



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES  
BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**LETÍCIA CRISTINA BARBARINI NOGUEIRA**

**SÍNDROME DE NOONAN: uma revisão da literatura**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado em forma de artigo científico, como requisito parcial para a conclusão do curso de bacharelado em biomedicina, sob orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Costa Vinhaes de Lima.

BRASÍLIA - DF  
2023

## **AGRADECIMENTOS**

A minha família por todo apoio, amor e confiança durante todas as etapas da minha vida acadêmica.

A minha orientadora Fernanda Costa Vinhaes de Lima, por ter aceitado entrar nessa comigo e por toda dedicação e paciência, sem sua assistência e dedicação em todas as etapas de elaboração, este projeto nunca teria sido realizado.

Aos meus amigos, que mesmo nos momentos mais difíceis conseguiram fazer com que tudo ficasse mais leve.

## SÍNDROME DE NOONAN: uma revisão da literatura

Letícia Cristina Barbarini Nogueira<sup>1</sup>  
Fernanda Costa Vinhaes de Lima<sup>2</sup>

### RESUMO

A síndrome de Noonan é uma condição genética que resulta em características físicas distintas, atrasos de desenvolvimento e múltiplas complicações sistêmicas. Este trabalho objetivou apresentar uma revisão da literatura referente aos aspectos epidemiológicos, clínicos, genéticos, formas de diagnóstico e condutas terapêuticas da síndrome, por meio de uma revisão narrativa, construída por referências do período de 2020 a 2023. Esse distúrbio integra uma classe de doenças chamada de RASopatías, assim denominadas pois as mutações interferem na sinalização da via RAS-MAPK. Há grande diversidade de características físicas e sistêmicas com expressividade individualizada para cada paciente, em razão da heterogeneidade genética da síndrome. Alguns genes são estudados e relacionados à síndrome, sendo que mutações no gene *PTPN11* acometem cerca de 50% dos pacientes. Desta forma, evidencia-se que apenas o diagnóstico clínico não é suficiente ou conclusivo, o que torna necessária a contribuição do diagnóstico molecular para a adoção de condutas terapêuticas mais adequadas. O trabalho reforça a necessidade de maior investimento em pesquisas e estudos clínicos para ampliação do conhecimento dos profissionais de saúde acerca desta condição.

**Palavras-chave:** via RAS-MAPK; RASopatia; heterogeneidade clínica; heterogeneidade genética; *PTPN11*.

**NOONAN SYNDROME:** a review of the literature

### ABSTRACT

Noonan syndrome is a genetic condition that results in distinct physical features, developmental delays, and multiple systemic complications. This work aimed to present a literature review regarding the epidemiological, clinical, genetic aspects, diagnostic methods and therapeutic approaches of the syndrome, through a narrative review, built by references from the period 2020 to 2023. This disorder is part of a class of diseases called RASopathies, so called because the mutations interfere with the signaling of the RAS-MAPK pathway. There is a great diversity of physical and systemic characteristics with individual expressiveness for each patient, due to the genetic heterogeneity of the syndrome. Some genes are studied and related to the syndrome, and mutations in the *PTPN11* gene affect about 50% of patients. Thus, it is evident that clinical diagnosis alone is not sufficient or conclusive, which makes the contribution of molecular diagnosis necessary for the adoption of more appropriate therapeutic approaches. The work reinforces the need for greater investment in research and clinical studies to expand the knowledge of health professionals about this condition.

**Keywords:** via RAS-MAPK; RASopathy; clinical heterogeneity; genetic heterogeneity; *PTPN11*.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

<sup>2</sup> Professora Titular do curso de bacharelado em Biomedicina da Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília – FACES/CEUB.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Noonan (SN) é um distúrbio monogênico do grupo de doenças chamadas de RASopatias, causadas por mutações na via de sinalização Ras/MAPK (Ras/mitogen activated protein kinase). Ela possui incidência de 1/1000 até 2500 nascidos vivos e seu mecanismo de herança é predominantemente autossômico dominante, podendo em alguns casos ser autossômico recessivo, porém dos pacientes em sua maioria apresentam uma mutação *de novo* (esporádica). Possui manifestações bem definidas, como baixa estatura, defeitos cardíacos congênitos, deformidades esqueléticas, atraso no desenvolvimento de graus variáveis, face característica, defeitos de coagulação e displasia linfática. Porém, algumas dessas manifestações sofrem mudanças de acordo com o avanço da idade (CARCAVILLA *et al.*, 2020; ALLANSON; ROBERTS, 2021).

Alguns dos genes codificadores de proteínas da via Ras-MAPK, descritos na literatura como causadores da síndrome são: *BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RASA2*, *RIT1*, *RRAS2*, *SOS1*, *SOS2*, *LZTR1*. Contudo, nem todos os genes citados possuem os seus mecanismos de ação totalmente elucidados (CASSORLA, 2021; RODRÍGUEZ; GAETE, 2021; HEBRON; HERNANDEZ; YOHE, 2022).

Os pacientes são normalmente diagnosticados tardiamente na infância, em razão de múltiplos fatores, mas principalmente, pela falta de experiência dos profissionais de saúde na identificação das manifestações clínicas dessa condição. Aliado a isso, reforça-se o fato de que o diagnóstico da SN é ainda majoritariamente clínico (ZENKER *et al.*, 2022).

As condutas terapêuticas são variadas e podem ser empregadas de acordo com cada tipo de manifestação apresentada pelo paciente (LIBRARO *et al.*, 2021).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão da literatura por meio da apresentação de dados referentes aos aspectos epidemiológicos, clínicos, genéticos, formas de diagnóstico e condutas terapêuticas da síndrome de Noonan.

## 2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura no formato narrativo, utilizando artigos e livros publicados na base de dados PubMed, onde os resultados obtidos conduziram a pesquisa às bases de dados: National Library of Medicine (NLM); ELSEVIER; WILEY Library. A revisão narrativa apresenta um processo mais simples de revisar a literatura, não exigindo um protocolo

rígido para sua confecção e nem um rigor metodológico. Por conta disso, a busca das fontes não é pré-determinada e específica e a seleção dos artigos é de caráter do autor, podendo haver interferência da percepção subjetiva (CASARIN *et al.*, 2020).

