

# BMJ Best Practice

## Síndrome de Noonan

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Rastreamento	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	18
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	21
Opções de tratamento	22
<b>Acompanhamento</b>	<b>24</b>
Recomendações	24
Complicações	25
Prognóstico	27
<b>Diretrizes</b>	<b>28</b>
Diretrizes de diagnóstico	28
Diretrizes de tratamento	28
<b>Recursos online</b>	<b>29</b>
<b>Referências</b>	<b>30</b>
<b>Imagens</b>	<b>36</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>40</b>

## Resumo

- ◇ Distúrbio autossômico dominante hereditário relativamente comum.
- ◇ O fenótipo característico inclui baixa estatura, deformidade torácica, defeitos cardíacos congênitos e características faciais incomuns.
- ◇ Os meninos frequentemente apresentam criptorquidia e manifestam puberdade tardia.
- ◇ Causada por mutações ativadoras em diversos genes na via de transdução de sinal Ras/proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). O gene mais frequentemente implicado é o PTPN11.
- ◇ O tratamento é focado no sintoma individual e pode incluir cirurgia para criptorquidia em meninos, otimização da função cardíaca e tratamento com hormônio do crescimento para a baixa estatura.
- ◇ A maioria dos pacientes tem uma vida normal. O prognóstico é amplamente dependente do tipo e da gravidade da doença cardíaca, que pode ocorrer em 50% a 80% dos casos.

## Definição

A síndrome de Noonan (SN) é um distúrbio autossômico dominante hereditário relativamente comum, predominantemente caracterizado por baixa estatura, dismorfias faciais sutis, deformidade torácica, cardiopatia congênita e graus variáveis de atraso no desenvolvimento.[1]

[Fig-1]

Defeitos da coagulação, criptorquidia em homens e displasia linfática não são incomuns.

Considera-se que a síndrome seja causada primariamente por mutações de ganho de função (ativação) em genes na via de transdução de sinal Ras/proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK).[2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] Os genes implicados incluem: PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, RASA2, LZTR1, SOS2, CBL, KRAS, NRAS, BRAF, PPP1CB e MAP2K1. A mutação genética mais comumente identificada envolve o PTPN11.[2] [11] [12] A síndrome de Noonan causada pela mutação do SHOC2 atualmente é considerada pela maioria como uma afecção sobreposta, com características incomuns (por exemplo, cabelo anágeno solto); alguns a consideram uma condição distinta, enquanto outros a consideram classificada apenas pela síndrome de Noonan.

## Epidemiologia

A prevalência no nascimento não está bem estabelecida, provavelmente por causa da expressão leve, mas foi estimada entre 1 em 1000 e 1 em 2500.[13] Embora não tenha havido estudos epidemiológicos formais, homens e mulheres parecem ser igualmente afetados, e a prevalência é semelhante entre todas as etnias.

## Etiologia

Geralmente, a síndrome é causada por mutações de ganho de função (ativação) em múltiplos genes na via de transdução de sinal Ras/proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK). Exemplos de alguns genes implicados incluem:

- PTPN11: as mutações desse gene estão presentes em 50% a 60% dos pacientes com síndrome de Noonan (SN).[11] [12] As mutações correlacionam-se com estenose pulmonar, baixa estatura, facilidade em desenvolver hematomas com deficiência do fator VIII, deformidade do tórax e face típica.[11] [12] [14] [15] Uma mutação (731le) é encontrada em quase metade das crianças com SN e leucemia mielomonocítica juvenil.[2]
- SOS1: segundo principal gene para SN. As mutações nesse gene estão presentes em 10% a 15% dos pacientes com SN.[3] [4] As mutações no gene correlacionam-se com mais características ectodérmicas e um perfil cognitivo e de crescimento mais normal.
- RAF1: as mutações desse gene estão presentes em aproximadamente 5% dos pacientes com SN.[5] [6] Elas estão fortemente associadas à cardiomiopatia hipertrófica.
- KRAS: essas mutações genéticas são raras e encontradas em aproximadamente 1% dos casos.[7] [16] Elas estão ligadas a uma maior probabilidade e gravidade do comprometimento cognitivo.[7] [16] [17]
- NRAS: a análise da sequência deste gene revelou uma mutação em apenas um pequeno grupo de indivíduos.[8]

- BRAF e MAP2K1: as mutações nesses genes são tipicamente encontradas em indivíduos com síndrome cárdio-fácio-cutâneo. No entanto, foi relatado que aproximadamente 2% dos indivíduos descritos como tendo SN apresentam uma mutação em 1 desses 2 genes.[9] [10]
- SHOC2: mutações de SHOC2 foram identificadas em indivíduos com um fenótipo de Noonan com cabelos anágenos frouxos.[18]
- CBL: mutações heterozigotas no CBL foram identificadas em um pequeno número de indivíduos com um fenótipo Noonan com expressividade variável.[19]
- RIT1: mutações de ganho de função em RIT1 foram relatadas em 9% dos indivíduos com síndrome de Noonan que não apresentaram mutações detectáveis nos genes listados acima.[20]
- RASA2: mutação de perda de função foi observada em um pequeno número de indivíduos com síndrome de Noonan em um estudo.[21]
- SOS2 e LZTR1: resultados de um estudo de coorte sugerem que aproximadamente 3% de todos os pacientes com síndrome de Noonan apresentam mutações nesses dois genes.[22]
- PPP1CB: mutações de sentido incorreto observadas em quatro pacientes em um estudo demonstraram sobreposição clínica com indivíduos com mutações SHOC2.[23]

## Fisiopatologia

Várias hipóteses foram propostas para explicar algumas das manifestações da síndrome de Noonan (SN).[24] Uma implica o linfedema, possivelmente secundário à hipoplasia dos canais venosos e linfáticos jugulares ou às conexões tardias entre ambos. A formação subsequente de um higroma cístico (lesão linfática cística) pode resultar em redundância da pele da nuca e ruptura da migração tecidual e do posicionamento dos órgãos. Isso pode explicar muitas das características físicas fundamentais, que incluem fendas palpebrais oblíquas (separação entre as pálpebras superior e inferior); orelhas de implantação baixa e anguladas posteriormente; trapézio proeminente; pterígio do pescoço (pescoço alado); mamilos amplamente espaçados; criptorquidia (testículos não descidos); e dermatóglifos (impressões digitais) anormais.[24] Também foi sugerido que a obstrução linfática pode reduzir o fluxo sanguíneo cardíaco do lado direito e causar estenose pulmonar. No entanto, certas anomalias craniofaciais como o hipertelorismo (aumento da distância entre os olhos) não são tão prontamente explicadas apenas como uma consequência da disfunção linfática, e outros mecanismos podem contribuir para o fenótipo.

A sinalização do Ras/MAPK está envolvida no desenvolvimento das valvas mitral, pulmonar e aórtica.[24] Portanto, o aumento da sinalização na SN pode explicar o desenvolvimento de uma valva displásica e espessada. Além disso, a proteína SHP2, que é codificada pelo gene PTPN11, normalmente faz down-regulation da sinalização do receptor do hormônio do crescimento; na SN, as mutações de ganho de função no PTPN11 enfatizam esse efeito, causando a baixa estatura.[25] [26] Ainda não está claro como up-regulation da via Ras/MAPK contribui para o restante do fenótipo.

Uma série de autoanticorpos e doenças autoimunes associadas foi relatada em pessoas com síndrome de Noonan ou distúrbios relacionados, o que sugere o envolvimento de diferentes genes da via Ras/MAPK na imunidade.[27] Afecções relatadas incluem lúpus eritematoso sistêmico, doença celíaca, síndrome antifosfolipídica primária, hepatite autoimune, vitiligo e tireoidite autoimune.[27]

## Rastreamento

A população assintomática não é submetida ao rastreamento para a síndrome de Noonan (SN). No entanto, se houver evidência clínica de SN no feto ou se um parente de primeiro grau tiver síndrome de Noonan (SN), indica-se a ultrassonografia obstétrica em 12 a 14 semanas e em 20 semanas de gestação, sendo repetida no terceiro trimestre.<sup>[40]</sup> As características sugestivas de SN incluem polidrâmnio, higroma cístico, aumento da translucência nuchal, derrame pericárdico ou pleural, ascite e/ou hidropisia fetal.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um menino neonato é examinado após o parto e observa-se que tem sopro, criptorquidia, tórax largo com mamilos amplamente espaçados, excesso de pele na nuca e mãos e pés inchados. A família acha que ele parece um pouco diferente de seu primeiro filho, com a testa alta, queixo pequeno e pálpebras caídas. Uma ecocardiografia é solicitada e revela estenose pulmonar com espessamento leve das paredes ventriculares.

