

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AFRÂNIO SOUZA DE MELO

AVALIAÇÃO CLÍNICA E CORRELAÇÃO GENÓTIPO E
FENÓTIPO DE PACIENTES COM SÍNDROME DE NOONAN.

CURITIBA

2018

AFRÂNIO SOUZA DE MELO

AVALIAÇÃO CLÍNICA E CORRELAÇÃO GENÓTIPO E FENÓTIPO DE
PACIENTES COM SÍNDROME DE NOONAN.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito para obtenção do Certificado de Especialização em Endocrinologia Pediátrica.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Nesi França.

Coorientadora: Profa. Dra. Julienne A. Ramires de Carvalho

CURITIBA

2018

ARTIGO ORIGINAL REDIGIDO NO FORMATO DO JORNAL DE PEDIATRIA
AVALIAÇÃO CLÍNICA E CORRELAÇÃO GENÓTIPO E FENÓTIPO DE
PACIENTES COM SÍNDROME DE NOONAN.

Afrânio Souza de Melo¹, Alexandra C Malaquias^{2,3}, Alexander A L Jorge^{2,4},
Laura Burigo Lima¹, Luiz De Lacerda Filho¹, Rosana Marques Pereira¹, Julienne
A. Ramires de Carvalho¹, Suzana Nesi-França¹.

¹ Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Complexo
Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

² Unidade de Endocrinologia-Genética, LIM/25, Disciplina de Endocrinologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo,
Brasil.

³ Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa
de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁴ Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM/42), Unidade de
Endocrinologia do Desenvolvimento, Hospital das Clínicas, FMUSP, São Paulo,
Brasil.

Afrânio Souza de Melo¹

E-mail – afraniomelo70@gmail.com

Link do Lattes – <http://lattes.cnpq.br/7640317159169917>

Participou do estudo na revisão de literatura, elaboração do projeto, obtenção de
dados e redação do artigo.

Declaração de conflito de interesse: nada a declarar.

Definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/Medline: Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria – Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR.

Autor responsável pela correspondência: Afrânio Souza de Melo. Avenida Marquês de Vila Real da Praia Grande, 231.Flores. Manaus, AM. Telefone: (92) 98181-5995. AFRANIOMELO70@GMAIL.COM

Autor responsável pelo contato pré-publicação: Afrânio Souza de Melo. Avenida Marquês de Vila Real da Praia Grande, 231.Flores. Manaus, AM. Telefone: (92) 98181-5995. AFRANIOMELO70@GMAIL.COM

Contagem total de palavras do texto – 2800

Contagem total de palavras do resumo – 223

Número de tabelas – quatro (4)

Número de figuras – duas (2)

Resumo

Objetivo: Caracterizar o fenótipo e o genótipo do gene *PTPN11* dos pacientes com Síndrome de Noonan (SN) e avaliar se a apresentação fenotípica é variável de acordo com o diagnóstico genético.

Método: Foi realizado um estudo observacional, ambispectivo, com avaliação clínica de 30 pacientes e coleta de material para análise de DNA e seqüenciamento dos 15 *exons* do gene *PTPN11*.

Resultados: Participaram do estudo 21 pacientes e nove familiares. As características clínicas mais frequentes dos pacientes com SN foram: baixa estatura (76%), ptose palpebral (61%), hipertelorismo ocular (57%) e orelha de implantação baixa (47,6%). O escore Z da estatura foi de -2,37 (-6,05 – 0,07). Identificou-se oito mutações diferentes no gene *PTPN11* em nove dos 21 pacientes e em três de nove familiares. Os pacientes com mutação no *PTPN11* apresentaram tendência de maior frequência de fácies típica e baixa estatura do que os pacientes sem mutação (88%). Pacientes sem mutação tiveram maior tendência de apresentar cardiopatia congênita e não apresentaram história familiar de SN. Mutações no gene *PTPN11* foram encontradas em 42,9% dos pacientes com diagnóstico clínico de SN, onde a baixa estatura foi a característica mais frequente.

Conclusão: A Síndrome de Noonan manifesta-se com baixa estatura no período pós-natal, na maioria dos casos associada a dimorfismos faciais e cardiopatia congênita; possui grande variabilidade fenotípica, independente da presença de variante patogênica do gene *PTPN11*.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan, baixa estatura, *PTPN11*, rasopatias.