A busca foi realizada utilizando as palavras-chave: “Síndrome de Noonan”, “RAS-MAPK”; “via RAS-MAPK”; “RASopatia”; “heterogeneidade clínica”; “*PTPN11*”. Selecionou-se artigos e livros publicados entre os anos de 2020 até 2023 e os idiomas selecionados para a busca foram Espanhol e Inglês. Ao todo foram utilizados 29 trabalhos.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: artigos originais; disponibilizados online; nos idiomas inglês e espanhol; num período de 2020-2023, que abrangessem os tópicos adotados da pesquisa. Os critérios de exclusão dos artigos foram: materiais com datas antigas antes de 2020 e materiais que estivessem fora da linha de pesquisa. O processo de síntese dos dados foi realizado por meio de uma análise descritiva dos estudos selecionados após a fase anterior, sendo o produto final da análise apresentado de forma narrativa.

### **3 DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 A síndrome de Noonan**

A síndrome de Noonan (SN) é considerada como sendo uma condição genética de herança autossômica dominante, porém há exceções onde pode se apresentar como autossômica recessiva. Se tratando disto, a ocorrência é semelhante em ambos os sexos. É um distúrbio de comum ocorrência, que possui como principais traços aparentes a baixa estatura, defeitos cardíacos congênitos e uma face sindrômica típica. Possui uma heterogeneidade clínica e genética que se expressa afetando múltiplos órgãos e sistemas, podendo suceder uma alteração de fenótipo de acordo com o avanço da idade (ALLEN; SHARMA, 2023).

#### **3.2 Dados epidemiológicos**

A SN foi primeiramente descrita a mais de cinquenta anos por Noonan e Ehmke em 1963, após a mesma relatar nove pacientes, sendo três deles do sexo feminino com um quadro de estenose valvar pulmonar acompanhada de baixa estatura, face dismórfica e retardo mental moderado, previamente acreditava-se que estas pacientes do sexo feminino eram portadoras de síndrome de Turner por conta das características clínicas semelhantes, porém essa hipótese foi

descartada. Por muito tempo esta síndrome foi conhecida como pseudoturner ou Turner masculino, porém esses termos se tornaram inutilizados após confirmarem que ambas não possuem nenhuma correlação e sua ocorrência acomete ambos os sexos sem distinção (ALLANSON; ROBERTS, 2021).

É uma síndrome relativamente frequente por possuir uma incidência mundial estimada de 1 em 1.000 a 2.500 recém nascidos vivos, porém sugere-se que uma proporção de pacientes com SN pode ser subdiagnosticada devido à expressão mais branda da síndrome (ATHOTA *et al.*, 2020).

Desde o ano de 2001, as mutações dos genes que codificam proteínas associadas a esta síndrome vêm sendo estudadas e uma variedade de genes (*BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MRAS*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RASA2*, *RIT1*, *RRAS2*, *SOS1*, *SOS2*, *LZTR1*) já foram descritos como causadores da mesma. A SN é um transtorno monogênico e a ocorrência de mais de uma mutação, por indivíduo afetado, é considerada um fenômeno raro. Foram descritas múltiplas correlações genótípicas e fenotípicas, porém não há manifestações fenotípicas exclusivas de um genótipo, isto ocorre, provavelmente, em razão de fatores genéticos e epigenéticos que influenciam na penetrância e na expressividade dos genes envolvidos (CARCAVILLA *et al.*, 2020).

### 3.3 Sinais clínicos

Os pacientes podem apresentar uma diversidade de traços físicos como por exemplo características faciais dismórficas, incluindo hipertelorismo ocular, estrabismo, ptose palpebral, dobras epicânticas, orelhas baixo implantadas, lábio em arco do cúpido, palato ogival, testa alta, micrognatia, má oclusão dentária, baixa implantação capilar posterior, filtro nasal alargado, base nasal rasa, narinas antevertidas e columela curta, e a cabeça se apresenta em formato triangular (YANG *et al.*, 2021).

Os dismorfismos faciais são mais proeminentes na infância e se tornam mais sutis à medida que se aproximam da idade adulta. Outras características importantes no diagnóstico clínico da síndrome de Noonan incluem baixa estatura, defeitos cardíacos congênitos (mais comumente estenose valvar pulmonar, estenose da artéria pulmonar periférica, defeito do septo atrial e cardiomiopatia hipertrófica), malformações esqueléticas, dificuldades de aprendizagem, distúrbios renais, linfáticos, criptorquidia, pescoço alado, escoliose, cúbito valgo, *genu valgo* e deformidades torácicas (*pectus carinatum* superiormente e *pectus excavatum* inferiormente)

(BALDO *et al.*, 2022).

Há também um risco aumentado de perda auditiva e infecções recorrentes do ouvido médio que ocorrem geralmente na infância. Esses pacientes podem apresentar também atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, alterações hematológicas como a deficiência de fatores da coagulação, alterações oftalmológicas e entre outros fenômenos que de acordo com a literatura, costumam ocorrer com uma frequência rara (DANOWITZ; GRIMBERG, 2022).

Em razão das mudanças fenotípicas com o avanço da idade, a clínica do indivíduo passa por múltiplas alterações, portanto é importante entender e identificar os sinais que podem vir a se apresentar em cada etapa de desenvolvimento, desde a vida intrauterina até a vida adulta. O feto por exemplo, pode apresentar características como translucência nucal aumentada, dobra nucal persistente, sacos linfáticos jugulares distendidos, higroma cístico, hidropisia fetal, derrame pleural ou pericárdico, polidrâmnio, anomalias cardíacas e renais e algumas características faciais dismórficas específicas costumam se manifestar ao decorrer da gestação (MALNIECE *et al.*, 2020).

O teste genético pré-natal está disponível em alguns países. Porém, o diagnóstico pré-natal não é comumente prescrito mesmo quando as características ultrassonográficas são encontradas, considerando a impossibilidade de prever a expressão fenotípica de maneira precisa. Ultrassonografistas e obstetras estão aptos para reconhecer essas características, mas atualmente não se sabe qual proporção de fetos com SN realmente apresentam anomalias pré-natais. Avançando para o período neonatal, considerado como um momento particularmente importante para o diagnóstico da SN por ser possível aplicar os testes genéticos com uma maior segurança. Porém, a condição clínica nem sempre é fácil de reconhecer (SINAJON *et al.*, 2020).