### Caso clínico #2

Uma menina de 4 anos de idade é encaminhada ao pediatra por causa da baixa estatura, alguns atrasos no desenvolvimento da linguagem e hipotonia leve. O exame físico revela altura abaixo do terceiro percentil e peso no terceiro percentil, enquanto o perímetro cefálico está no quinquagésimo percentil. Há cúbito valgo e um tórax largo com mamilos amplamente espaçados. A fala se desenvolveu aproximadamente aos 2 anos de idade e ainda é um pouco incerta, embora a mãe entenda a maioria das palavras. A audição parece clinicamente normal.

## Outras apresentações

Defeitos cardíacos estruturais congênitos e cardiomiopatia hipertrófica podem se apresentar no período pré-natal, período neonatal ou mais tarde na infância. Na gestação, polidrâmnio (excesso de líquido amniótico), aumento da translucência nuchal ou higroma cístico (lesão linfática cística) podem ser os primeiros sinais da síndrome de Noonan e a hidropisia fetal (acúmulo anormal de líquido nas cavidades corporais) é um achado ocasional. A baixa estatura pode estar presente no nascimento ou ter uma origem pós-parto. Os lactentes podem apresentar retardo do crescimento pômbero-estatural e problemas de alimentação leves a graves, que geralmente remitem aos 18 meses de idade. As características faciais da SN são frequentemente sutis, mas talvez sejam mais acentuadas em neonatos e adolescentes. Essas características são difíceis de reconhecer em adultos, e muitos destes são diagnosticados somente após o nascimento de um filho com características mais óbvias.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de síndrome de Noonan (SN) é tipicamente realizado clinicamente. A SN é um distúrbio clinicamente heterogêneo. Uma história abrangente da gestação, familiar e individual, seguida por um exame físico minucioso com atenção especial às características da cabeça e da face, pescoço e tórax, é geralmente diagnóstica. Se houver suspeita de SN, o paciente deve ser investigado para as anormalidades de coagulação e cardíacas, que são comuns. O teste genético pode ser necessário quando o diagnóstico é equívoco ou por razões familiares (por exemplo, o diagnóstico dos pais, a determinação do risco de recorrência ou o planejamento reprodutivo).

### História

História gestacional e perinatal



- Embora o peso ao nascer geralmente seja normal, alguns neonatos podem ter edema subcutâneo significativo.

#### História familiar

- Quando não há história conhecida de SN em um parente próximo, é importante perguntar sobre parentes com baixa estatura, cardiopatia congênita e dificuldades de aprendizagem.

#### Alimentação

- Dificuldades de alimentação ocorrem em aproximadamente 77% dos lactentes. Elas incluem dificuldade de sucção com tempo de alimentação prolongado, alimentação lenta com vômitos recorrentes ou problemas graves de alimentação exigindo alimentação por tubo durante 2 semanas ou mais.[29] [30] [31]
- Dificuldades de alimentação estão geralmente relacionadas com hipotonia (baixo tônus muscular) e falta de coordenação da musculatura oral. No entanto, a motilidade imatura do intestino e o desenvolvimento motor gastrointestinal tardio foram documentados em alguns casos.[31]
- Portanto, o retardo do crescimento pôndero-estatural pode ocorrer em até 40% dos neonatos. Contudo, isso é autolimitado, e geralmente remite até os 18 meses de idade.[30]

#### Crescimento

- A história do crescimento é importante. Embora a altura ao nascer seja geralmente normal, o crescimento na infância tende a seguir o terceiro percentil, com um surto de crescimento puberal atenuado ou ausente.[32]

#### Puberdade

- O atraso puberal é relativamente mais comum em meninos que em meninas.[33] É necessário perguntar sobre criptorquidia em meninos no nascimento.

#### Desenvolvimento

- Comprometimento cognitivo leve é observado em um subgrupo de indivíduos com SN. O quociente de inteligência (QI) varia tipicamente de 64 a 127.[29] [34]
- Cerca de 50% dos pacientes apresentam falta de coordenação leve a moderada e outros problemas de coordenação.
- Há uma probabilidade de 25% de alguma dificuldade de aprendizagem com problemas visuoespecíficos, discrepância no desempenho verbal e atraso/comprometimento da linguagem.[29] [35] [36] [37]
- Os pontos fortes incluem compreensão verbal, raciocínio abstrato e consciência e julgamento social.[38] Os pontos fracos incluem incapacidade de organizar a informação perceptual, falta de habilidades de planejamento e falta de conhecimento espacial.

#### Aumento no desenvolvimento de hematomas ou sangramento

- Muitos pacientes podem relatar facilidade para desenvolver hematomas.[39] A tendência leve a moderada ao sangramento não é incomum.[40] Foi relatado que a hemorragia grave ocorre em 3% dos casos.



## Exame físico

### Cabeça e face

- A avaliação da cabeça e da face pode ser a parte mais importante para o diagnóstico no exame físico, porque determinadas características faciais são comuns, embora mudem com a idade.[29] [34] [Fig-2]
- As características faciais da SN são frequentemente sutis, mas talvez sejam mais acentuadas em neonatos e adolescentes. Essas características são difíceis de reconhecer em adultos, e muitos destes são diagnosticados somente após o nascimento de um filho com características mais óbvias.
  - O neonato tem testa alta, olhos amplamente espaçados e voltados para baixo, dobras epicânticas, raiz nasal deprimida com a ponta do nariz voltada para cima, filtro labial profundamente sulcado (depressão entre o nariz e os lábios) com picos grandes e altos do vermelhão (semelhante a um arco de cupido), palato de arco alto, queixo pequeno, orelhas de implantação baixa e anguladas posteriormente com hélices espessas e excesso de pele no pescoço com linha capilar posterior baixa.
  - Durante a primeira infância, a cabeça parece relativamente grande, com a testa alta e proeminente. A ptose ou as pálpebras grossas e caídas são características. O nariz é curto e largo, com uma raiz deprimida.
  - No final da infância, a face pode parecer grosseira, hipotônica ou miopática, pois tem traços arredondados e pouca expressão. O formato facial torna-se mais triangular com a idade, à medida que a face se alonga. O paciente pode ter sobrancelhas e cílios esparsos ou ausentes.
  - No adolescente e no adulto jovem, o nariz tem uma ponte estreita e proeminente e uma base ampla. O pescoço é mais longo, com alas acentuadas (pterígio do pescoço) ou um músculo trapézio proeminente.
  - Em idosos, o sulco nasolabial incomumente proeminente e a pele fina e transparente estão presentes.[34] O perímetro cefálico médio de adultos homens é de 56.4 cm (22 polegadas) e nas mulheres é de 54.9 cm (21.6 polegadas).[30] A íris geralmente é azul ou azul-esverdeada vívida, muitas vezes diferente da cor dos olhos da família, proporcionando uma excelente pista diagnóstica. Os cabelos podem ser finos e esparsos ou enrolados, grossos e lanosos.[34] [Fig-3]

### Olhos

- Os achados oculares estão entre as características mais comuns da SN e são observados em até 95% dos casos.
- Eles incluem estrabismo (olhos cruzados), erros de refração, ambliopia (olho vago), ptose e nistagmo (movimento ocular involuntário).
- As alterações do segmento anterior, como nervos corneanos proeminentes, distrofia estromal anterior, catarata e panuveíte, foram relatadas.
- Alterações do fundo são menos frequentes e incluem drusas da cabeça do nervo óptico, hipoplasia do disco óptico, colobomas e nervos mielinizados.[29] [30]

### Sistema musculoesquelético

- Uma deformidade do tórax específica, com pectus carinatum superiormente e pectus excavatum inferiormente, foi registrada em 70% a 95% dos casos.

