorquidia e malformações esqueléticas (3).

A fâcies típica é caracterizada por sua forma triangular, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, fissura palpebral externa desviada para baixo, implantação baixa e rotação incompleta do pavilhão auricular, micrognatia e pescoço curto ou alado. Os dismorfismos faciais na SN mudam ao longo da vida, tornando-se mais brandos nos adultos, que apresentam filtro nasolabial proeminente (4).

O peso e comprimento ao nascimento são geralmente normais. A baixa estatura de início pós-natal é uma das características clínicas mais frequentemente observadas na SN, afetando cerca de 70% a 83% dos pacientes (5,6). Durante a infância, observa-se crescimento abaixo do terceiro percentil, observando-se atraso de um a dois anos na idade óssea (7). A etiologia da baixa estatura na SN ainda não está completamente esclarecida. Estudos realizados avaliando o eixo GH/ IGF-1 em pacientes com SN mostraram resultados contraditórios. A resposta aos testes de estímulo de secreção de GH é usualmente normal e os níveis de IGF-1 estão abaixo do normal ou no limite inferior da normalidade na maioria dos pacientes (6,7). A presença de IGF-1 baixo e a secreção de GH normal ou elevada sugere que um grau de insensibilidade ao GH possa ter papel na baixa estatura característica dessa síndrome (7).

Em 2007, the US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o tratamento da baixa estatura por SN com hormônio do crescimento, no entanto, seu uso ainda é controverso (8). Um estudo com 370 crianças com SN mostrou uma média de ganho de 10,9 cm em homens e 9,2 cm em mulheres com o uso de GH (9).

A SN é a segunda síndrome mais comumente associada à cardiopatia congênita, precedida apenas pela Síndrome de Down. As alterações mais comuns são a estenose pulmonar (50-60%), cardiomiopatia hipertrófica (20%), defeito do septo atrial (6-10%), entre outras (10).

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor é observado em 40% a 70% dos pacientes com SN, porém o retardo mental incapacitante é incomum. 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 social (11).

A puberdade geralmente inicia-se atrasada nos pacientes SN: 35% dos meninos entram em puberdade após os 13,5 anos e 44% das meninas após os 13 anos (9). Mais de 80% dos meninos com diagnóstico de SN tem criptorquidia unilateral ou bilateral. A fertilidade é normal para as mulheres, mas os homens tem redução da fertilidade provavelmente devido a disfunção primária das células de Sertoli e a criptorquidia (5,12).

Até 95% dos indivíduos afetados terão pelo menos uma alteração ocular característica incluindo estrabismo, erros refrativos, ambliopia ou nistagmo. Dois terços desenvolvem anormalidades da câmara anterior incluindo catarata (13). O déficit auditivo na faixa de baixa frequência é encontrado 10% dos indivíduos com SN e na de alta frequência, em 25% (14).

Em torno de três a quatro anos de idade, as deformidades torácicas tornam-se evidentes, com *pectus carinatum* e/ou *pectus excavatum*. O tórax é largo, lembrando o formato de um escudo com hipertelorismo mamário. Outras anormalidades esqueléticas incluem cúbito valgo, clinobraquidactilia, escoliose/cifose e má oclusão dentária (5).

As alterações hematológicas também podem ocorrer e a mais frequente é o defeito na coagulação. Em mais de 55% dos pacientes observa-se história de equimoses espontâneas ou tendência a sangramento prolongado (5,11). Alterações linfáticas mais comumente observadas são o linfedema periférico, que está presente em menos de 20% dos casos (15). O higroma cístico pode ser encontrado no período pré-natal e se manter como excesso de pele na região da nuca (11).

Diversos tipos de câncer hematológico, como leucemia e linfoma, têm sido descritos em pacientes com SN, principalmente durante a infância e podem ser associados às mutações em genes que causam SN (16).