Os neonatologistas devem ter em mente a história pré-natal sugestiva e as características faciais distintas da SN. Outras características que normalmente já estão presentes nessa etapa de desenvolvimento incluem os defeitos cardíacos (especialmente estenose da válvula pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica), face típica, orelhas baixas implantadas podendo estar giradas posteriormente com hélice espessa, pescoço curto com excesso de pele nucal e baixa implantação capilar posterior, criptorquidismo em indivíduos do sexo masculino e dificuldades de alimentação que costumam gerar uma dificuldade no ganho de peso do paciente (LI; ZHANG; SUN, 2020).

Durante a infância, o monitoramento do crescimento e dos marcos de desenvolvimento desde o nascimento até a metade da infância fornece várias oportunidades para a identificação da SN. As características faciais distintivas da SN permanecem e podem vir a se tornar mais

evidentes com a presença de hipertelorismo ocular acompanhado de ptose palpebral, nariz com raiz deprimida de base larga e ponta bulbosa, a forma facial pode aparentar ser mais triangular com a idade à medida que o rosto se alonga e a aparência facial pode ter uma aparência que carece de expressão se assemelhando assim como uma miopatia (GÜRSOY *et al.*, 2020).

Além disso, crianças com SN podem apresentar anormalidades esqueléticas como *pectus carinatum/pectus excavatum* e escoliose, problemas de atraso no desenvolvimento/aprendizado como o atraso para andar e falar e baixa estatura, enquanto as dificuldades de alimentação geralmente desaparecem após os primeiros anos de vida e com isso ocorre uma melhora no ganho de peso (DRAAISMA *et al.*, 2020; MONTANARO *et al.*, 2022).

Em relação ao quadro de baixa estatura, as crianças geralmente nascem com a relação peso-comprimento normal, mas o declínio em sua curva de crescimento vem a aparecer durante os primeiros anos de vida. Portanto, a curva de crescimento típica de lactentes e crianças com SN pode fornecer uma pista para o diagnóstico (JORGE *et al.*, 2022).

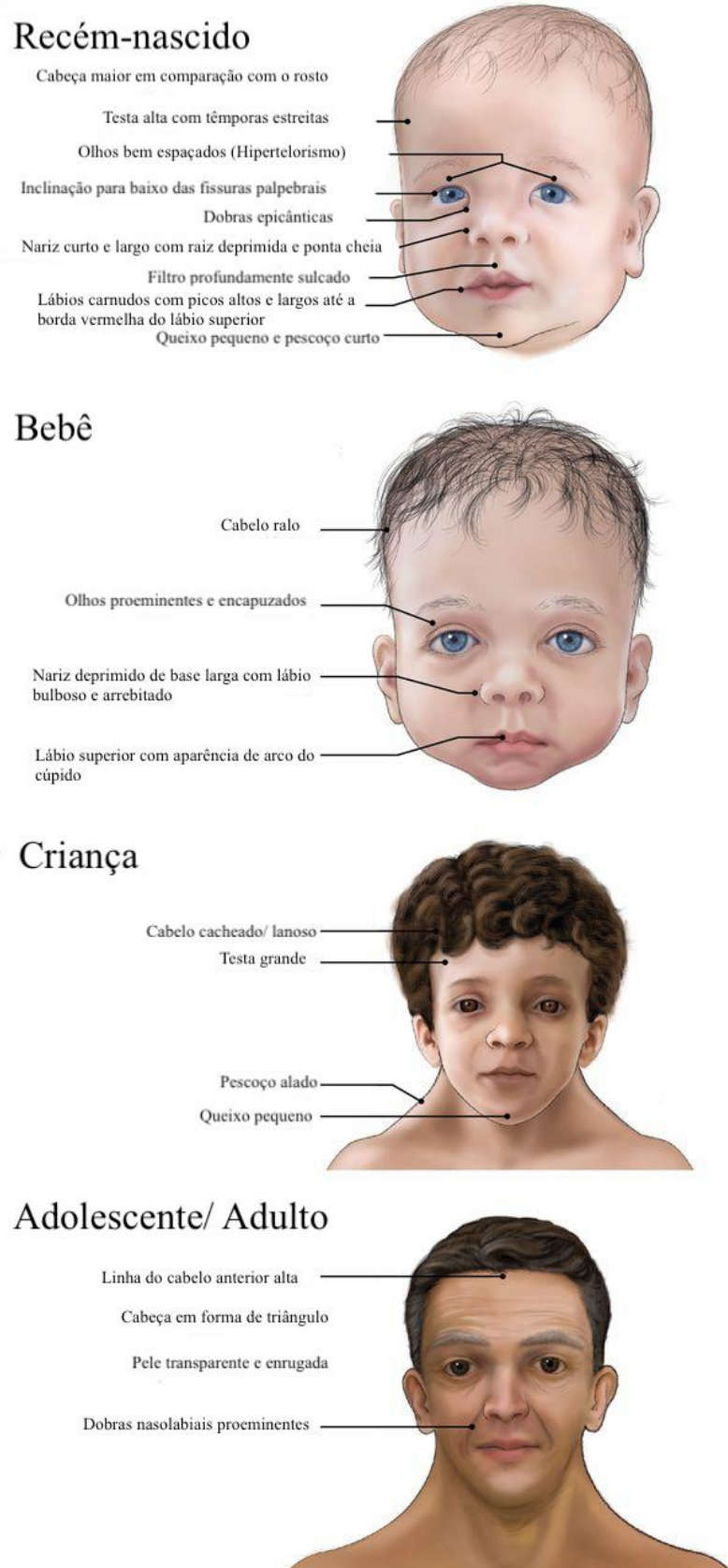
Já na adolescência além das características esqueléticas, cardíacas, hematológicas, neurológicas e de desenvolvimento, as características faciais distintivas da SN são muitas vezes ainda visíveis podendo apresentar uma forma facial de triângulo invertido, olhos menos proeminentes e com isso as características se encontram mais nítidas, a raiz nasal é comprida com uma ponte fina, o pescoço se alonga acentuando a proeminência do músculo trapézio. Além disso, a puberdade pode ser retardada, particularmente em meninos por conta da criptorquidia, e o pico de crescimento puberal pode se apresentar como atenuado ou ausente. Como mencionado acima, o achado em adolescentes de certas lesões cardíacas adicionais ou fenótipos cardíacos particulares também deve levantar a suspeita de SN (ZENKER *et al.*, 2022).