[Fig-4]

- O tórax é largo, com mamilos amplamente espaçados. Durante a infância, a parte superior do tórax parece longa; os mamilos parecem ter implantação baixa e há alas axilares que persistem até a idade adulta. Os ombros podem ser arredondados, provavelmente por causa da postura hipotônica.
- O cúbito valgo (um ângulo de carga elevado do antebraço) está presente em 50% dos casos, e dedos curtos com pontas rombas são observados em até um terço dos casos. A hiperextensibilidade da articulação ocorre em 30% dos casos.[29]
- Anomalias esqueléticas menos comuns incluem talipes equinovarus (pé torto), contraturas articulares, escoliose e sinostose radioulnar (fusão do rádio e da ulna).
- Fraqueza muscular, conforme medida pela força de preensão, foi documentada.[41]

#### Sistema cardiovascular

- Os defeitos cardíacos congênitos podem ocorrer em até 75% dos casos.[1] A anomalia mais comum é uma valva pulmonar displásica e/ou estenótica, observada em 50% a 65% das crianças afetadas.[30] Defeitos cardíacos estruturais congênitos e cardiomiopatia hipertrófica podem se apresentar no período pré-natal, período neonatal ou mais tarde na infância.

#### Pele

- As alterações pigmentares como manchas café-com-leite, nevos pigmentados e lentigos podem ser observadas.
- Os adultos podem apresentar dificuldade em deixar a barba crescer, devido à ceratose pilar atrofante da face (pequenas depressões cicatriciais na face).[42]

#### Gestantes

- Durante a gestação, as características mais comuns que sugerem o diagnóstico são polidrâmnio (excesso de líquido amniótico) e higroma cístico (lesão linfática cística).[29] [43] [44] [45]
- Outras características observadas na ultrassonografia incluem edema do couro cabeludo, aumento da translucência nuchal, derrame pericárdico ou pleural, ascite e/ou hidropisia (acúmulo anormal de líquido nas cavidades corporais).[43] [46]

#### Esplenomegalia

- Aumento do baço foi observado e pode ser uma característica da mielodisplasia.[38]

#### Malformações renais

- Encontradas em até 10% dos casos, essas características incluem malformações como sistema coletor duplex, estenose ureteral distal, hipoplasia renal, agenesia renal unilateral e ectopia renal unilateral.[47]

## Crítérios diagnósticos: escores

Vários escores foram criados para ajudar o processo diagnóstico.[40] [48] O escore mais recente foi desenvolvido em 1994.[40] Nesse sistema, a síndrome de Noonan (SN) é definida como características faciais típicas associadas a 1 característica clínica primária ou 2 secundárias, ou características

faciais sugestivas associadas a 2 características clínicas primárias ou 3 secundárias. No entanto, as características faciais típicas podem ser sutis e frequentemente requerem a avaliação de um dismorfologista experiente. O teste molecular para mutações nos genes que são causadores conhecidos da SN pode ser necessário se o diagnóstico for questionável.

#### Características primárias

- Cardíaco: estenose pulmonar valvar e/ou eletrocardiograma (ECG) típico
- Altura: <terceiro percentil
- Parede torácica: pectus carinatum/excavatum
- História familiar: parente de primeiro grau com diagnóstico definido
- Comprometimento cognitivo, criptorquidia, displasia linfática: todos os 3 presentes.

#### Características secundárias

- Cardíaco: outros defeitos afora os descritos como características primárias
- Altura: <décimo percentil; a baixa estatura pode estar presente ao nascimento ou ter uma origem pós-parto
- Tórax: tórax largo
- Família: parente de primeiro grau com diagnóstico sugestivo
- Comprometimento cognitivo, criptorquidia, displasia linfática: qualquer um dos 3 presente.

## Investigações laboratoriais

Os relatórios documentaram vários tipos de defeitos de coagulação e diáteses hemorrágicas na SN e uma grande variedade de quadros clínicos.[49] Se houver suspeita de SN, portanto, o paciente deve fazer o rastreamento das anormalidades de coagulação. Inicialmente, um hemograma completo com contagem plaquetária e perfil de coagulação (isto é, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de sangramento) pode ser considerado.[50] Homens com evidência de atraso puberal devem fazer uma avaliação da função testicular, pois a disfunção da célula de Sertoli foi descrita.[51]

## Outras investigações

#### ECG e ecocardiografia

- Os defeitos cardíacos congênitos estão presentes em 50% a 80% dos casos, portanto, se houver suspeita de SN, um exame cardiovascular completo deve ser realizado.[1] O ECG e a ecocardiografia devem identificar as características das anomalias cardíacas mais comuns (isto é, valva pulmonar displásica e/ou estenótica, cardiomiopatia hipertrófica, defeitos do septo e tetralogia de Fallot).[30] [52] [53] [54]

#### Teste genético molecular

- Pode ser necessário quando o diagnóstico é equívoco ou por razões familiares (por exemplo, o diagnóstico dos pais, a determinação do risco de recorrência ou o planejamento reprodutivo).
- Estão disponíveis testes diagnósticos clínicos para os genes da via Ras/MAPK, causadores conhecidos da SN. No entanto, uma proporção dos portadores de SN não terá mutação alguma nos genes que atualmente são causadores conhecidos dessa afecção.
- Mutações do PTPN11 são encontradas em 50% a 60% dos indivíduos afetados.[11] [12] Mutações do SOS1 são encontradas em cerca de 10% a 15% dos casos.[3] [4] Mutações do RAF1 são

encontradas em cerca de 5% dos casos.[5] [6] Mutações do KRAS são encontradas em cerca de 1% dos casos.[7] [16] Raramente, mutações em outros genes (por exemplo, NRAS, BRAF ou MAP2K1) serão identificadas.[8] [9] [10] Os pontos de 'hotspot' da mutação são observados em alguns desses genes.

- Alguns laboratórios sugerem testes de forma escalonada, começando com os pontos de hotspot do PTPN11. Outros laboratórios desenvolveram uma combinação de sequenciamento de dideoxinucleotídeos, cromatografia líquida de alta eficiência com desnaturação e sequenciamento de microarray à base de oligonucleotídeos, utilizando um projeto de chip personalizado que estuda todos os genes que são causadores conhecidos da síndrome de Noonan.
- Em gestações complicadas por higroma cístico, aumento da translucência nuchal ou hidropisia, em que a análise dos cromossomos é normal, mutações do PTPN11 são encontradas em 3% a 11% dos casos, dependendo do achado na ultrassonografia.[45] [55]

#### Ultrassonografia abdominal

- Deve ser realizada se houver suspeita de aumento do baço. Esplenomegalia pode ser uma característica da mielodisplasia.[38]

#### Ultrassonografia renal

- Deve ser realizada se houver suspeita de malformação renal (por exemplo, como sistema coletor duplex, estenose ureteral distal, hipoplasia renal, agenesia renal unilateral ou ectopia renal unilateral); essas malformações podem estar presentes em até 10% dos casos.[47]

## Fatores de risco

### Fortes

#### história familiar de síndrome de Noonan (SN)

- Em até 50% dos casos, a SN é herdada como um distúrbio autossômico dominante.[11] [12]
- Os parentes próximos podem ter baixa estatura, cardiopatia congênita e/ou dificuldades de aprendizagem se abrigarem a mesma mutação.

### Fracos

#### idade paterna avançada

- A idade paterna avançada foi identificada em uma coorte de pacientes com SN esporádica (sem história familiar).[28]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### história familiar positiva (comum)

- Em até 50% dos casos a SN é herdada como um distúrbio autossômico dominante.[11] [12] Os parentes próximos podem ter baixa estatura, cardiopatia congênita e/ou dificuldades de aprendizagem se abrigarem a mesma mutação.