O diagnóstico da SN deve ser fundamentado nos achados clínicos. A SN frequentemente é lembrada como diagnóstico diferencial em pacientes com fâcies típica e/ou com estenose pulmonar. Entretanto o diagnóstico da SN pode ser difícil, principalmente devido à grande variabilidade fenotípica, com alguns pacientes com características faciais discretas e sem malformação cardíaca. A atenuação dos traços faciais nos indivíduos adultos é outro fator que dificulta o diagnóstico após a infância (17). Em 1994, van der Burgt e cols. propuseram um sistema simples e eficiente com base na pontuação de critérios maiores e menores que considera a variabilidade clínica presente na SN, demonstrado na FIGURA 1 (4).

O entendimento das causas genéticas da Síndrome de Noonan aumentou consideravelmente na última década. Na década de 1990, estudos de *linkage analysis* permitiram a localização de uma região no braço longo do cromossomo 12 contendo o gene causador dessa síndrome (12). Em 2001, Tartaglia e cols. demonstraram em pacientes com SN a presença de mutações no gene do *PTPN11* (*protein tyrosinephosphatase non-receptor 11*) localizado na região 12q24.1. Trabalhos subsequentes consolidaram o *PTPN11* como o gene mais frequentemente responsável pela SN e identificaram mutações em 29% a 60% dos casos (10,16). O *PTPN11* codifica a proteína tirosinofosfatase SHP-2 (*Src Homology region 2-domain Phosphatase 2*) universalmente expressa no organismo e importante na transdução do sinal da via MAPK (mitogen-activated protein kinase). As mutações do *PTPN11* descritas na SN resultam em ganho de função da SHP-2 e aumentam a transdução do sinal intracelular via MAPK, que é essencial para o controle da proliferação celular, diferenciação, apoptose e envelhecimento celular.

Diversos outros genes que codificam proteínas envolvidas na via MAPK foram estudados para identificar a causa genética da SN em pacientes sem mutações no *PTPN11*, entre eles *KRAS*, *SOS1*, *RAF1* e *MEK1* (18). A via Ras-MAPK está demonstrada na FIGURA 2 (19).

Estudos mostram que as mutações no *PTPN11* estão mais associadas com baixa estatura e estenose pulmonar ou defeito do septo atrial; as mutações no *SOS-1* estão menos associadas com baixa estatura e deficiência intelectual; pacientes com mutação no *KRAS* tem mais alteração cardíaca e deficiência intelectual; e cardiomiopatia hipertrófica é mais relacionada com mutação no *RAF-1* (20). Casos de leucemia, linfoma e neuroblastoma estão mais associados com a

mutação do PTPN11 e casos de rabdomyossarcoma, com a do SOS1 (16). A descrição de mutações nestes genes em pacientes com SN permitiu, pela primeira vez, a obtenção de marcadores genéticos para essa síndrome e demonstrou a acurácia do diagnóstico da SN (9).

A descrição fenotípica detalhada pode orientar o estudo genético mais apropriado. O presente estudo teve como objetivos: identificar as características clínicas dos pacientes com SN acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e avaliar a resposta ao tratamento com rGH.

PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo e descritivo, baseado na revisão de dados dos prontuários dos pacientes que iniciaram acompanhamento na UEP do HC-UFPR, com diagnóstico de Síndrome de Noonan. Foram analisados dados dos pacientes cuja primeira consulta no ambulatório ocorreu entre janeiro de 1974 e novembro de 2015.

Um total de 60 pacientes foram incluídos. Foram analisados os dados neonatais, características clínicas, desenvolvimento neuropsicomotor e rendimento escolar, dados antropométricos, investigação laboratorial e de imagem e tratamento.

Dentre os pacientes que receberam rGH, avaliou-se o escore Z de estatura por meio do WHO Anthroplus v 10.4. A análise estatística para comparação da mediana do escore Z de estatura foi feita por meio do teste de Wilcoxon. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR (053731/2015).

RESULTADOS

Dos 60 pacientes estudados, 55% eram do sexo masculino e 45% do sexo feminino. Em relação à idade gestacional ao nascimento, 12/51 pacientes nasceram pré-termo e 21/49 pacientes foram classificados como pequenos para idade gestacional (PIG) de acordo com peso e/ou comprimento ao nascimento.