ABSTRACT

Objective: To characterize the phenotype and genotype of the *PTPN11* gene in patients with Noonan Syndrome (NS) and to evaluate whether the phenotypic presentation is variable according to the genetic diagnosis.

Method: An observational ambispective study was performed with clinical evaluation of 30 patients. Material for DNA analysis was collected and sequencing of the 15 exons of the *PTPN11* gene was performed.

Results: 21 patients and nine relatives participated in the study. The most frequent clinical characteristics of NS patients were: short stature (76%), palpebral ptosis (61%), ocular hypertelorism (57%) and low implantation ear (47.6%). Height z score was -2.37 (-6.05 - 0.07). Eight different mutations in the *PTPN11* gene were identified in nine of 21 patients and in three of nine family members. Patients with *PTPN11* mutation had a trend of higher frequency of typical facies and short stature than patients without mutation (88%). Patients without mutation tended to have a higher rate of congenital heart disease and had no family history of NS. Mutations in the *PTPN11* gene were found in 42.9% of patients with clinical diagnosis of NS, where short stature was the most frequent feature.

Conclusion: Noonan syndrome presents short stature in the postnatal period, in the majority of cases, associated with facial dimorphisms and congenital heart disease; there is a great phenotypic variability, independent of the presence of a pathogenic variant of the *PTPN11* gene.

Key words: Noonan syndrome, short stature, *PTPN11*, rasopathies.

INTRODUÇÃO

As primeiras descrições de pacientes com características da Síndrome de Noonan (SN; OMIM: 163950) iniciaram-se com Kobylinski (1883) com o relato de crianças com pescoço curto, baixa estatura, implantação baixa de orelhas e micrognatia (1). Noonan e Ehke (1963) descreveram nove pacientes com baixa estatura, dismorfismos faciais, criptorquidia, deformidade torácica e estenose de valva pulmonar, surgindo então o epônimo de SN, sugerido pelo Dr. John Opitz (2). A pormenorização dos aspectos faciais foi estabelecida por Allanson (1987) e utilizada por Van der Burgt para estabelecer os critérios diagnósticos da SN, descritos na figura 1 (3,4,5).

A doença é transmitida de forma autossômica dominante na maioria dos casos; tem padrão fenotípico bastante variável, distribui-se de modo semelhante em ambos os sexos com incidência de 1: 1000 – 2500 nascidos vivos (6).

Os pacientes podem apresentar baixa estatura proporcionada, fâcies típica (hipertelorismo, fenda palpebral voltada para baixo, epicanto, ponte nasal baixa e larga, orelhas de implantação baixa com hélice espessada e pescoço alado). Outras alterações como deformidade torácica, cardiopatia congênita (estenose valvar pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica), déficit visual ou auditivo, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios cognitivos e de aprendizado, hepatoesplenomegalia, alterações de coagulação, distúrbios digestivos, criptorquidia e atraso puberal podem ocorrer (3,4,5,6).

A Síndrome de Turner, considerada como diagnóstico diferencial da SN do ponto de vista clínico, teve sua descrição inicial realizada por Otto Ullrich (1930), seu epônimo surgiu a partir da publicação de Henry Turner (1938). Ambos relataram meninas com baixa estatura, linfedema das mãos e pés, pescoço alado, palato alto, orelhas de implantação baixa e cardiopatia congênita. Estudos clínicos posteriores, aliados à evolução das técnicas de citogenética, permitiram diferenciá-las por outras características clínicas, e não somente pela ausência da cromatina sexual na Síndrome de Turner (7,8).

A identificação do gene responsável pela SN ocorreu após estudos de ligação gênica realizados por Legius e Jamieson na década de 90, com a

determinação de mutações *missense* em heterozigose no gene do *PTPN11* (*protein tyrosinephosphatase non-receptor 11*) localizado na região 12q24.1 (9,10).

O gene *PTPN11* (Figura 2) tem 15 *exons* que codificam a proteína SHP-2 (*src homology-2*), que consiste em dois domínios de homologia de Src (N-SH2 e C-SH2) e um domínio de proteína fosfatase (PTP) (10,11).