Ao alcançar idade adulta, embora as características esqueléticas, cardíacas, hematológicas e neurológicas possam estar presentes, as características faciais são muitas vezes difíceis de reconhecer. Por conta do avanço da idade estas características costumam ser suavizadas e assim se tornam quase que imperceptíveis (BAJIA; BOTTANI; DERWICH, 2022).

A figura abaixo (figura 1) apresenta algumas das características faciais supracitadas.



**Figura 1.** Características faciais associadas à síndrome de Noonan ao decorrer do desenvolvimento.



### 3.4 Aspectos genéticos

A SN é causada por mutações patogênicas em genes codificadores de proteínas da via Ras-MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), que geram a sua desregulação. Essa via é responsável por uma cascata de transdução de sinal que engloba os processos de proliferação, diferenciação e metabolismo. Sendo, desta forma, uma via essencial para o desenvolvimento celular. Ela é composta por várias classes de proteínas e os distúrbios causados por essas desregulações, são denominados de RASopatias. Até o presente momento foram identificados múltiplos genes relacionados a esta condição, os quais alguns são apresentados no quadro 1. A partir disso pode se observar com maior clareza a heterogeneidade genética que implica nessa condição (ALFIERI *et al.*, 2021).

Essa heterogeneidade se aplica por conta de que esses genes citados quando mutados possuem a capacidade de expressar características físicas e sistêmicas muito semelhantes. Além disso ainda se aplica o quesito da expressividade que é significativamente variável que faz com que cada paciente expresse as características atribuídas de uma maneira individualizada, podendo uns apresentarem um fenótipo mais grave e outros mais brandos deste distúrbio. E é esse um dos possíveis motivos desta síndrome possuir um índice de subdiagnóstico (BALDO *et al.*, 2022).

Porém, a heterogeneidade de *locus* não é suficiente para explicar a expressividade variável e a partir disso observou-se a necessidade de se identificar possíveis novas mutações de genes ou mecanismos responsáveis pela patogênese da síndrome (TRITTO *et al.*, 2023).

Nem todos os genes citados possuem seus mecanismos de ação totalmente elucidados. Os fatores que normalmente são conhecidos são os tipos de mutação que podem ocorrer, sendo de ganho de função, onde o produto sofre modificação e passa a exercer uma função diferente da que lhe é normalmente conferida, e a de perda de função, onde o produto pode ser não funcional ou até mesmo ausente (RODRÍGUEZ; GAETE; CASSORLA, 2021; HEBRON; HERNANDEZ; YOHE, 2022).

De acordo com a literatura, 50% dos casos da síndrome costumam ser causados por uma mutação de ganho de função no gene *PTPN11*, 11% por mutação no *SOS1*, 5% por mutação no *RIT1*, 5% por mutação no *RAF1*, e mais 1,5% dos casos são causados por mutações no *KRAS*. As porcentagens restantes dos casos são causadas por mutações mais raras em *NRAS*, *RRAS*, *LZTR1* e outros (CARCAVILLA *et al.*, 2020).

**Quadro 1.** Descrição dos genes relacionados à síndrome de Noonan e referencial bibliográfico.

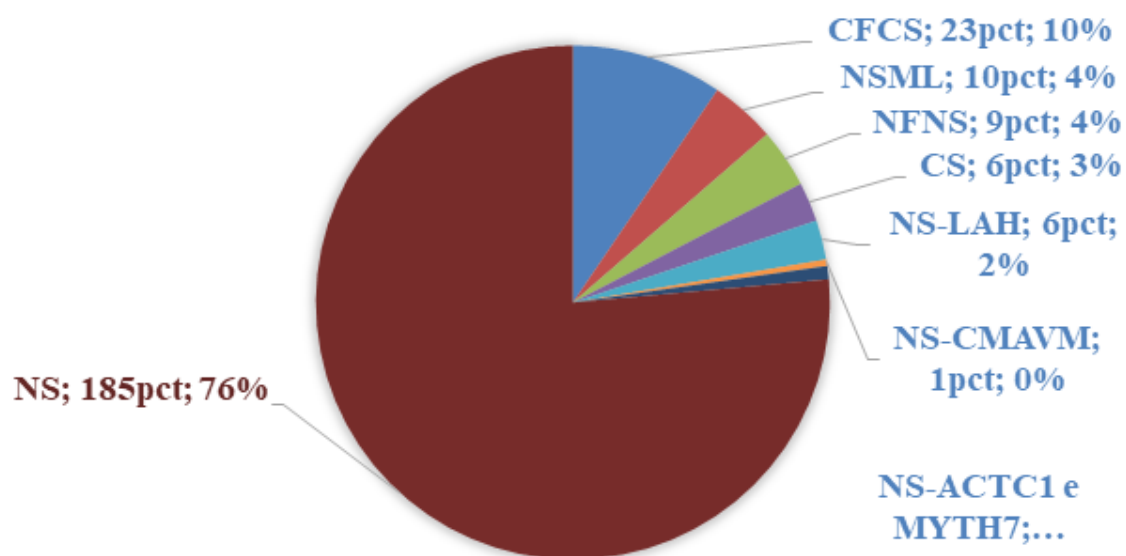
<b>Gene</b>	<b>Locus cromossômico</b>	<b>Proteína</b>	<b>Mutação</b>	<b>Referências</b>
<i>BRAF</i>	7q34	Serine/threonine protein kinase B-raf	Ganho de função	Sarkozy <i>et al.</i> , 2009
<i>KRAS</i>	12p12.1	GTPase KRas	Ganho de função	Sarkozy <i>et al.</i> , 2009
<i>LZTR1</i>	22q11.21	Leucine-zipper-like transcriptional regulator 1	Ganho de função	Motta <i>et al.</i> , 2019
			Perda de função	
<i>MAP2K1</i>	15q22.31	Dual specificity mitogen-activated protein kinase 1	Ganho de função	Cirstea <i>et al.</i> , 2010; Runtuwene <i>et al.</i> , 2011
<i>MRAS</i>	3q22.3	Ras-related protein M-Ras	Ganho de função	Higgins <i>et al.</i> , 2017; Motta <i>et al.</i> , 2020
<i>NRAS</i>	1p13.2	GTPase NRas	Ganho de função	Sem informação
<i>PTPN11</i>	12q24.13	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	Ganho de função	Sem informação
<i>RAF1</i>	3p25.2	RAS proto-oncogene serine/threonine-protein kinase	Ganho de função	Pandit <i>et al.</i> , 2007
<i>RASA2</i>	3q23	RAS GTPase-activating protein 2	Ganho de função	Chen <i>et al.</i> , 2014b
<i>RIT1</i>	1q22	GTP-binding protein Rit 1	Ganho de função	Aoki <i>et al.</i> , 2013
<i>RRAS</i>	19q13.33	Ras-related protein R-Ras	Ganho de função	Chen <i>et al.</i> , 2014b; Flex <i>et al.</i> , 2014
<i>SOS1</i>	2p22.1	Son of sevenless homolog 1	Ganho de função	Roberts <i>et al.</i> , 2007
<i>SOS2</i>	14q21.3	Son of sevenless homolog 2	Ganho de função	Chen <i>et al.</i> , 2014b; Yamamoto <i>et al.</i> , 2015; Lissewski <i>et al.</i> , 2021