#### baixa estatura (comum)

- Pode ser uma característica manifesta.
- O crescimento na infância tende a seguir o terceiro percentil, mas o surto de crescimento puberal é frequentemente atenuado ou ausente.[32]

### **características faciais dismórficas (comum)**

- Independentemente da idade do paciente, as características faciais específicas são observadas.  
[Fig-2]

Elas incluem olhos amplamente espaçados e voltados para baixo com íris azul vívida ou azul-esverdeada; orelhas de implantação baixa e giradas posteriormente; face em formato triangular invertido com queixo pequeno; e um pescoço largo ou alado.

[Fig-3]

### **criptorquidia (comum)**

- A criptorquidia (testículos não descidos) é uma característica manifesta na maioria dos meninos (60% a 69%) e pode estar associada à puberdade tardia.[1]

### **anomalias cardíacas (comum)**

- A displasia e/ou estenose pulmonar valvar, defeitos septais e outros defeitos cardíacos estruturais menos comuns são características importantes da SN.[30]
- A cardiomiopatia hipertrófica pode se desenvolver no útero, ao nascer ou na primeira infância ou infância.

### **puberdade tardia (comum)**

- Homens podem apresentar puberdade tardia.[1] [51]
- A puberdade feminina é ligeiramente tardia, com início médio da menarca aos 14 anos.[30]

### **facilidade para manifestar hematomas ou sangramento (comum)**

- A facilidade em desenvolver hematomas pode ser observada em alguns pacientes com diátese hemorrágica: uma deficiência de fator de coagulação, disfunção plaquetária ou ambas.[39] [40]
- Diáteses hemorrágicas devem ser consideradas e, se apropriado, rastreadas para anormalidades de coagulação e, se presentes, encaminhadas a um hematologista.

### **linfedema (incomum)**

- Menos de 20% dos casos têm uma anormalidade linfática.[29]
- O linfedema do membro dorsal pode estar presente ao nascer, contribuindo para o aumento do peso ao nascer e remitindo na infância.
- As displasias linfáticas, causando edema de membros, linfangiectasia pulmonar ou intestinal e edema escrotal ou peniano, são menos comuns e podem se apresentar em qualquer idade.
- O tratamento é desafiador, e o encaminhamento ao especialista é necessário.

### **anomalias pigmentárias (incomum)**

- Manchas café-com-leite, lentigos, nevos e ceratose são observados.

### **sobrancelhas e cílios esparsos ou ausentes (incomum)**

- Associadas a mutações nos genes SOS1, BRAF e MAP2K1 na maioria dos casos.

### **esplenomegalia (incomum)**

- Aumento do baço foi observado e pode ser uma característica da mielodisplasia.

## Outros fatores de diagnóstico

### anormalidades identificadas no pré-natal (comum)

- Durante a gestação, as características mais comuns que sugerem o diagnóstico de síndrome de Noonan (SN) são polidrâmnio (excesso de líquido amniótico) e higroma cístico (lesão linfática cística).[\[29\]](#) [\[43\]](#) [\[44\]](#) [\[45\]](#)
- Outras características observadas na ultrassonografia incluem edema do couro cabeludo, aumento da translucência nuchal, derrame pericárdico ou pleural, ascite e/ou hidropisia (líquido nas cavidades corporais).[\[43\]](#) [\[46\]](#)

### deformidade torácica (comum)

- Um tórax largo com mamilos baixos e amplamente espaçados e uma deformidade do tórax específica (pectus carinatum superiormente e pectus excavatum inferiormente) são frequentemente observados. [\[Fig-4\]](#)

### atraso no desenvolvimento/dificuldade de aprendizagem (comum)

- Comprometimento cognitivo leve é encontrado em até 33% dos casos, e o quociente de inteligência (QI) varia de 64 a 127.[\[29\]](#) [\[34\]](#)
- Problemas visuoespaciais específicos, discrepância no desempenho verbal e atraso ou comprometimento da linguagem podem estar presentes, mesmo quando o QI é normal.[\[29\]](#) [\[35\]](#) [\[36\]](#) [\[37\]](#)

### anomalias esqueléticas (comum)

- O cúbito valgo (um ângulo de carga elevado do antebraço) está presente em 50% dos casos, e dedos curtos com pontas rombas são observados em até um terço dos casos.
- A hiperextensibilidade da articulação ocorre em 30% dos casos.[\[29\]](#)
- Anomalias esqueléticas menos comuns incluem talipes equinovarus (pé torto), contraturas articulares, escoliose e sinostose radioulnar (fusão do rádio e da ulna).

### fraqueza muscular (comum)

- Fraqueza muscular, conforme medida pela força de preensão, foi documentada.[\[41\]](#)

### história de malformação renal (incomum)

- Presente em até 10% dos casos. As malformações renais podem incluir sistema coletor duplex, estenose ureteral distal, hipoplasia renal, agenesia renal unilateral ou ectopia renal unilateral.[\[47\]](#)

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>eletrocardiograma (ECG)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os defeitos cardíacos congênitos estão presentes em até 80% dos casos; portanto, se houver suspeita de síndrome de Noonan (SN), um exame cardiovascular com ECG deve ser realizado.[1]</li> <li>As anomalias cardíacas mais comuns são valva pulmonar displásica e/ou estenótica, cardiomiopatia hipertrófica, defeitos do septo e tetralogia de Fallot.[30] [52] [53] [54]</li> </ul>	<b>complexos QRS largos, com um padrão predominantemente negativo nas derivações precordiais esquerdas (62%); desvio do eixo esquerdo e ondas Q gigantes</b>
<b>ecocardiograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os defeitos cardíacos congênitos estão presentes em até 75% dos casos; portanto, se houver suspeita de SN, um exame cardiovascular com ecocardiografia deve ser realizado.[1]</li> <li>As anomalias cardíacas mais comuns são valva pulmonar displásica e/ou estenótica, cardiomiopatia hipertrófica, defeitos do septo e tetralogia de Fallot.[30] [52] [53] [54]</li> </ul>	<b>pode mostrar defeitos cardíacos congênitos</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As diáteses hemorrágicas não são incomuns e, se houver suspeita de SN, o rastreamento de anomalias da coagulação deve ser considerado, principalmente se houver facilidade para desenvolver hematomas ou sangramento ou se a cirurgia for planejada.</li> <li>Uma tendência leve a moderada a sangramentos não é incomum,[40] embora a prevalência na literatura varie drasticamente[50] e vários tipos de defeitos de coagulação e diáteses hemorrágicas tenham sido documentados.[49] Foi relatado que a hemorragia grave ocorre em 3% dos casos.</li> <li>A depleção de plaquetas pode ser secundária à produção ineficaz, com megacariócitos reduzidos ou ausentes na medula óssea, ou pode ocorrer por causa do sequestro em um baço aumentado e/ou mielodisplásico.[38]</li> </ul>	<b>anemia, trombocitopenia</b>
<b>perfil de coagulação</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>As diáteses hemorrágicas não são incomuns e, se houver suspeita de SN, o rastreamento de anomalias da coagulação deve ser considerado, principalmente se houver facilidade para desenvolver hematomas ou sangramento ou se a cirurgia for planejada.[50]</li> <li>Uma tendência leve a moderada a sangramentos não é incomum,[40] embora a prevalência na literatura varie drasticamente[50] e vários tipos de defeitos de coagulação e diáteses hemorrágicas tenham sido documentados.[49] Foi relatado que a hemorragia grave ocorre em 3% dos casos.</li> <li>Se as anormalidades da coagulação estiverem presentes, o paciente deve ser encaminhado a um hematologista para avaliações adicionais.[56]</li> </ul>	<b>tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de sangramento podem ser prolongados</b>