A proteína SHP-2 codificada pelo *PTPN11* está ligada a vários processos de desenvolvimento de membros, valvulogênese semilunar, de células hematopoiéticas, diferenciação e padronização. É expressa em vários tecidos como o coração, músculos e cérebro, nos quais a SHP-2 modula processos de proliferação, migração ou diferenciação. O domínio SHP-2 é um elemento chave da cascata de sinalização molecular *RAS-MAP Kinase* quando citocinas, hormônios ou fatores de crescimento ligam-se aos receptores de membrana (12).

As mutações da região SHP-2 podem causar alterações associadas a baixa estatura, dismorfismo facial, estenose pulmonar, deformidade torácica, hidropsia fetal, diátese hemorrágica e criptorquidia. As variantes patogênicas germinativas estão associadas à risco de leucemias como a leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), e menos frequentemente relacionadas a outras leucemias e tumores sólidos, como hepatoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, tumor cerebral e câncer de mama (13,14).

O avanço dos estudos moleculares permitiu identificar diferentes condições com manifestações fenotípicas similares, causadas por alterações de genes interligados expressos em via comum de sinalização celular da *RAS/proteína quinase* ativada por mitógeno (MAPK), denominadas de Rasopatias (10). Portanto, as síndromes associadas a esta via têm muitas características encontradas na SN. (15,16). A ocorrência de mutações de ganho de função em genes na cascata da MAPK e alteração da sua transdução de sinal, produzem síndromes com aspectos clínicos semelhantes à SN, como:

- Síndrome de Costello (OMIM: 218040): início pré-natal, com supercrescimento, seguido de falha no desenvolvimento, características faciais grosseiras, retardo mental, baixa estatura, defeitos cardíacos

(miocardiopatia hipertrófica, defeitos septais, espessamento valvar, displasia e arritmias), musculoesqueléticos e cutâneos. Os indivíduos com Síndrome de Costello são predispostos a neoplasias como rabdomiossarcoma e papilomatose cutânea benigna (17).

- Síndrome Cardiofaciocutânea (OMIM: 115150): anomalia congênita múltipla rara, com déficit intelectual, do desenvolvimento e crescimento, distúrbios alimentares, características faciais dismórficas (macrocefalia, fronte alta, estreitamento bitemporal e fácies grosseira), alterações cutâneas (xerose, hiperqueratose, ictiose, eczema e alterações pigmentares como manchas café-com-leite, nevos, lentigenos e hemangiomas), anormalidades gastrointestinais e do sistema nervoso central associadas a convulsão, e cardiopatias (estenose pulmonar, miocardiopatia hipertrófica e defeitos septais). Os cabelos são friáveis e crespos, sobrancelhas e cílios ausentes ou esparsos (18).

- Síndrome de LEOPARD (OMIM: 151100): semelhante fenotipicamente à SN, o acrônimo LEOPARD refere-se aos lentigenos, distúrbios de condução identificados no eletrocardiograma, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, genitália anormal, surdez e retardo do crescimento. O dismorfismo craniofacial é mais leve, as máculas são lisas de coloração preto-marrom, dispersas na face, no pescoço e na parte superior do tronco, poupando as mucosas. O pescoço é curto, como na SN (19).

- Distúrbio Noonan *like* (OMIM: 607721): apresenta características de SN, tem crescimento reduzido, associado à deficiência comprovada de hormônio de crescimento (GH). O cabelo é de fácil crescimento, esperso, fino, e na maioria dos casos, melhora espontaneamente na adolescência. Indivíduos mais afetados apresentam pele sem pelos, pigmentada, com eczema ou ictiose, sobrancelhas esparsas, unhas distróficas ou finas, voz rouca ou hipernasal. Anomalias cardíacas são observadas com displasia da valva mitral e defeitos septais. (17)

- Neurofibromatose tipo 1 (OMIM:162200): doença que apresenta neurofibromas plexiformes, manchas café-com-leite, sardas axilares ou

inguinais, nódulos de Lisch, deformidades esqueléticas, defeitos vasculares, dificuldades de aprendizagem, baixa estatura, macrocefalia e uma predisposição para o desenvolvimento de neoplasias malignas. (20)

- Síndrome de Legius (OMIM: 611431): condição caracterizada por sardas axilares múltiplas, manchas café-com-leite, macrocefalia e dismorfismo facial tipo SN em alguns indivíduos. Pode haver dificuldade de aprendizado e comportamento hiperativo. Apesar da sobreposição clínica com a neurofibromatose, os indivíduos não apresentam nódulos de Lisch, neurofibromas ou tumores do sistema nervoso central, mas lipomas são comuns (19).