Fonte: adaptado de Roberts, 2022.

De acordo com um estudo realizado em um centro de assistência médica especializada, observa-se na figura 1 uma maior ocorrência de SN em relação às outras RASopatias. Além disso, na figura 2 é possível visualizar os genes com maior ocorrência nos pacientes com SN incluídos no referido estudo (BERTOLA *et al.*, 2020).

A partir do que se observa na figura 2, as mutações patogênicas no gene PTPN11 possuem uma maior ocorrência, estimada em cerca de 50% dentre os demais. Porém até o presente momento não foi esclarecido o motivo desse gene possuir essa incidência superior aos outros (HEBRON; HERNANDEZ; YOHE, 2022).

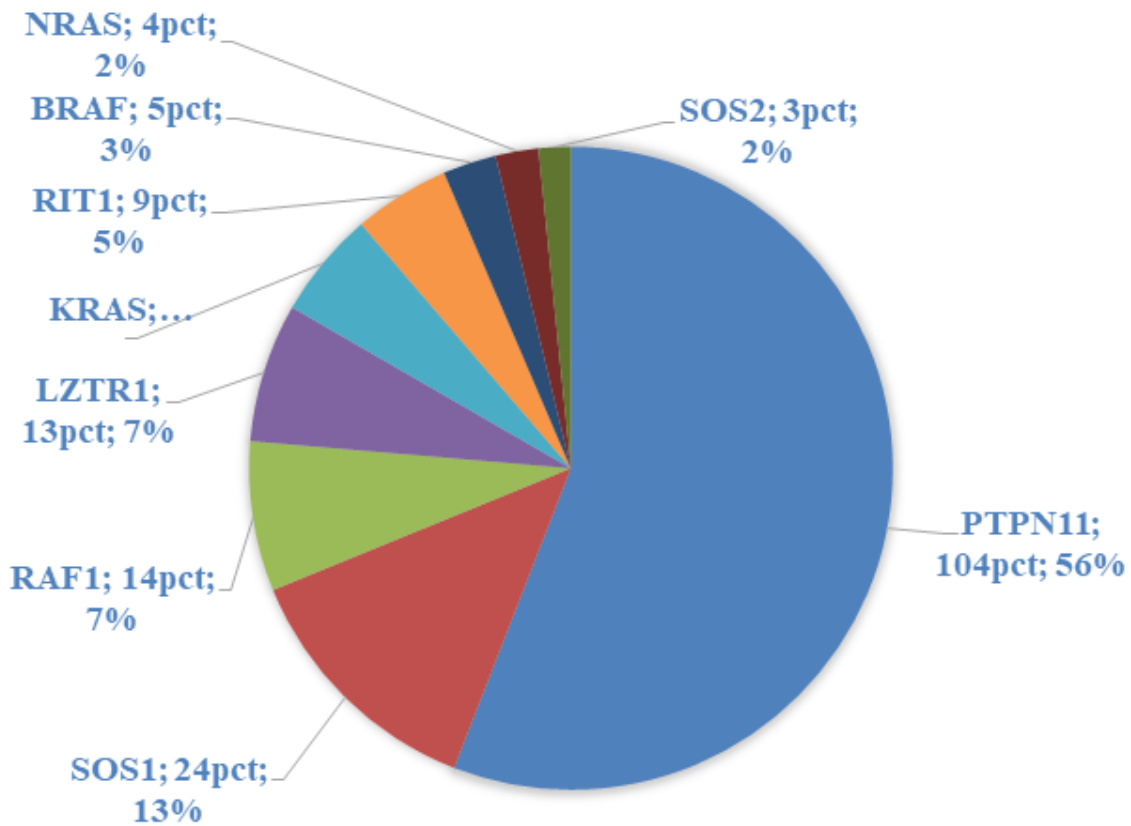
**Figura 2.** Distribuição dos pacientes com RASopatias de acordo com a classificação clínica, em números absolutos e percentuais.



NS (síndrome de Noonan)	185 pacientes	76%
CFCS (síndrome cardio-facio-cutânea)	23 pacientes	10%
NSML (Síndrome de Noonan com múltiplos lentigos)	10 pacientes	4%
NFNS (Neurofibromatose síndrome de Noonan)	9 pacientes	4%
CS (síndrome de Costello)	6 pacientes	3%
NS- LAH (Síndrome de Noonan com cabelo anágeno solto)	6 pacientes	2%
NS- CMAVM	1 paciente	0%
NS- ACTC1 e MYTH7	2 pacientes	1%

Fonte: adaptado de Bertola e colaboradores, 2020.