Exame	Resultado
<b>teste genético molecular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser necessário quando o diagnóstico é equívoco ou por razões familiares (por exemplo, diagnóstico dos pais, determinação do risco de recorrência ou planejamento reprodutivo).</li> <li>• Estão disponíveis testes diagnósticos clínicos para os todos os genes da via Ras/MAPK que conhecidamente causam a síndrome de Noonan. No entanto, uma proporção dos portadores de SN não terá mutação alguma nesses genes.</li> <li>• Alguns laboratórios sugerem testes de forma escalonada, começando com os pontos de hotspot do PTPN11, enquanto outros laboratórios desenvolveram testes das regiões codificadoras de todos os genes conhecidos usando um projeto de chip personalizado.</li> </ul>	<b>mutações características dos genes associados (por exemplo, PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, RASA2, LZTR1, SHOC2, KRAS, NRAS, BRAF e MAP2K1)</b>
<b>ultrassonografia abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizada se houver suspeita de aumento do baço.</li> <li>• Esplenomegalia pode ser uma característica da mielodisplasia.[38]</li> </ul>	<b>pode mostrar esplenomegalia</b>
<b>ultrassonografia renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve ser realizada se houver suspeita de malformação renal (por exemplo, como sistema coletor duplex, estenose ureteral distal, hipoplasia renal, agenesia renal unilateral ou ectopia renal unilateral); elas podem estar presentes em até 10% dos casos.[47]</li> </ul>	<b>pode mostrar malformações</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de Turner</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipogonadismo hipergonadotrófico e cariótipo anormal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste do cariótipo identificará os cromossomos anormais.</li> </ul>
<b>síndrome de LEOPARD (lentigos múltiplos)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de lentigos que se desenvolvem com a idade, surdez neurossensorial e maior probabilidade de cardiomiopatia hipertrófica que na síndrome de Noonan (SN).[57]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste genético molecular identificará diferentes mutações nos genes PTPN11 e RAF1.[5] [6] [58]</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome cárdio-fácio-cutânea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprometimento cognitivo grave; aparência facial mais grosseira que na SN, que aumenta com a idade; alta frequência de anormalidades estruturais do sistema nervoso central (SNC) (principalmente hidrocefalia e ventriculomegalia); uma probabilidade mais alta de convulsões e displasia do nervo óptico que na SN; e alteração da motilidade gastrointestinal grave e persistente.[59]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste genético molecular identificará mutações no BRAF, MAP2K1 e MAP2K2.</li> <li>Embora as mutações do KRAS possam causar a síndrome cárdio-fácio-cutânea e a SN, as mutações em questão são diferentes.[59]</li> </ul>
<b>Síndrome de Costello</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprometimento cognitivo moderado, características faciais mais grosseiras que na SN, ritmos atriais caóticos, dobras palmares e plantares profundas; desenvolvimento de verrugas perinasais, periorais e perianais; e uma predisposição de 10% a 15% a tumores (por exemplo, rabdomiossarcoma embrionário, neuroblastoma, carcinoma de células transicionais da bexiga).[60]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste genético molecular identificará mutações no HRAS, outro gene na via Ras/MAPK.[60]</li> </ul>
<b>Neurofibromatose do tipo 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de câncer familiar; as características típicas incluem lesões cutâneas hiperpigmentadas e neurofibromas benignos; dificuldades de aprendizagem são comuns.[1]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste genético molecular identificará mutações na neurofibromina 1 (NF1), outro gene na via Ras/MAPK.</li> </ul>
<b>síndrome de Williams</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estenose aórtica supravalvar; hipercalcemia; aparência característica, com preenchimento periorbital, filtro labial longo e lábios carnudos; perfil cognitivo único e personalidade típica de "frequentador de coquetel".</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Causada por uma deleção cromossômica 7q11.23, mais bem identificada pela técnica de hibridização fluorescente in situ.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de Aarskog</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dedos curtos com articulações hiperextensíveis e excesso de alas entre os dedos; aparência facial com testa alta proeminente e cantos da boca virados para cima; escroto em 'xale'; ausência de dificuldades intelectuais significativas; padrão de herança ligado ao cromossomo X.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste genético molecular identificará mutações no FGD1 no cromossomo X.</li> </ul>
<b>Síndrome semelhante à de Noonan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cabelos escassos, finos, de crescimento lento e facilmente arrancados; pele pigmentada escura; aumento da probabilidade de displasia da valva mitral ou defeitos do septo; deficiência de hormônio do crescimento; e comportamento distinto.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma mutação de sentido incorreto recorrente no SHOC2 é encontrada nessa coorte, com características semelhantes às da SN. Raramente, um fenótipo da síndrome de Noonan clássica é encontrado.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Critérios de diagnóstico da síndrome de Noonan<sup>[1]</sup> <sup>[40]</sup>

Vários escores foram criados para ajudar o processo diagnóstico.<sup>[40]</sup> <sup>[48]</sup> O escore mais recente foi desenvolvido em 1994.<sup>[40]</sup> Nesse sistema, a síndrome de Noonan (SN) é definida como características faciais típicas associadas a 1 característica clínica primária ou 2 secundárias, ou características faciais sugestivas associadas a 2 características clínicas primárias ou 3 secundárias. No entanto, as características faciais típicas podem ser sutis e frequentemente requerem a avaliação de um dismorfologista experiente. O teste molecular para mutações nos genes que são causadores conhecidos da SN pode ser necessário se o diagnóstico for questionável.

#### Características primárias

- Cardíaco: estenose pulmonar valvar e/ou eletrocardiograma (ECG) típico
- Altura: <terceiro percentil
- Parede torácica: pectus carinatum/excavatum
- História familiar: parente de primeiro grau com diagnóstico definido
- Comprometimento cognitivo, criptorquidia, displasia linfática: todos os 3 presentes.

#### Características secundárias

- Cardíaco: outros defeitos afora os descritos como características primárias
- Altura: <décimo percentil; a baixa estatura pode estar presente ao nascimento ou ter uma origem pós-parto
- Tórax: tórax largo
- Família: parente de primeiro grau com diagnóstico sugestivo

- Comprometimento cognitivo, criptorquidia, displasia linfática: qualquer um dos 3 presente.

## Abordagem passo a passo do tratamento

Não há tratamento específico para a síndrome de Noonan. O tratamento é focado no sintoma individual e pode incluir cirurgia para criptorquidia em meninos, otimização da função cardíaca e tratamento com hormônio do crescimento (GH) para baixa estatura.[56]

É importante observar as afecções clínicas específicas que estão associadas com a síndrome de Noonan (SN). Alguns pacientes podem não ter a constelação de características faciais, mas podem apresentar as afecções clínicas associadas. Estas incluem: anormalidades esqueléticas, incluindo deformidade torácica; graus variáveis de atraso de desenvolvimento; déficit oftálmico e auditivo; defeitos de coagulação; doença autoimune; e displasia linfática. Devem ser realizadas investigações adequadas e consultas a especialistas.

### Criptorquidia

A criptorquidia (testículos não descidos) é uma característica manifesta na maioria dos meninos (60% a 69%) e pode estar associada à puberdade tardia.[1] A abordagem cirúrgica é determinada pela preferência do cirurgião, geralmente por uma incisão inguinal ou escrotal. A calendarização ideal para o tratamento cirúrgico é debatida, mas dados recentes sugerem que pode haver uma preservação melhor da espermatogênese e produção hormonal, com risco reduzido de câncer de testículo, quando a cirurgia é realizada precocemente, idealmente antes dos 2 anos de idade, sugerida por alguns antes de 1 ano de idade.[61]

### Cardiopatias congênitas

Esses defeitos ocorrem em mais de 70% dos casos e são a causa mais comum de morte para as pessoas com a síndrome. Eles incluem displasia e/ou estenose pulmonar valvar, cardiomiopatia hipertrófica, defeitos do septo e tetralogia de Fallot.[30] [52] [53] [54] A avaliação cardiovascular abrangente no momento do diagnóstico é fundamental. O tratamento subsequente será orientado pela anomalia específica identificada. A displasia valvar pulmonar pode responder à valvoplastia por balão, mas pode exigir a substituição da valva.[53] A cardiomiopatia hipertrófica pode ser tratada com betabloqueadores ou bloqueio dos canais de cálcio, mas ocasionalmente requer miectomia cirúrgica.[53] [54]

Os cuidados cardíacos devem continuar até a idade adulta, porque pode haver morbidade contínua e mortalidade associadas com os defeitos.[30] [53] Em alguns centros, as crianças com anomalias cardíacas devem ser transferidas para uma clínica de Cardiopatia Congênita Adulta aos 18 anos, enquanto em outros centros, os pacientes continuarão sendo tratados por cardiologistas pediátricos.