- Fibromatose gengival hereditária (OMIM: 135300): caracterizada pelo aumento excessivo de volume da gengiva marginal, bem como das papilas interdentais e gengiva inserida. Ocorre principalmente na infância e juventude, correlacionada com a erupção dos dentes decíduos e permanentes, podendo provocar falha ou atraso na erupção. Pode haver hipertricose, oligofrenia, epilepsia, retardo mental e dificuldade de aprendizagem. As anomalias esqueléticas e a esplenomegalia geralmente estão presentes; surdez neurosensorial progressiva, hipotireoidismo, condrodistrofia e deficiência de GH (21,22).

- Malformação capilar-arterio-venosa (OMIM:608354): caracterizada pela presença de múltiplas malformações capilares pequenas (1-2 cm de diâmetro) localizadas principalmente em face e membros. São anomalias vasculares de fluxo rápido, tipicamente surgem na pele, músculos, ossos, coluna e cérebro; complicações dessas lesões como sangramento, insuficiência cardíaca congestiva e sequelas neurológicas podem ocorrer, com risco de morte. Vários indivíduos apresentam a síndrome de Parkes Weber (múltiplas malformações arterio-venosas associadas a uma coloração capilar cutânea, crescimento excessivo de partes moles e esqueleto do membro afetado), causada por mutação do gene *RASA1* (23).

Outros genes foram identificados na mesma via de sinalização e possivelmente relacionados às alterações fenotípicas comuns à SN e seus diagnósticos diferenciais, como *SOS1* (*SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor 1*), *RAF-1* (*Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase*), *KRAS* (*KRAS proto-oncogene, GTPase*), *NRAS* (*NRAS proto-oncogene, GTPase*), *BRAF* (*B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*), *MAP2K1* (*mitogen-activated protein kinase kinase 1*), *RIT1* (*Ras like without CAAX 1*), *RRAS* (*RAS related*), *RASA2* (*RAS p21 protein activador2*), *A2ML1* (*alpha-2-macroglobulin like 1*), *SOS2* (*SOS Ras/Rho guanine nucleotide exchanger fator 2*) e *LZTR1* (*leucine zipper like transcription regulator 1*) (23).

A definição fenotípica detalhada é importante para indicar o estudo genético mais adequado. O objetivo deste estudo foi caracterizar o fenótipo e o genótipo do *PTPN11* dos pacientes com Síndrome de Noonan acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), e avaliar se a apresentação fenotípica varia de acordo com o diagnóstico genético.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, ambispectivo e descritivo, baseado na revisão de dados de prontuários dos pacientes da UEP do HC-UFPR. Esta avaliação permitiu selecionar 60 pacientes com características clínicas compatíveis, a partir de um projeto de pesquisa iniciado em 2015, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR 45979315.0.0000.0096. Realizou-se busca ativa por contato telefônico ou pessoalmente pelos pesquisadores durante consulta médica. Os pacientes foram incluídos no estudo a partir da:

- 1) Identificação por busca ativa e avaliação em consulta médica.
- 2) Classificação fenotípica a partir dos critérios descritos por Van der Burgt *et al* (4).
- 3) Convocação e concordância com a coleta de amostra de sangue para estudo genético.

Realizou-se a coleta de amostras de sangue de 21 pacientes e de nove familiares após a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O material coletado foi enviado ao laboratório de Endocrinologia e Genética da Universidade de São Paulo (USP), onde após a extração do DNA procedeu-se com o Sequenciamento Genético pelo método de Sanger, usando *primers* para sequenciamento do gene *PTPN11*.

Os dados foram submetidos à análise estatística descritiva, pois o número de casos não permite análise inferencial.