**Figura 3.** Distribuição dos pacientes com síndrome de Noonan de acordo com a classificação clínica e genética, em números absolutos e percentuais.



<i>PTPN11</i>	104 pacientes	56%
<i>SOS1</i>	24 pacientes	13%
<i>RAF1</i>	14 pacientes	8%
<i>LZTR1</i>	13 pacientes	7%
<i>KRAS</i>	10 pacientes	5%
<i>RIT1</i>	9 pacientes	5%
<i>BRAF</i>	5 pacientes	3%
<i>NRAS</i>	4 pacientes	2%
<i>SOS2</i>	3 pacientes	1%

Fonte: adaptado de Bertola e colaboradores, 2020.

### 3.5 Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Noonan é baseado principalmente em uma combinação de características físicas, sendo algumas a face típica, baixa estatura, anormalidades esqueléticas, presença de defeitos cardíacos, atraso no desenvolvimento psicomotor, criptorquidismo, displasia linfática e entre outros. Além da clínica do paciente, o histórico familiar de síndrome de Noonan também é de grande importância para o diagnóstico. Vale

ressaltar que o fenótipo varia muito de acordo com cada paciente e com o decorrer do avanço da idade (LINGLART; GELB, 2020).

Devido a esta variabilidade, é muito importante que os profissionais envolvidos possuam conhecimento a respeito dessas manifestações e sejam assertivos em relação às recomendações de como dar seguimento no quesito diagnóstico e até mesmo nas múltiplas vertentes de tratamento e acompanhamento do desenvolvimento do paciente (LIONCINO *et al.*, 2022; ALLEN; SHARMA, 2023).

Um diagnóstico preciso é de extrema importância para um tratamento individualizado e otimizado. A falta de conhecimento da SN em meio aos profissionais de saúde significa que alguns nem mesmo conseguem reconhecer a condição, e isso acaba afetando em maior número pacientes levemente acometidos e sem histórico familiar definido. Reforça-se que um diagnóstico precoce pode significar um melhor resultado de uma futura conduta terapêutica (PORRAS; SUMMAR; LINGURARU, 2021).

Em razão do fenótipo e das características sutis presentes no adulto, uma avaliação familiar após o diagnóstico da criança deve incluir uma revisão completa das fotografias em série de ambos os pais, com a finalidade de rastrear possíveis traços físicos característicos da síndrome. Isso é importante para estimar o risco de recorrência quando os testes genéticos não conseguem identificar uma mutação (ZENKER *et al.*, 2022).

Além do diagnóstico clínico há também a possibilidade de se obter o diagnóstico molecular, que pode ajudar na avaliação de risco e num melhor manejo do paciente quando aplicados em conjunto. O teste genético é recomendado no momento do diagnóstico clínico ou suspeita (FERRARI *et al.*, 2020).

O paciente pode ser encaminhado para um geneticista clínico, ou o próprio clínico responsável por ele pode indicar a realização do exame. Dada a heterogeneidade genética da NS, o sequenciamento de painel multigênico de genes RASopatia conhecidos deve ser preferido antes do teste seriado de um único gene. Testes genômicos mais abrangentes, incluindo sequenciamento de exoma ou sequenciamento de genoma, podem ser considerados se o teste de painel multigênico não confirmar o diagnóstico em um indivíduo com características de SN (YANG *et al.*, 2022).

### **3.6 Tratamento**

Atualmente, não há um tratamento específico para a síndrome de Noonan (SN). O

manejo dos pacientes com SN requer uma abordagem de tratamento individualizada devido à variabilidade dos sintomas e ao prognóstico variável. É importante considerar a gravidade dos sintomas e adaptar o tratamento de acordo com as necessidades específicas de cada paciente (DAHLGREN; NOORDAM, 2022).

Outro ponto importante é que os diversos especialistas responsáveis pelo acompanhamento do paciente, necessitam estar familiarizados com as manifestações clínicas e suas possíveis complicações. Com a finalidade de se seguir uma abordagem terapêutica correta com a finalidade de melhorar a qualidade de vida do paciente (CARCAVILLA *et al.*, 2020).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante do exposto, é possível observar que a síndrome de Noonan é altamente complexa, por se expressar de forma variada entre os pacientes afetados. Essa diversidade dificulta o diagnóstico precoce, o que pode levar a atrasos no tratamento e a um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, outro desafio enfrentado é a falta de conhecimento aprofundado acerca do assunto entre os profissionais da área da saúde. É possível que a escassez de material acadêmico seja um fator que contribui para que isso ocorra. A pesquisa e a produção de literatura científica nesse campo são fundamentais para uma melhor compreensão desse distúrbio e para um melhor acompanhamento destes pacientes.

É essencial que haja um maior investimento em pesquisas e estudos clínicos para ampliar o conhecimento dos profissionais de saúde acerca desta condição.

Além disso, é importante incentivar a troca de informações entre profissionais de diferentes especialidades, a fim de fornecer uma abordagem multidisciplinar para o diagnóstico e tratamento.

Portanto, investir em pesquisa, educação na área da saúde e colaboração interdisciplinar são passos cruciais para enfrentar os desafios apresentados, buscando um diagnóstico mais precoce, tratamentos mais eficazes e uma melhoria significativa no cuidado e bem-estar dos pacientes afetados.

#### **REFERÊNCIAS**

ALFIERI, Paolo; CUMBO, Francesca; SERRA, Giulia; TRASOLINI, Monia; FRATTINI, Camilla; SCIBELLI, Francesco; LICCHELLI, Serena; CIRILLO, Flavia; CACIOLO, Cristina; CASINI, Maria Pia; D'AMICO, Adele; TARTAGLIA, Marco; DIGILIO, Maria

Cristina; CAPOLINO, Rossella; VICARI, Stefano. Manic and Depressive Symptoms in Children Diagnosed with Noonan Syndrome. **Brain sciences**, Suíça, v. 11, n. 2, p. 233, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020233>. Acesso em: 14 abr. 2023.

ALLANSON, Judith E.; ROBERTS, Amy E. **NOONAN SYNDROME. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes**, [s.l.], p. 651-699, 19 fev. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119432692.ch41>. Acesso em: 4 jun. 2023.