### Baixo crescimento

Baixo crescimento, baixa estatura e um surto de crescimento puberal atenuado são características comuns e podem ser os sintomas manifestos da SN. Crianças com baixo crescimento documentado devem ser encaminhadas a um endocrinologista. O tratamento com GH humano recombinante, também conhecido como somatotropina, é uma opção para melhorar a altura. Alguns estudos relataram a eficácia reduzida de tratamento com GH em pessoas com mutação do PTPN11. No entanto, quando esses resultados são analisados detalhadamente, observa-se que indivíduos com uma mutação do PTPN11 têm um ganho de altura semelhante, mas começam com estatura mais baixa; portanto, a altura quando adultos é menor.[15] [25] [62] [63] Outros estudos relataram ganhos de até 13 cm (5 polegadas) após o tratamento com GH.[64] [65] Além disso, o estudo National Cooperative Growth nos EUA demonstrou recentemente ganhos de altura quase adultos de até 15 cm (6 polegadas) nos pacientes (idade inicial

média de 11.6 anos) tratados em média durante 5 anos.[66] A duração do tratamento pré-puberal foi um importante contribuinte para a mudança na altura, sugerindo um potencial de crescimento mais alto com o início mais precoce do tratamento.[66]

O tratamento de crianças pequenas (até 5 anos de idade) com GH está sob consideração.[66] Em alguns países, indica-se o tratamento com GH para crianças >5 anos caso se observe atraso no crescimento.[1] O efeito do tratamento é monitorado pela resposta do crescimento e os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )			
todos os pacientes			
		1a	avaliação ± consulta ao especialista
.....■	com criptorquidia	mais	encaminhamento ao urologista
.....■	com cardiopatias congênicas	mais	avaliação cardiovascular e avaliação para cirurgia
.....■	com baixo crescimento	mais	hormônio do crescimento recombinante

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### todos os pacientes

##### todos os pacientes

##### 1a

##### avaliação ± consulta ao especialista

» É importante observar as afecções clínicas específicas que estão associadas com a síndrome de Noonan (SN). Alguns pacientes podem não ter a constelação de características faciais, mas podem apresentar as afecções clínicas associadas. Essas incluem: anormalidades esqueléticas incluindo deformidade torácica; graus variáveis de atraso de desenvolvimento; déficit oftálmico e auditivo; defeitos de coagulação; doença autoimune; e displasia linfática. Devem ser realizadas investigações adequadas e consultas a especialistas.

##### ■ com criptorquidia

##### mais

##### encaminhamento ao urologista

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A abordagem cirúrgica é determinada pela preferência do cirurgião, geralmente por uma incisão inguinal ou escrotal.

##### ■ com cardiopatias congênitas

##### mais

##### avaliação cardiovascular e avaliação para cirurgia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Esses defeitos incluem valva pulmonar estenótica e/ou displásica, cardiomiopatia hipertrófica, defeitos do septo e tetralogia de Fallot.[30] [52] [53] [54]

» A avaliação cardiovascular abrangente no momento do diagnóstico é fundamental. O tratamento subsequente será orientado pela anomalia específica identificada.

» A displasia e/ou estenose pulmonar valvar pode responder à valvoplastia por balão, mas pode exigir a substituição da valva.[53] A cardiomiopatia hipertrófica pode ser tratada com betabloqueadores ou bloqueio dos canais de cálcio, mas ocasionalmente requer miomectomia cirúrgica.[53] [54]

» Os cuidados cardíacos devem continuar até a idade adulta, porque pode haver morbidade



## Agudo

### ■ com baixo crescimento

### mais

contínua e mortalidade associadas com os defeitos.[30] [53]

### **hormônio do crescimento recombinante**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

» **somatotrofina (recombinante)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Crianças com baixo crescimento documentado devem ser encaminhadas a um endocrinologista.

» O tratamento de crianças (5 anos de idade ou menos) com o hormônio do crescimento (GH) deve ser considerado.[66]

» Para crianças com 5 anos ou mais, indica-se investigação do GH caso se observe retardo de crescimento.[1]

» O efeito do tratamento é monitorado pela resposta do crescimento e os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1).

## Recomendações

### Monitoramento

Com cuidado especial e aconselhamento, a maioria das crianças com síndrome de Noonan (SN) crescerá e viverá normalmente no mundo adulto.<sup>[40]</sup> [\[Human Growth Foundation\]](#) A orientação a seguir é sugerida para ajudar médicos que cuidam de pacientes com SN e suas famílias.

Período neonatal (nascimento até 1 mês)

- Exame cardiológico abrangente, incluindo ecocardiografia e eletrocardiografia
- Medição do peso, da altura e perímetro cefálico
- Avaliação de criptorquidia em meninos
- Ultrassonografia renal
- Avaliação de hipotonia, baixa aceitação alimentar e retardo do crescimento pômbero-estatural.

Primeira infância (1 mês a 1 ano)

- Medição do peso, altura e perímetro cefálico, e comparação com a população em geral e os gráficos de crescimento específicos da síndrome de Noonan<sup>[32]</sup>
- Avaliação do desenvolvimento motor
- Verificar existência de otite média serosa
- Repetir avaliação cardiológica
- Exame oftalmológico completo e avaliação da audição, com vigilância periódica, dependendo dos achados do exame inicial.

Primeira infância (1 a 5 anos)

- Medição anual do peso, altura e perímetro cefálico, e comparação com a população em geral e os gráficos de crescimento específicos da síndrome de Noonan<sup>[32]</sup>
- Avaliação da fala aproximadamente aos 2 anos de idade
- Avaliação do comportamento se houver preocupações dos pais
- Consideração dos estudos de coagulação, incluindo tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, tempo de sangramento e contagem plaquetária
- Exames oftalmológicos continuados conforme indicado, para assegurar que os problemas sejam detectados precocemente e tratados adequadamente

Terceira infância (5 a 13 anos)

- Monitoramento anual de crescimento, desenvolvimento e adaptação social
- Determinação da prontidão para a escola e avaliação do quociente de inteligência (QI) usando o teste WISC-RN (Escala de Inteligência Wechsler para Crianças Revisada), o VMI (Integração Visual-Motora) e o RPM (Matrizes Progressivas de Raven)
- Acompanhamento cardiológico anual se uma anormalidade estiver presente.

Adolescência e idade adulta (13 a 21 anos e mais velhos)

- Monitoramento dos estágios puberais de acordo com Tanner
- Avaliação do eixo hipofisário-gonadal masculino se o atraso puberal for evidente
- Avaliação cardiológica contínua
- Os estudos de coagulação podem ser repetidos se clinicamente indicados, mas as anormalidades de sangramento presentes na infância frequentemente remitem em uma idade mais avançada

- Revisão do desempenho escolar na adolescência.[74]