A mediana de idade do início de acompanhamento no serviço foi de nove anos, variando entre um mês de vida até 14,6 anos. A mediana de tempo de acompanhamento no ambulatório foi de seis anos.

O atraso do desenvolvimento neuropsicomotor estava presente em 30 pacientes, em sete pacientes estava relatado dificuldade escolar e 14 pacientes possuíam desenvolvimento adequado.

As características clínicas dos pacientes estudados encontram-se descritas na TABELA 2.

Em relação à história familiar, 11 pais e 10 mães apresentavam baixa estatura. Houve suspeita de SN em três pais, uma mãe, um irmão e uma irmã.

A média de idade de início da puberdade no sexo masculino foi 12,6 anos. Dos 22 meninos que atingiram a puberdade durante o acompanhamento, três pacientes iniciaram a puberdade após os 14 anos, considerada atrasada. Dentre 33 pacientes do sexo masculino, 14 possuíam criptorquidia e nove foram submetidos à orquidopexia. A média de início da puberdade no sexo feminino foi de 11,5 anos, sendo que sete pacientes tiveram atraso no início da puberdade (após os 13 anos) e uma paciente teve puberdade precoce. A média de idade da menarca foi de 14,1 anos.

Dos 47 pacientes que realizaram ecocardiograma, 15 pacientes apresentaram estenose pulmonar e oito pacientes outras alterações, como comunicação interatrial.

Foi diagnosticado hipotireoidismo em 5/41 pacientes avaliados. Trinta e oito pacientes realizaram cariótipo, todos foram normais.

Alterações oftalmológicas foram encontradas em 15 entre 16 pacientes avaliados. Somente 10 pacientes foram submetidos à avaliação auditiva e foi detectada perda auditiva em dois deles.

A baixa estatura estava presente no início do acompanhamento em 54 dos 60 pacientes, com uma mediana de escore Z de -3,0, sendo que quatro meninos e duas meninas tinham estatura adequada. O IGF-1 foi normal em 21/27 pacientes e em 25/31 pacientes, o teste de estímulo de GH com clonidina responsivo (pico de GH maior que 5ng/mL). O teste de estímulo de GH com hipoglicemia insulínica foi realizado em 18 pacientes, sendo 14 responsivos. A idade

óssea estava atrasada em relação à idade cronológica em 29 de 48 pacientes e um paciente tinha idade óssea avançada.

O tratamento com rGH foi realizado em 25 pacientes, com uma mediana de idade ao início de 10,5 anos e média de tempo de tratamento de 4 anos. O escore Z de estatura antes, um ano após o início, ao término do tratamento e estatura final está demonstrado na FIGURA 3. A oxandrolona foi utilizada em 17 pacientes como adjuvante no tratamento do crescimento, quatro pacientes ainda estão em uso dessa medicação. Houve diferença significativa entre o escore Z de estatura inicial, um ano após o tratamento e ao final do tratamento ($p \leq 0,001$). Apesar da melhora do escore Z da estatura, foi significativamente menor que o alvo familiar ($p = 0,001$).

Vinte e seis pacientes já atingiram a estatura final. Dos 12 pacientes do sexo masculino, cinco realizaram tratamento com rGH. A estatura média atingida foi de 155,2 cm e nove permaneceram com baixa estatura. Dentre as 14 pacientes do sexo feminino, 10 realizaram tratamento com GH, a estatura média foi de 147,3 cm e 11 permaneceram com baixa estatura.

DISCUSSÃO

A grande variabilidade fenotípica, principalmente nos pacientes com características faciais leves e ausência de malformações cardíacas pode explicar a dificuldade em diagnosticar a SN (16). Crianças com SN frequentemente consultam com endocrinologistas devido à baixa estatura, ao atraso da puberdade e à criptorquidia (5).

O peso e comprimento ao nascimento são descritos como geralmente normais, com queda no crescimento com poucos meses de vida, resultando em mais de 70% de baixa estatura (5). Limal e cols. encontraram 23% dos recém-nascidos PIG (7). Neste estudo, foi encontrado um número maior de pacientes que nasceram pré-termo e/ou PIG, o que pode ser um fator adjuvante para baixa estatura. A maior porcentagem de pacientes com baixa estatura e nascidos PIG neste estudo pode ser explicado pela amostra ser originada em um serviço de referência para distúrbios de crescimento.