ALLEN, Mary J.; SHARMA, Sandeep. **Noonan Syndrome**. [s.l.]: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532269/>. Acesso em: 14 abr. 2023.

ATHOTA, Jeevana Praharsha; BHAT, Meenakshi; NAMPOOTHIRI, Sheela; GOWRISHANKAR, Kalpana; NARAYANACHAR, Sanjeeva Ghanti; PUTTAMALLESH, Vinuth; FAROOQUE, Mohammed Oomer; SHETTY, Swathi. Molecular and Clinical Studies in 107 Noonan Syndrome Affected Individuals with PTPN11 Mutations. **BMC medical genetics**, Índia, v. 21, n. 1, p. 50, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-020-0986-5>. Acesso em: 4 jun. 2023.

BAJIA, Donald; BOTTANI, Emanuela; DERWICH, Katarzyna. Effects of Noonan Syndrome-Germline Mutations on Mitochondria and Energy Metabolism. **Cells**, Suíça, v. 11, n. 19, p. 3099, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11193099>. Acesso em: 4 jun. 2023.

BALDO, Francesco; FACHIN, Alice; DA RE, Beatrice; RUBINATO, Elisa; BOBBO, Marco; BARBI, Egidio. New Insights on Noonan Syndrome's Clinical Phenotype: A Single Center Retrospective Study. **BMC pediatrics**, Reino Unido, v. 22, n. 1, p. 734, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-022-03804-2>. Acesso em: 4 jun. 2023.

BERTOLA, Débora R.; CASTRO, Matheus A. A.; YAMAMOTO, Guilherme L.; HONJO, Rachel S.; CERONI, José Ricardo; BUSCARILLI, Michele M.; FREITAS, Amanda B.; MALAQUIAS, Alexsandra C.; PEREIRA, Alexandre C.; JORGE, Alexander A. L.; PASSOS-BUENO, Maria Rita; KIM, Chong A. Phenotype-Genotype Analysis of 242 Individuals with RASopathies: 18-Year Experience of a Tertiary Center in Brazil. **American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics**, Estados Unidos, v. 184, n. 4, p. 896–911, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31851>. Acesso em: 4 jun. 2023.

CARCAVILLA, Atilano; SUÁREZ-ORTEGA, Larisa; RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, Amparo; GONZALEZ-CASADO, Isabel; RAMÓN-KRAUEL, Marta; LABARTA, Jose Ignacio; QUINTEIRO GONZALEZ, Sofia; RIAÑO GALÁN, Isolina; EZQUIETA ZUBICARAY, Begoña; LÓPEZ-SIGUERO, Juan Pedro. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. **Anales de Pediatría**, Espanha, v. 93, n. 1, p. 61.e1-61.e14, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.04.008>. Acesso em: 4 jun. 2023.

CASARIN, Sidnéia Tessmer; PORTO, Adrize Rutz; GABATZ, Ruth Irmgard Bartschi; BONOW, Clarice Alves; RIBEIRO, Juliane Portella; MOTA, Marina Soares. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health / Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. **Journal**



of **Nursing and Health**, Rio grande do sul, v. 10, n. 5, 2020. Disponível em:

<https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924/0>. Acesso em: 15 jun. 2023.

DAHLGREN, Jovanna; NOORDAM, Cees. Growth, Endocrine Features, and Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. **Journal of clinical medicine**, Suíça, v. 11, n. 7, p. 2034, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11072034>. Acesso em: 4 jun. 2023.

DANOWITZ, Melinda; GRIMBERG, Adda. Clinical indications for growth hormone therapy. **Advances in pediatrics**, [s.l.], v. 69, n. 1, p. 203–217, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065310122000056>. Acesso em: 14 abr. 2023.

DRAAISMA, Jos M. T.; DROSSAERS, Joris; VAN DEN ENGEL-HOEK, Lenie; LEENDERS, Erika; GEELEN, Joyce. Young Children with Noonan Syndrome: Evaluation of Feeding Problems. **European journal of pediatrics**, [s.l.], v. 179, n. 11, p. 1683–1688, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03664-x>. Acesso em: 4 jun. 2023.

FERRARI, Luca; MANGANO, Eleonora; BONATI, Maria Teresa; MONTEROSSO, Ilaria; CAPITANIO, Daniele; CHIAPPORI, Federica; BRAMBILLA, Ilaria; GELFI, Cecilia; BATTAGLIA, Cristina; BORDONI, Roberta; RIVA, Paola. Digenic Inheritance of Subclinical Variants in Noonan Syndrome Patients: An Alternative Pathogenic Model? **European journal of human genetics: EJHG**, [s.l.], v. 28, n. 10, p. 1432–1445, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-020-0658-0>. Acesso em: 4 jun. 2023.

GÜRISOY, Semra; HAZAN, Filiz; KADERLI, Bülent; MEŞE, Timur; TÜKÜN, Ajlan. Orofacial, Facial and Clinical Features of Mutation-Positive Noonan Syndrome: A Monocentric Study. **The journal of clinical pediatric dentistry**, [s.l.], v. 44, n. 4, p. 262–267, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17796/1053-4625-44.4.8>. Acesso em: 4 jun. 2023.

HEBRON, Katie E.; HERNANDEZ, Edjay Ralph; YOHE, Marielle E. The RASopathies: From Pathogenetics to Therapeutics. **Disease models & mechanisms**, [s.l.], v. 15, n. 2, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.049107>. Acesso em: 14 abr. 2023.

JORGE, Alexander A. L.; EDOUARD, Thomas; MAGHNIE, Mohamad; PIETROPOLI, Alberto; KELEPOURIS, Nicky; ROMANO, Alicia; ZENKER, Martin; HORIKAWA, Reiko. Outcomes in Growth Hormone-Treated Noonan Syndrome Children: Impact of PTPN11 Mutation Status. **Endocrine connections**, [s.l.], v. 11, n. 4, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1530/EC-21-0615>. Acesso em: 4 jun. 2023.

LI, Meng; ZHANG, Jinghui; SUN, Nianzheng. Prolonged Thrombocytopenia in a Neonate with Noonan Syndrome: A Case Report. **The Journal of international medical research**, Reino Unido, v. 48, n. 8, p. 300060520936445, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060520936445>. Acesso em: 4 jun. 2023.