## Instruções ao paciente

Os adolescentes podem se beneficiar com o apoio da família e/ou psicossocial para o ajuste à baixa estatura, doença cardíaca crônica, displasia linfática ou dificuldades de aprendizagem. A transição da pediatria para o cuidado adulto é um momento-chave para que os indivíduos se envolvam mais nos cuidados com a sua própria saúde. No final da adolescência, uma discussão sobre a hereditariedade autossômica é importante para que o paciente saiba da probabilidade de 50% de ter um filho afetado e tenha uma consciência do fenótipo variável, a disponibilidade do teste genético e o diagnóstico pré-natal. Um teste de ácido desoxirribonucleico (DNA) para a análise da mutação pode ser realizado nas amostras de sangue, vilosidades coriônicas e líquido amniótico.[40] Casais com história familiar de síndrome de Noonan podem querer considerar o aconselhamento genético antes de terem filhos. [Noonan Syndrome Foundation]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>retardo do crescimento pândero-estatural</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
<p>Dificuldades alimentares ocorrem em 77% dos lactentes e variam de leves (por exemplo, falta do reflexo de sucção) a graves, exigindo o tubo de alimentação.[29] [30] [31]</p> <p>Dificuldades de alimentação estão geralmente relacionadas com hipotonia (baixo tônus muscular) e falta de coordenação da musculatura oral. No entanto, a motilidade imatura do intestino e o desenvolvimento motor gastrointestinal tardio foram documentados em alguns casos.[31]</p> <p>Tipicamente, o período do retardo do crescimento pândero-estatural é autolimitado, embora o baixo ganho de peso possa persistir por até 18 meses.[30]</p>		
<b>perda auditiva</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Perda auditiva é relatada em mais de um terço dos casos, geralmente secundária à otite média serosa.[29] [30]</p> <p>O tratamento agressivo da otite média pode prevenir a perda auditiva.</p> <p>Embora rara (3% dos casos), a perda auditiva neurosensorial e mista também foi relatada.[30] [69]</p>		
<b>leucemia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Embora raras, leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) e, menos comumente, leucemia linfóide aguda (LLA) foram relatadas, e podem estar ligadas a determinadas mutações no PTPN11.[2] [70] No entanto, o monitoramento de rotina não foi defendido.</p> <p>O início precoce e a apresentação mais leve que a LMMJ esporádica, com remissão espontânea, são sugestivos da LMMJ associada à síndrome de Noonan.</p>		
<b>tumores sólidos</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Neuroblastoma, glioma de baixo grau e rhabdomyosarcoma foram relatados em alguns indivíduos com SN, mas estudos epidemiológicos são necessários para estimar o risco preciso de câncer.[71] [72]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>anormalidades oftálmicas</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
<p>Entre as características mais comuns da síndrome de Noonan (SN), observadas em até 95% dos casos.</p> <p>Elas incluem estrabismo (olhos cruzados), erros de refração (astigmatismo, miopia, hipermetropia), ambliopia (olho vago), nistagmo (movimento ocular involuntário) e ptose.</p> <p>As alterações do segmento anterior, como nervos corneanos proeminentes, distrofia estromal anterior, catarata e panuveíte, são relatadas em aproximadamente 66% dos casos.</p> <p>Alterações do fundo são menos frequentes e incluem drusas da cabeça do nervo óptico, hipoplasia do disco óptico, colobomas e nervos mielinizados.[29] [30]</p> <p>As crianças devem fazer uma avaliação oftalmológica completa, para assegurar que os problemas sejam detectados precocemente e tratados adequadamente.</p>		
<b>dificuldades de aprendizagem</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
<p>Comprometimento cognitivo leve é encontrado em até 33% dos casos, e o quociente de inteligência (QI) varia de 64 a 127.[29] [34]</p> <p>Problemas visuoespaciais específicos, discrepância no desempenho verbal e atraso ou comprometimento da linguagem podem estar presentes, mesmo quando o QI é normal.[29] [35] [36] [37]</p> <p>As crianças com SN têm um comprometimento específico no processamento global da informação visuoespacial.[67]</p> <p>Adultos com SN podem ter dificuldades específicas no processamento de informações, mas isso raramente tem um impacto na cognição.[68]</p>		
<b>convulsões</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>As convulsões são descritas em até 10% das pessoas com SN, com média do início aos 11 anos de idade.[30]</p>		
<b>problemas musculoesqueléticos</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Múltiplas lesões de células gigantes (também conhecidas como querubismo) são complicações raras de vários distúrbios da via Ras/MAPK, incluindo SN, síndromes cárdio-fácio-cutâneas e neurofibromatose do tipo 1.[73]</p> <p>Elas são geralmente encontradas na mandíbula e seriam detectadas pelo exame desta, observando o aumento do tamanho ou a assimetria, ou pelas radiografias dentais.</p> <p>As lesões são suficientemente raras para que o monitoramento de rotina não seja recomendado.</p> <p>A sinovite vilonodular pigmentada poliarticular é ainda mais incomum.</p> <p>Escoliose, pé chato, fraqueza muscular e anomalias do tórax são comuns.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>doença autoimune</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Uma série de autoanticorpos e doenças autoimunes associadas foi relatada em pessoas com síndrome de Noonan ou distúrbios relacionados, o que sugere o envolvimento de diferentes genes da via Ras/MAPK na imunidade.[27]</p> <p>Afecções relatadas incluem lúpus eritematoso sistêmico, doença celíaca, síndrome antifosfolípida primária, hepatite autoimune, vitiligo e tireoidite autoimune.[27]</p> <p>O encaminhamento ao especialista deve ser considerado para investigação e tratamento. [27]</p>		

## Prognóstico

A maioria dos pacientes com síndrome de Noonan pode ter uma vida normal. O prognóstico é amplamente dependente do tipo e da gravidade da doença cardíaca. Isso pode ocorrer em até 75% dos casos[1] e é a causa mais comum de morte para pessoas com a síndrome. A estenose valvar pulmonar geralmente responde bem à intervenção cirúrgica, mas o acompanhamento em longo prazo é necessário, uma vez que pode ocorrer obstrução na idade adulta.[30] A cardiomiopatia hipertrófica pode ser benigna, remitir ou tornar-se rapidamente progressiva, com um desfecho fatal. Poucos estudos em idosos foram relatados, mas há uma sugestão de insuficiência cardíaca congestiva e arritmias de início tardio.

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines

**Publicado por:** The Noonan Syndrome Support Group

**Última publicação em:**  
2010

## Diretrizes de tratamento

### América do Norte

#### Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines

**Publicado por:** The Noonan Syndrome Support Group

**Última publicação em:**  
2010

## Recursos online

---

1. [Human Growth Foundation](#) (*external link*)
2. [Noonan Syndrome Foundation](#) (*external link*)



## Artigos principais

- Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, et al. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. *Horm Res.* 2009;71(4):185-93. [Texto completo](#)
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007 Feb;92(2):128-32. [Texto completo](#)
- Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet.* 1987 Jan;24(1):9-13. [Texto completo](#)
- Lee DA, Portnoy S, Hill P, et al. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Jan;47(1):35-8.
- Ishizawa A, Oho S, Dodo H, et al. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn.* 1996 Feb;38(1):84-90.
- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):746-59.
- Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Mar;21(3):267-73.

## Referências

1. Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, et al. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. *Horm Res.* 2009;71(4):185-93. [Texto completo](#)
2. Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood.* 2005 Sep 15;106(6):2183-5. [Texto completo](#)
3. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 Jan;39(1):70-4.
4. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 Jan;39(1):75-9.
5. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007 Aug;39(8):1007-12.
6. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007 Aug;39(8):1013-7.

7. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):331-6.
8. Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2010 Jan;42(1):27-9. [Texto completo](#)
9. Nyström AM, Ekvall S, Berglund E, et al. Noonan and cardio-facio-cutaneous syndromes: two clinically and genetically overlapping disorders. *J Med Genet.* 2008 Aug;45(8):500-6.
10. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat.* 2009 Apr;30(4):695-702. [Texto completo](#)
11. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001 Dec;29(4):465-8.
12. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002 Jun;70(6):1555-63. [Texto completo](#)
13. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet.* 1985 Jul;21(3):493-506.
14. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, et al. Protein-tyrosine phosphatase, non-receptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3359-64. [Texto completo](#)
15. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):300-6. [Texto completo](#)
16. Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, et al. Germline missense mutations affecting KRAS isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):129-35. [Texto completo](#)
17. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet.* 2007 Feb;44(2):131-5. [Texto completo](#)
18. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009 Sep;41(9):1022-6. [Texto completo](#)
19. Martinelli S, De Luca A, Stellacci E, et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet.* 2010 Aug 13;87(2):250-7. [Texto completo](#)
20. Aoki Y, Niihori T, Banjo T, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013 Jul 11;93(1):173-80. [Texto completo](#)
21. Chen PC, Yin J, Yu HW, et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Aug 5;111(31):11473-8. [Texto completo](#)