RESULTADOS

Dentre os 21 pacientes avaliados, a mediana da idade na primeira consulta foi de 5,5 anos. Do total, 14 nasceram adequados para idade gestacional, sete foram classificados como pequenos para a idade gestacional. Na tabela 1 estão as características antropométricas dos pacientes ao nascimento e na primeira consulta, além dos escores Z de estatura dos pais.

Os critérios de Van der Burgt, utilizados para o diagnóstico clínico da SN, permitiram identificar 19 pacientes portadores da síndrome (16 do sexo masculino e cinco do sexo feminino), representando 90% da amostra; outros dois indivíduos não preencheram os critérios. A distribuição das características fenotípicas dos 21 pacientes avaliados foi heterogênea e os achados de face-pescoço foram variados. Na tabela 2 estão as características fenotípicas dos pacientes avaliados.

A análise do gene *PTPN 11* de 30 indivíduos, identificou 12 indivíduos com variante patogênica, sendo nove pacientes e três familiares (parentes em 1º grau). A mutação estava presente em cerca de 40% das amostras avaliadas e em 42,9% dos pacientes com diagnóstico clínico.

Os *éxons* que apresentaram variante patogênica com maior incidência foram o 3 e o 13, o primeiro com 41,6 % e o segundo com 50 % das amostras analisadas, enquanto o *éxon* 8 apresentou 8,3%. Todas as variantes

encontradas resultaram em troca de aminoácidos na sequência proteica (Tabela 3).

A história familiar de SN esteve presente somente nos pacientes portadores da mutação. As alterações fenotípicas encontradas nos pacientes com e sem mutação são descritas na tabela 4.

Observou-se uma tendência de maior frequência de todas as características fenotípicas nos pacientes com a mutação do gene *PTPN11*, exceto a cardiopatia congênita. Estudos com maior número de pacientes são necessários para estabelecer de forma consistente a correlação genótipo e fenótipo, e avaliar se a conduta terapêutica ou o acompanhamento deve ser diferente de acordo com o tipo de defeito genético.

DISCUSSÃO

A síndrome de Noonan é causa frequente de baixa estatura pós-natal, possui ampla variabilidade fenotípica expressada nos dimorfismos faciais, nas manifestações cardíacas e no déficit cognitivo. Por isso, constitui quadro clínico comum a outras patologias de origem genética, dificultando o seu diagnóstico e impondo a necessidade de diferenciação com outras síndromes de padrão similar.

A identificação do *PTPN11* como o gene de maior frequência no acometimento da SN, facilita o diagnóstico laboratorial dos pacientes com suspeita clínica da doença.

Os dimorfismos faciais que caracterizam a fácies típica da SN são relatados em diversos estudos. A incidência varia de 50 – 90%, em pacientes com ou sem mutação do gene *PTPN11*, dados similares aos encontrados neste estudo. (24,25,26)

A baixa estatura de início pós-natal na SN não está bem esclarecida, não parece ser justificada pela presença de cardiopatia congênita ou pela dificuldade alimentar na infância. Acredita-se estar ligada a insensibilidade à ação do GH. Estatura abaixo do 3º percentil foi detectada em avaliações anteriores em torno de 40-90 % dos casos, achado semelhante a este estudo,

em que 76,2% tinham baixa estatura, dos quais 52,38% dos pacientes (11 no total), foram submetidos ao tratamento com GH recombinante (25,26,27).

Os pacientes com SN podem apresentar uma variedade de cardiopatias congênitas, como estenose de valva pulmonar (EVP), cardiomiopatia hipertrófica, defeito de septo atrial e coarctação de aorta. A EVP é a mais frequente delas, fato relatado por outros autores na frequência de 45 – 80%, resultados semelhantes ao presente estudo (28,29,30)

As deformidades torácicas mais frequentes são *pectus excavatum* e *carinatum*, com variação de 20-60%. Os pacientes avaliados nesse estudo apresentaram a mesma frequência desses achados. (30,31,32).