LIBRARO, Annachiara; D'ASCANIO, Vito; CAPPÀ, Marco; CHIARITO, Mariangela; DIGILIO, Maria Cristina; EINAUDI, Silvia; GRANDONE, Anna; MAGHNIE, Mohamad; MAZZANTI, Laura; MUSSA, Alessandro; PATTI, Giuseppa; SCARANO, Emanuela; SPINUZZA, Antonietta; VANNELLI, Silvia; WASNIEWSKA, Malgorzata Gabriela; FERRERO, Giovanni Battista; FAIENZA, Maria Felicia. Growth in Children with Noonan

Syndrome and Effects of Growth Hormone Treatment on Adult Height. **Frontiers in endocrinology**, [s.l.], v. 12, p. 761171, 2021. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.761171>. Acesso em: 14 abr. 2023.

LINGLART, Léa; GELB, Bruce D. Congenital Heart Defects in Noonan Syndrome:

Diagnosis, Management, and Treatment. **American journal of medical genetics. Part C,**

**Seminars in medical genetics**, Estados Unidos, v. 184, n. 1, p. 73–80, 2020. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31765>. Acesso em: 4 jun. 2023.

LIONCINO, Michele; MONDA, Emanuele; VERRILLO, Federica; MOSCARELLA,

Elisabetta; CALCAGNI, Giulio; DRAGO, Fabrizio; MARINO, Bruno; DIGILIO, Maria

Cristina; PUTOTTO, Carolina; CALABRÒ, Paolo; RUSSO, Maria Giovanna; ROBERTS,

Amy E.; GELB, Bruce D.; TARTAGLIA, Marco; LIMONGELLI, Giuseppe. Hypertrophic

Cardiomyopathy in RASopathies: Diagnosis, Clinical Characteristics, Prognostic

Implications, and Management. **Heart failure clinics**, Estados Unidos, v. 18, n. 1, p. 19–29,

2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2021.07.004>. Acesso em: 4 jun. 2023.

MALNIECE, Ieva; GRASMANE, Adele; INASHKINA, Inna; STAVUSIS, Janis; KREILE,

Madara; MIKLASEVICS, Edvins; GAILITE, Linda. The Fetal Phenotype of Noonan

Syndrome Caused by Severe, Cancer-Related PTPN11 Variants. **The American journal of**

**case reports**, Estados Unidos, v. 21, p. e922468, 2020. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.922468>. Acesso em: 14 abr. 2023.

MONTANARO, Federica Alice Maria; ALFIERI, Paolo; CACIOLO, Cristina; CUMBO,

Francesca; PIGA, Simone; TARTAGLIA, Marco; LICCHELLI, Serena; DIGILIO, Maria

Cristina; VICARI, Stefano. Neuropsychological Features in RASopathies: A Pilot Study on

Parent Training Program Involving Families of Children with Noonan Syndrome. **American**

**journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics**, Estados Unidos, v. 190,

n. 4, p. 510–519, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.32025>. Acesso em: 4

jun. 2023.

PORRAS, Antonio R.; SUMMAR, Marshal; LINGURARU, Marius George. Objective

Differential Diagnosis of Noonan and Williams-Beuren Syndromes in Diverse Populations

Using Quantitative Facial Phenotyping. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 9, n. 5,

p. e1636, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1636>. Acesso em: 4 jun.

2023.

ROBERTS, Amy E. **Noonan Syndrome**. Estados Unidos, 2022.

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/pdf/Bookshelf\\_NBK1124.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/pdf/Bookshelf_NBK1124.pdf). Acesso em: 4

jun. 2023.

RODRÍGUEZ, Fernando; GAETE, Ximena; CASSORLA, Fernando. Etiology and treatment

of growth delay in Noonan syndrome. **Frontiers in endocrinology**, [s.l.], v. 12, p. 691240,

2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2021.691240>. Acesso em: 14 abr. 2023.

SINAJON, P.; CHITAYAT, D.; ROIFMAN, M.; WASIM, S.; CARMONA, S.; RYAN, G.;

NOOR, A.; KOLOMIETZ, E.; CHONG, K. Microarray and RASopathy-Disorder Testing in

Fetuses with Increased Nuchal Translucency. **Ultrasound in obstetrics & gynecology: the**

**official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**,

[s.l.], v. 55, n. 3, p. 383–390, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.20352>.

Acesso em: 4 jun. 2023.

TRITTO, Viviana; CAPITANIO, Daniele; GELFI, Cecilia; RIVA, Paola. Changes of RAS Pathway Phosphorylation in Lymphoblastoid Cell Lines from Noonan Syndrome Patients Carrying Hypomorphic Variants in Two NS Genes. **International journal of molecular sciences**, [s.l.], v. 24, n. 4, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24044035>. Acesso em: 15 jun. 2023.

YANG, Hang; HU, Xin-Rong; SUN, Ling; HONG, Dian; ZHENG, Ying-Yi; XIN, Ying; LIU, Hui; LIN, Min-Yin; WEN, Long; LIANG, Dong-Po; WANG, Shu-Shui. Automated Facial Recognition for Noonan Syndrome Using Novel Deep Convolutional Neural Network with Additive Angular Margin Loss. **Frontiers in genetics**, Suíça, v. 12, p. 669841, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2021.669841>. Acesso em: 4 jun. 2023.

YANG, Zeyu; SHIKANY, Amy; NI, Yizhao; ZHANG, Ge; WEAVER, K. Nicole; CHEN, Jing. Using Deep Learning and Electronic Health Records to Detect Noonan Syndrome in Pediatric Patients. **Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics**, [s.l.], v. 24, n. 11, p. 2329–2337, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.002>. Acesso em: 4 jun. 2023.

ZENKER, Martin; EDOUARD, Thomas; BLAIR, Joanne C.; CAPPÀ, Marco. Noonan Syndrome: Improving Recognition and Diagnosis. **Archives of disease in childhood**, [s.l.], v. 107, n. 12, p. 1073–1078, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>. Acesso em: 4 jun. 2023.