22. Yamamoto GL, Aguená M, Gos M, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet*. 2015 Jun;52(6):413-21. [Texto completo](#)
23. Gripp KW, Aldinger KA, Bennett JT, et al. A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A*. 2016 Sep;170(9):2237-47. [Texto completo](#)
24. Clark EB. Mechanisms in the pathogenesis of congenital heart defects. *Proc Greenwood Genet Cen*. 1985;4:80-1.
25. Binder G, Neuer K, Ranke MB, et al. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Sep;90(9):5377-81. [Texto completo](#)
26. Stofega MR, Herrington J, Billestrup N, et al. Mutation of the SHP-2 binding site in growth hormone (GH) receptor prolongs GH-promoted tyrosyl phosphorylation of GH receptor, JAK2, and STAT5B. *Mol Endocrinol*. 2000 Sep;14(9):1338-50. [Texto completo](#)
27. Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A*. 2012 May;158A(5):1077-82.
28. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004 Sep;75(3):492-7. [Texto completo](#)
29. Sharland M, Burch M, McKenna WM, et al. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 1992 Feb;67(2):178-83. [Texto completo](#)
30. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007 Feb;92(2):128-32. [Texto completo](#)
31. Shah N, Rodriguez M, St Louis D, et al. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child*. 1999 Jul;81(1):28-31. [Texto completo](#)
32. Witt DR, Keena BA, Hall JG, et al. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet*. 1986 Sep;30(3):150-3.
33. Elsayi MM, Pryor JP, Klufio G, et al. Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Genet*. 1994 Jun;31(6):468-70. [Texto completo](#)
34. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet*. 1987 Jan;24(1):9-13. [Texto completo](#)
35. Lee DA, Portnoy S, Hill P, et al. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Jan;47(1):35-8.
36. Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns*. 2000;11(4):383-90.

37. Pierpont EI, Weismer SE, Roberts AE, et al. The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2010 Aug;53(4):917-32. [Texto completo](#)
38. Singer ST, Hurst D, Addiego JE Jr. Bleeding disorders in Noonan syndrome: three case reports and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997 Mar-Apr;19(2):130-4.
39. Sharland M, Patton MA, Talbot S, et al. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. *Lancet.* 1992 Jan 4;339(8784):19-21.
40. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jan 14;2:4. [Texto completo](#)
41. Stevenson DA, Allen S, Tidyman WE, et al. Peripheral muscle weakness in RASopathies. *Muscle Nerve.* 2012 Sep;46(3):394-9.
42. Pierini DO, Pierini AM. Keratosis pilaris atrophicans faciei (ulerythema ophryogenes): a cutaneous marker in the Noonan syndrome. *Br J Dermatol.* 1979 Apr;100(4):409-16.
43. Achiron R, Heggesh J, Grisaru D, et al. Noonan syndrome: a cryptic condition in early gestation. *Am J Med Genet.* 2000 May 29;92(3):159-65.
44. Benacerraf BR, Greene MF, Holmes LB. The prenatal sonographic features of Noonan's syndrome. *J Ultrasound Med.* 1989 Feb;8(2):59-63.
45. Houweling AC, de Mooij YM, van der Burgt I, et al. Prenatal detection of Noonan syndrome by mutation analysis of the PTPN11 and the KRAS genes. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):284-6.
46. Bawle EV, Black V. Nonimmune hydrops fetalis in Noonan's syndrome. *Am J Dis Child.* 1986 Aug;140(8):758-60.
47. George CD, Patton MA, El Sawi M, et al. Abdominal ultrasound in Noonan syndrome: a study of 44 patients. *Pediatr Radiol.* 1993;23(4):316-8.
48. Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 1981;10(1):37-50.
49. Derbent M, Oncel Y, Tokel K, et al. Clinical and hematologic findings in Noonan syndrome patients with PTPN11 gene mutations. *Am J Med Genet A.* 2010 Nov;152A(11):2768-74.
50. Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Feb;58(2):167-72.
51. Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, et al. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Nov;21(11):1079-84.
52. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, et al. Cardiac abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4):1189-92. [Texto completo](#)

53. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, et al. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn.* 1996 Feb;38(1):84-90.
54. Noonan JA, O'Connor W. Noonan syndrome: a clinical description emphasizing the cardiac findings. *Acta Paediatr Jpn.* 1996 Feb;38(1):76-83.
55. Lee KA, Williams B, Roza K, et al. PTPN11 analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings. *Clin Genet.* 2009 Feb;75(2):190-4.
56. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010 Oct;126(4):746-59.
57. Coppin BD, Temple IK. Multiple lentigines syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis). *J Med Genet.* 1997 Jul;34(7):582-6. [Texto completo](#)
58. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al. Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet.* 2002 Aug;71(2):389-94. [Texto completo](#)
59. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006 Nov;43(11):833-42. [Texto completo](#)
60. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL, et al. HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet A.* 2006 Jan 1;140(1):1-7.
61. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007 May;96(5):638-43. [Texto completo](#)
62. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, et al. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5156-60. [Texto completo](#)
63. Noordam C, Peer PG, Francois I, et al. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol.* 2008 Sep;159(3):203-8. [Texto completo](#)
64. Raaijmakers R, Noordam C, Karagiannis G, et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Mar;21(3):267-73.
65. Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, et al. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr.* 2005 Sep;94(9):1232-7.
66. 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 Jul;94(7):2338-44.
67. Alfieri P, Cesarini L, De Rose P, et al. Visual processing in Noonan syndrome: dorsal and ventral stream sensitivity. *Am J Med Genet A.* 2011 Oct;155A(10):2459-64.

68. Wingbermühle E, Roelofs RL, van der Burgt I, et al. Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes Brain Behav.* 2012 Oct;11(7):785-93. [Texto completo](#)
69. Cremers CW, van der Burgt CJ. Hearing loss in Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992 Jan;23(1):81-4.
70. Jongmans MC, van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. *Eur J Hum Genet.* 2011 Aug;19(8):870-4. [Texto completo](#)
71. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, et al. Cancer in Noonan, Costello, Cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011 May 15;157C(2):83-9.
72. Jongmans MC, Hoogerbrugge PM, Hilkens L, et al. Noonan syndrome, the SOS1 gene and embryonal rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010 Jul;49(7):635-41.
73. Neumann TE, Allanson J, Kavamura I, et al. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan and cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Apr;17(4):420-5. [Texto completo](#)
74. Allanson JE. Noonan syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, eds. *Management of genetic syndromes.* 3rd ed. New York, NY: Wiley-Blackwell; 2010:569-86.

## Imagens



*Figura 1: Menino (6 anos de idade) com síndrome de Noonan*

*Do acervo pessoal de Judith E. Allanson*





Figura 2: Jovem com síndrome de Noonan, observado nas idades de 3 meses (A), 2 anos (B), 6 anos (C) e 17 anos (D)

Do acervo pessoal de Judith E. Allanson



*Figura 3: Mulher com síndrome de Noonan, observada nas idades de 4 meses (A), 4 anos (B) e adulta (C)*

*Do acervo pessoal de Judith E. Allanson*



*Figura 4: Tórax demonstrando deformidade em funil típica, com excavatum inferior acentuado e carinatum superior sutil*

*Do acervo pessoal de Judith E. Allanson*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **David A. Stevenson, MD**

---

Associate Professor

Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, Stanford University, Stanford, CA

DIVULGAÇÕES: DAS has acted as a consultant for Lineagen, GLG, and Alexion, and has given expert testimony. He is on the medical advisory board for parents' support groups for Costello syndrome and CFC syndrome. DAS is an author of a reference cited in this monograph.

### // Reconhecimentos:

Dr David A. Stevenson would like to gratefully acknowledge Dr Judith E. Allanson, the previous contributor to this monograph. JEA is an author of a number of references cited in this monograph.

### // Colegas revisores:

#### **Liliana N. Contreras, MD**

---

Chief

Endocrine Research Department, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, IDIM-CONICET, University of Buenos Aires, Argentina

DIVULGAÇÕES: LNC declares that she has no competing interests.

#### **Bruce Gelb, MD**

---

Professor of Pediatrics

Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: BG received royalties from GeneDx, Coriell, Preventative Genetics, Baylor College of Medicine, and Harvard Medical School/Partners for genetic testing of Noonan syndrome. BG is an author of a number of references cited in this monograph.

#### **Jacqueline Noonan, MD**

---

Professor Emeriti

Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Kentucky, Lexington, KY

DIVULGAÇÕES: JN is on the Noonan Syndrome Advisory Board for Novo Nordisk and has received payment for speaking at a symposium. JN is an author of a number of references cited in this monograph.