Somente 14% dos pacientes deste estudo apresentaram criptorquidia, diferentemente da literatura, em que esta alteração está descrita em 40-80% dos pacientes. (31)

O déficit intelectual é relatado em até 35% dos casos diagnosticados com SN. Dentre os pacientes do estudo somente três pacientes foram avaliados com o teste WISC para determinação do Quociente de Inteligência (QI), os resultados indicaram valores de 55-70. (33)

A análise do gene *PTPN 11* identificou a presença de mutação em cerca de 40% das amostras avaliadas e 42,9% dos pacientes com diagnóstico clínico de SN, resultado similar a literatura (28,29). Algumas das variantes patogênicas encontradas neste estudo (c.188 A>G, c.188 A>G, c.922 A>G, c.1507 G>A e c.1510 A>G) são associadas por alguns autores com uma frequência maior de neoplasias. As mutações que promovem a ruptura do mecanismo inibitório de interação entre os domínios N-SH2 e PTP, parecem resultar em aumento da atividade da via de sinalização da *Ras-MAPK* e conseqüentemente da capacidade mitogênica celular (14).

A identificação de indivíduos portadores de variantes patogênicas para o gene *PTPN11* permitirá um acompanhamento clínico mais criterioso e o aconselhamento genético para as famílias.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que a Síndrome de Noonan apresenta grande variabilidade fenotípica, independente da presença de variante patogênica do gene *PTPN11*. Observou-se baixa estatura no período pós-natal na maioria dos casos; cardiopatia congênita frequente, em sua maioria estenose de valva pulmonar; padrão facial típico, porém, com expressão heterogênea dos dimorfismos faciais. História familiar foi observada somente nos pacientes portadores da mutação do gene *PTPN11*. Foram detectadas mutações no gene *PTPN11* em 42,9% dos pacientes com diagnóstico clínico de SN e as variantes patogênicas mais frequentes foram relacionadas aos éxons 3, 8 e 13 do gene *PTPN11*.

REFERÊNCIAS

1. MARCINOWSKI, Filip. Oskar Kobyliński (1856–1926) and the first description of Noonan syndrome in the medical literature. **Journal of medical biography**, p. 0967772018783379, 2018.
2. NOONAN JA, Ehmke DA, Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease, **J Pediatr**, 1963;63:468–70.
3. ALLANSON, Judith E. Noonan syndrome. **Journal of medical genetics**, v. 24, n. 1, p. 9, 1987.
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. JAMIESON, C. Ruth et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. **Nature genetics**, v. 8, n. 4, p. 357, 1994.
6. NORA, James J. et al. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). **American journal of diseases of children**, v. 127, n. 1, p. 48-55, 1974.
7. ULLRICH, O. Turner's syndrome and status bonnevie-ullrich; A synthesis of animal phenogenetics and clinical observations on a typical complex of developmental anomalies. **American journal of human genetics**, v. 1, n. 2, p. 179, 1949.
8. SAENGER, P. and Bondy, C.A. Síndrome de Turner. IN SPERLING, Mark. A. *Endocrinologia Pediátrica*; tradução Adilson Dias Sales [et al.], capítulo 16, p. 551, 4ª edição, Elsevier, 2015.
9. JAMIESON, C. Ruth et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. **Nature genetics**, v. 8, n. 4, p. 357, 1994.
10. TARTAGLIA, Marco; ZAMPINO, GIUSEPPE; GELB, B. D. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. **Molecular syndromology**, v. 1, n. 1, p. 2-26, 2010.
11. LEGIUS, Eric et al. Fine mapping of Noonan/cardio-facio cutaneous syndrome in a large family. **European Journal of Human Genetics**, v. 6, n. 1, p. 32, 1998.
12. JINDAL, Granton A. et al. RASopathies: unraveling mechanisms with animal models. **Disease models & mechanisms**, v. 8, n. 8, p. 769-782, 2015.
13. HASLE, Henrik. Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 72, n. Suppl. 2, p. 8-14, 2009.
14. JONGMANS, Marjolijn CJ et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. **European Journal of Human Genetics**, v. 19, n. 8, p. 870, 2011.
15. RAUEN, Katherine A. The rasopathies. **Annual review of genomics and human genetics**, v. 14, p. 355-369, 2013.
16. AOKI, Yoko et al. Recent advances in RASopathies. **Journal of human genetics**, v. 61, n. 1, p. 33, 2016.
17. JORGE, Alexander AL et al. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK

- pathway. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 71, n. 4, p. 185-193, 2009.
18. PIERPONT, Mary Ella M. et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. **Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. e1149-e1162, 2014.
 19. TARTAGLIA, Marco; GELB, Bruce D.; ZENKER, Martin. Noonan syndrome and clinically related disorders. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 25, n. 1, p. 161-179, 2011.
 20. GUTMANN, David H. et al. Neurofibromatosis type 1. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17004, 2017.
 21. SERRA, Maurício Carvalho et al. Fibromatose gengival hereditária: identificação e tratamento. **Rev.cir. traumatol. buco-maxilo-fac**, v. 7, 3, p. 15-22, 2008.
 22. PIERPONT, Mary Ella; DIGILIO, Maria Cristina. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. **Current opinion in pediatrics**, v. 30, n. 5, p. 601-608, 2018.
 23. TIDYMAN, William E.; RAUEN, Katherine A. Expansion of the RASopathies. **Current genetic medicine reports**, v. 4, n. 3, p. 57-64, 2016.
 24. MALAQUIAS, Alexsandra C. et al. Síndrome de Noonan: do fenótipo à terapêutica com hormônio de crescimento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 5, p. 800-808, 2008.
 25. FERREIRA, Lize V. et al. Variabilidade do fenótipo de pacientes com síndrome de Noonan com e sem mutações no gene PTPN11. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 3, p. 450, 2007.
 26. ESSAWI, Mona L. et al. Mutational analysis of the PTPN11 gene in Egyptian patients with Noonan syndrome. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 112, n. 11, p. 707-712, 2013.
 27. CESSANS, Catie et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. **European journal of endocrinology**, p. EJE-15-0922, 2016.
 28. LEE, Beom Hee et al. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. **The Journal of pediatrics**, v. 159, n. 6, p. 1029-1035, 2011.
 29. MUSANTE, Luciana et al. Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype–phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. **European journal of human genetics**, v. 11, n. 2, p. 201, 2003.
 30. YOSHIDA, Rie et al. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 7, p. 3359-3364, 2004.
 31. BERTOLA, Débora R. et al. PTPN11 gene analysis in 74 Brazilian patients with Noonan syndrome or Noonan-like phenotype. **Genetic testing**, v. 10, n. 3, p. 186-191, 2006.

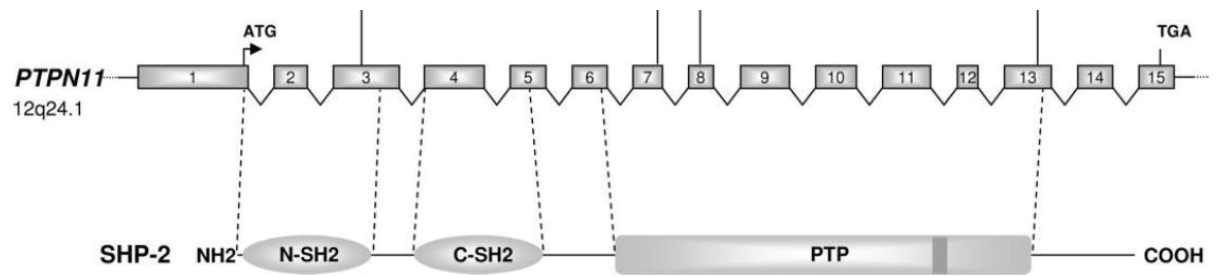
32. SARKOZY, A. et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. **Journal of medical genetics**, v. 40, n. 9, p. 704-708, 2003.
33. KAUFMAN, Alan S.; RAIFORD, Susan Engi; COALSON, Diane L. **Intelligent testing with the WISC-V**. John Wiley & Sons, 2015.
34. DYSCERNE— Noonan Syndrome Guideline Development Group, **Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline**, University of Manchester, 2010.
35. LIMAL, Jean-Marie et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 1, p. 300-306, 2006.

FIGURA 1 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME DE NOONAN (SN).