Este estudo evidenciou aproximadamente 73% dos pacientes com algum grau de déficit neurológico ou dificuldade escolar, que é comum em pacientes com SN. Estima-se que 15-35%

possuem retardo mental leve (11). Shaw e cols. encontraram um terço dos pacientes que frequentaram escola especial e 20% dos pacientes que frequentaram escola regular com reforço (21).

A SN possui um fenótipo bastante variado, com características faciais típicas que podem estar presentes desde o nascimento (2,11). Em um estudo com 33 pacientes realizado em São Paulo, a idade média da avaliação inicial foi de 10,7 anos e os sinais clínicos mais frequentes foram baixa estatura (79%), pescoço alado (77%) e alterações do pavilhão auricular (51%); 60% dos 23 meninos desse estudo tinham criptorquidia (22). No presente estudo, os sinais clínicos mais encontrados foram baixa estatura, palato ogival, cúbito valgo e pescoço curto; 42% dos meninos possuíam criptorquidia.

A SN tem herança autossômica dominante e a presença de um parente de 1º grau com SN é um critério maior para o diagnóstico clínico da doença (4). Ferreira e cols. encontraram 2 entre 33 pacientes com história familiar para SN, número um pouco menor que o encontrado nesta amostra (22).

A puberdade ocorre espontaneamente, mas é frequentemente atrasada nos pacientes com SN (5). Noordam e cols. encontraram uma média de idade de início da puberdade de 13,8 anos para os meninos e 13,5 anos para as meninas (8), já no estudo de Ferreira e cols., observou início da puberdade aos 13 anos nos meninos e 12 anos nas meninas (22). Nesta casuística a média de idade de início da puberdade foi adequada, diferente dos dados encontrados na literatura.

Os defeitos congênitos cardíacos são observados na maioria dos estudos de pacientes com SN. Um estudo em Boston, com 293 pacientes, identificou alteração cardíaca em 81% dos casos, com a estenose pulmonar presente em 56% dos pacientes (23). Ferreira e cols. encontraram quase metade dos pacientes com alterações cardíacas, com estenose pulmonar presente em 21% dos casos (22). Na presente amostra, encontrou-se uma incidência de 49% de alterações cardíacas, sendo a maioria estenose pulmonar. Entretanto, a investigação com ecocardiograma não foi realizada em todos os pacientes, o que pode explicar menor frequência de alterações.

A idade óssea geralmente é descrita como atrasada em pelo menos dois anos em relação à idade cronológica (13). Neste estudo, 60% dos pacientes apresentavam idade óssea atrasada.

A avaliação oftalmológica precoce é recomendada nos pacientes com SN. Um estudo encontrou mais de 70% dos pacientes com erros de refração, a maioria miopia (24). Sharland e cols. mostraram 94% dos pacientes com alterações oculares e 3% com perda auditiva (13). Neste estudo, 93% dos pacientes investigados possuíam alterações oculares e 20% possuíam perda auditiva, porém poucos pacientes foram submetidos a essas avaliações.

O rGH tem sido utilizado para tratamento em pacientes com SN há aproximadamente 15 anos. Na maioria dos casos, deficiência de GH não está presente, embora alguns casos tenham sido descritos (25). Na presente amostra, seis pacientes foram diagnosticados como deficientes de GH. Ferreira e cols. avaliaram a secreção de GH em 27 pacientes, através de teste de estímulo com clonidina e/ou dosagem de IGF-1, em que todos os testes foram responsivos e a dosagem de IGF-1 estava baixa em 36% dos pacientes avaliados (22).

No presente estudo, 25 pacientes realizaram tratamento com rGH. Após um ano de tratamento, houve um ganho médio de escore Z de estatura de 0,2 e ao término do tratamento, um ganho médio de 0,7. Entretanto, a estatura final foi menor que a estatura do alvo familiar. Esses dados foram estatisticamente significantes e estão representados na FIGURA 3. Choi e cols. mostraram um aumento no escore Z da estatura de 0,8 depois de um ano de uso de GH em 18 pacientes (26). Noordam e cols. avaliaram o tratamento com GH em 29 pacientes, com escore Z -2,8 no início do tratamento, -2,3 após 1 ano e -1,5 ao término, com uma média de 6,4 anos de tratamento (8).

Noonan e cols., em 2003, publicaram um estudo com a estatura final de 73 adultos não tratados com rGH, em que 38% dos homens e 54,5% das mulheres estavam abaixo do terceiro percentil. A média final da estatura foi de 162,5 cm nos homens e 152,7 cm nas mulheres (27). No presente estudo, encontrou-se uma maior frequência de baixa estatura ao término do crescimento e estatura final mais baixa.

Em conclusão, as características clínicas mais comumente observadas nos pacientes com SN avaliados foram baixa estatura, atraso no desenvolvimento psicomotor, palato ogival, cúbito valgo e pescoço curto; a estenose pulmonar foi a malformação cardíaca mais encontrada; poucos pacientes realizaram avaliação oftalmológica e auditiva; o tratamento com rGH mostrou melhora do escore Z de estatura, porém a média de estatura final foi baixa.

As limitações do estudo foram decorrentes da avaliação retrospectiva de pacientes atendidos há muitos anos, por isso a avaliação não foi completa em todos. Estudos posteriores devem ser realizados para melhor investigação e definição do fenótipo a fim de direcionar o estudo molecular. Até o momento, não há evidências de aumento do risco de malignidade com o uso do rGH, porém a segurança do tratamento ainda precisa ser definida.

FIGURA 1 – Critérios de van der Burgt e cols. para diagnóstico da síndrome de Noonan (4)

Características	Critérios maiores	Critérios menores
Faciais	Típica*	Sugestiva
Cardíacas	Estenose valvar pulmonar Miocardiopatia hipertrófica	Outra
Altura	< 3ºpercentil	<10ºpercentil
Torácicas	<i>Pectus carinatum</i> e/ou <i>excavatum</i>	Alargado
História familiar	Parentes de 1º grau com Diagnóstico de SN	Parente de 1º grau Sugestivo de SN
Outros (Retardo mental, criptorquidia e displasia linfática)	Todos os três	Qualquer