Característica	Maior = A	Menor = B	
1. Facial	Fácies típica*	Fácies sugestiva	
2. Cardíaca	Estenose valvar pulmonar e/ou cardiomiopatia hipertrófica	Outros defeitos cardíacos	
3. Estatura	Abaixo do 3º Percentil	Abaixo do 10º Percentil	
4. Deformidade Torácica	<i>Pectus carinatum/escavatum</i>	Alargado	
5. História Familiar	Parente de 1º grau com diagnóstico de SN	Parente de 1º grau sugestivo de SN	
6. Outros	Retardo mental, criptorquidia, e displasia linfática	Retardo mental, criptorquidia ou displasia linfática	
* Fácies típica: fácies triangular, fenda palpebral oblíqua com o ângulo externo voltado para baixo, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, pavilhão auricular malformado e de implantação baixa, micrognatia, pescoço alado. Características faciais de SN variam ao longo do tempo e podem ter apenas diferenças sutis. A avaliação de especialistas é, portanto, requerida, ver Allanson, 1987 (3).			
Diagnóstico de SN:			
Critério 1A +		Critério 1B +	
Um de 2A – 6A	Dois de 2B – 6B	Dois de 2A – 6A	Três de 2B – 6B

FONTE: Adaptado de Van der Burgt et al, 1994; Jamieson et al, 1994; Dyscerne, 2010; Jindal et al, 2015 (4,5,12,34).

SN: Síndrome de Noonan

FIGURA 2 – A ESTRUTURA DO GENE *PTPN11* E SEUS DOMÍNIOS.

FONTE: LIMAL, Jean-Marie et al, 2006 (35).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Variável	Média/mediana (min.-máx.)
1. Idade na primeira consulta (anos)	5,5 (1 – 11,5)
2. Idade Gestacional (semanas)	38 (34,2 – 39,5)
3. Peso ao nascimento (gramas)	2.670 (1.860 – 3.700)
4. Comprimento ao nascimento (cm)	46 (40 – 51)
5. Escores-Z de estatura	
Pacientes	-2,37 (-6,05 – 0,07)
Pai	-1,58 (-3,64 – 0,34)
Mãe	-1,25 (-3,74 – 1,05)

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DOS PACIENTES

Características	Total de pacientes (n=21)	%
1. Face e Pescoço		
Fenda Palpebral Oblíqua	8	23,8
Ptose Palpebral	13	61
Hipertelorismo ocular	12	57
Face Triangular	6	28,5
Micrognatia	1	4,7
<i>Pterigium coli</i>	6	28,5
Orelha Displásica	1	4,7
Orelha de implantação baixa	10	47,6
2. Estenose de Valva Pulmonar	8	38
3. Estatura abaixo do 3º percentil	16	76,2
4. Deformidade Torácica		
<i>Pectus excavatum</i>	7	33,3
<i>Pectus carinatum</i>	4	19
5. Outros		
Criptorquidia	3	14,2
Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor	13	61,9
Hipertelorismo mamário	8	38

TABELA 3 – VARIANTES PATOGÊNICAS DO GENE *PTPN11* ENCONTRADAS EM PACIENTES E FAMILIARES

<i>Éxon</i>	Variante Patogênica	Troca de aminoácido	Paciente (n=9)	Familiar (n=3)
3	c.181 G>A	p.Asp61Asn	1	-
3	c.182 A>G	p.Asp61Gly	1	-
3	c.188 A>G	p.Tyr63Cys	1	-
3	c.329 A>C	p.Glu110Ala	1	1
8	c.922 A>G	p.Asn308Asp	1	-
13	c.1472 C>A	p.Pro491His	1	-
13	c.1507 G>A	p.Gly503Arg	2	1
13	c.1510 A>G	p.Met504Val	1	1

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DE FENÓTIPO ENTRE PACIENTES COM E SEM DIAGNÓSTICO MOLECULAR CONFIRMADO DE SÍNDROME DE NOONAN (SN) POR MUTAÇÃO DO GENE *PTPN11*.

Característica	<i>PTPN11</i> (+)	<i>PTPN11</i> (-)
	(n = 9) n (%)	(n = 12) n (%)
Fácies Típica	8 (88)	9 (75)
Cardiopatia Congênita	3 (33)	5 (41)
Baixa Estatura	8 (88)	8 (66)
Deformidade Torácica	6 (66,6)	5 (41,6)
História Familiar de SN	4 (44)	0
Outros	7 (77)	8 (66)

Nota: SN: Síndrome de Noonan