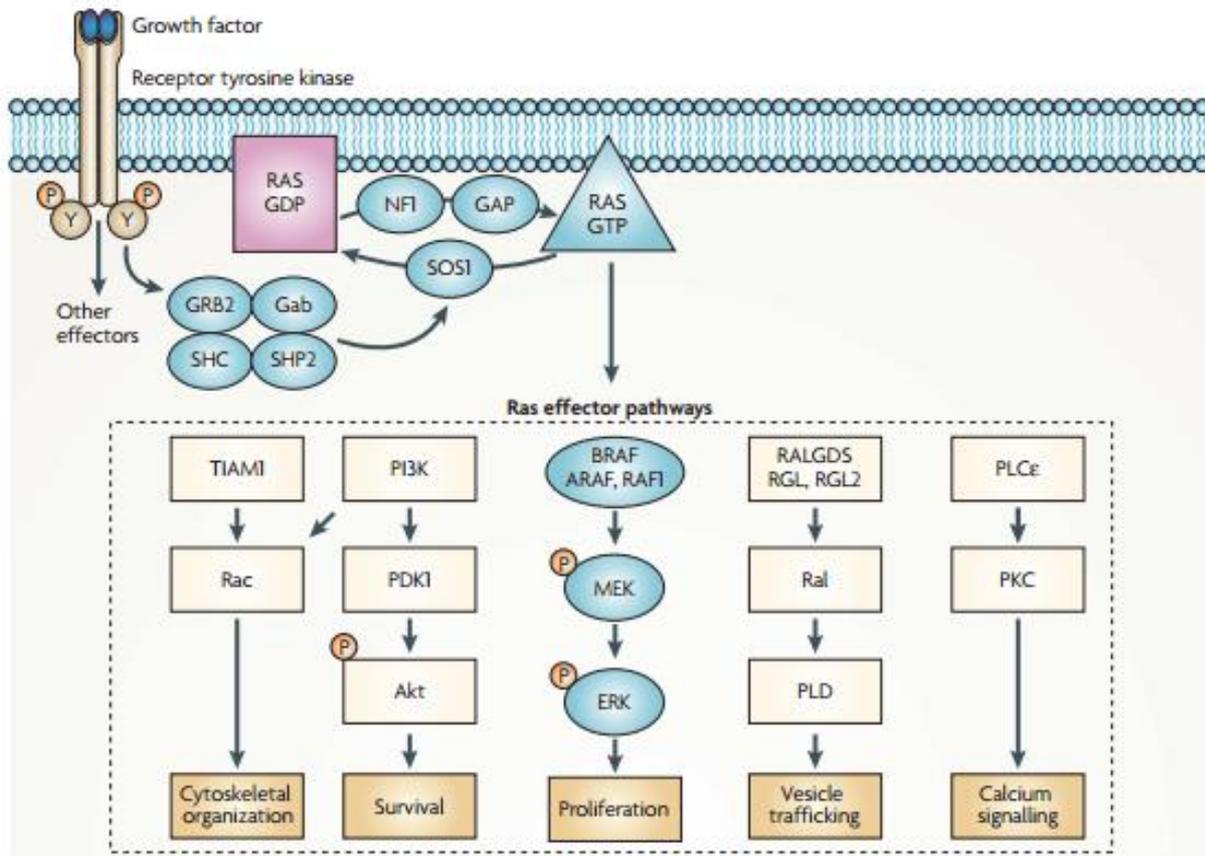
*Fácies típica: face triangular, fenda palpebral oblíqua, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, pavilhão auricular malformado e de implantação baixa, micrognatia, pescoço curto.

Diagnóstico de SN: Fácies típica + um outro critério maior ou dois menores

Fácies sugestiva + dois critérios maiores ou três menores

Adaptada de van der Burgt e cols., 1994

FIGURA 2 – Representação da via RAS-MAPK

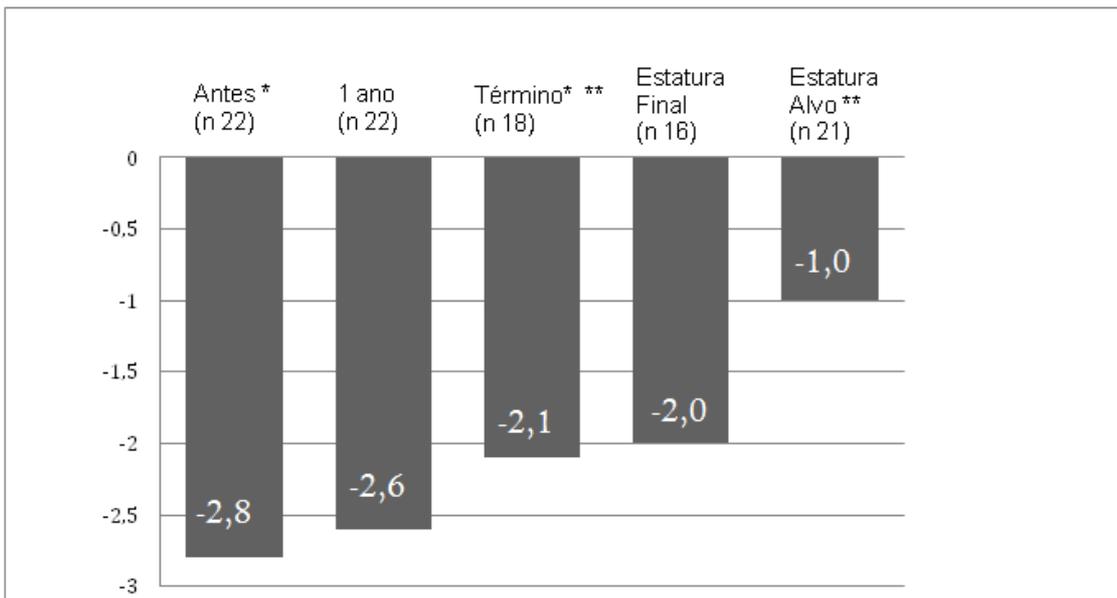


Schubberts S e cols., 2007

TABELA 1 – Características clínicas dos 58 pacientes avaliados

Sinais clínicos	n (%)
Palato ogival	46 (77%)
Cúbito valgo	38 (63%)
Pescoço curto	33 (55%)
Ptose palpebral	27 (45%)
Clinodactilia	26 (43%)
Baixa implantação de cabelos	25 (41%)
Baixa implantação de orelhas	23 (38%)
Hipertelorismo mamário	22 (36%)
Hipertelorismo ocular	18 (30%)
Epicanto	17 (28%)
Orelhas antevertidas	13 (21%)
Fenda palpebral oblíqua	12 (20%)
Face triangular	11 (18%)
<i>Pterigium coli</i>	10 (16%)
Micrognatia	10 (16%)
<i>Pectus excavatum</i>	10 (16%)
Estrabismo	9 (15%)
Má oclusão dentária	8 (13%)
<i>Pectus carinatum</i>	6 (10%)
Escoliose	5 (8%)
Linfedema	2 (3%)

FIGURA 3 – Comparação do escore Z de estatura antes e após o tratamento com rGH



Nota: Teste de Wilcoxon * $p < 0,001$, ** $p < 0,001$

AGRADECIMENTOS

À Dra. Mônica Lima, coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo auxílio com a análise estatística e aos funcionários do setor de arquivos do Hospital de Clínicas da UFPR, pelo auxílio no levantamento dos prontuários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendez HM, Optiz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985, 21: 493-506
2. Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet.* 1985;21:507-14
3. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 1963; 63:468-70.
4. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994;53:187-91.
5. Noonan JA. Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7:251-5.
6. Ferreira LV, Souza SC, Montenegro LR, Malaquias AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, et al. Analysis of PTPN11 gene in idiopathic short stature children and Noonan syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008.
7. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:300-6.
8. Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment and final height in children with Noonan syndrome with and without mutations in PTPN11, *Eur J Endocrinol* 2008; 159:203-08
9. Romano AA, Dana K, Bakker B, et al. Growth response, near adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2338-44
10. Patton MA. Noonan syndrome: a review. *Growth Genet Horm,* 1994; 33:1-3
11. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4
12. Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 1079-84

13. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-83
14. Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic Manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol* 1992; 23: 81-84
15. Miller M, Mtulsky AC. Noonan syndrome in an adult family presenting with chronic lymphedema. *Am J Med* 1978; 65: 379-83
16. Tartaglia M, Gelb BD, Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 81-96
17. Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJP, Mendonça BB, Jorge AAL. Síndrome de Noonan: do fenótipo a terapêutica com hormônio de crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol.52, no.5, July 2008
18. Allanson JE, Noonan syndrome. *Am J Med Genetic C Semin Med Genet* 2007; 145: 274-79
19. Roberts AE, Allason JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan Syndrome. *The Lancet* 2013; 381: 333-42
20. Schubberts S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 295-308
21. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Pattom MA. The natural History of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007, 92: 128-32
22. Ferreira LV, Souza SC, Montenegro LR, Arnhold IJ, Mendonca BB e cols, Variabilidade do fenótipo de pacientes com Síndrome de Noonan com e sem mutação do PTPN11. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/3:450-456
23. Prendiville TW, et al. Cardiovascular disease in Noonan Syndrome. *Arch Dis Child* 2014; 99: 629-34
24. Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye* 1992; 6: 328-34
25. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sergers RC, Otten BJ. Growth hormone secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or responde to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 53-59

26. Choi JH, Lee BH, Jung CW, et al. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Re Paediatr* 2012, 77:388-93
27. Noonan JÁ, Raaijmakers R, Hall B. Adult height in Noonan Syndrome. *Am J Med Genet* 2003; 123^a: 68-71