

SÍNDROME DE NOONAM: RELATO DE CASO

NOONAN SYNDROME: CASE REPORT

Iago Miranda Petrônio¹
Thaise de Abreu Brasileiro²
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa³
Wellington Antônio Silva⁴

RESUMO: Objetivo: O presente trabalho teve como objetivo relatar o caso de um paciente portador da síndrome de Noonan e identificar as principais alterações cardíacas existentes. **Método:** O estudo circunscreve-se numa pesquisa de campo exploratória tipo relato de caso com abordagem quantitativa. A população-alvo considerada é um único indivíduo portador da síndrome de Noonan. O procedimento de coleta de dados só foi realizado após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Faculdade Santa Maria - FSM. **Resultados:** Os resultados foram obtidos através do estudo na literatura sobre as principais alterações cardíacas na Síndrome de Noonan em comparação com os dados do caso relatado. Constatou-se que os achados clínicos e de imagens apresentados pelo paciente condizem com o que é apresentado em outras publicações. **Conclusão:** A Síndrome de Noonan trata-se de uma doença de herança genética autossômica dominante, clinicamente variável e molecularmente heterogênea, apresentando malformações congênitas, como alterações cardíacas, com o percentil em torno de 90%, sendo as mais comuns a estenose valvar pulmonar e a cardiopatia hipertrófica. O diagnóstico dessa doença não é fácil, especialmente em adultos e indivíduos sem alterações cardíacas, quando os dimorfismos faciais tornam-se menos perceptíveis. Embora a síndrome de Noonan tenha sido elucidada do ponto de vista molecular, o diagnóstico clínico ainda é usado para a confirmação diagnóstica.

Palavras-chave: Cardiopatia; Síndrome de Noonan; Diagnóstico.

¹ Acadêmico de Medicina - Faculdade Santa Maria, Cajazeiras - PB. Contato: jagopetronio@hotmail.com.

² Médica pela FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA. Residência em Pediatria pelo Hospital Universitário Osvaldo Cruz. Docente no Módulo Saúde da criança e Coordenadora do internato do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria de Cajazeiras- PB.

³ Enfermeira Docente da Faculdade Santa Maria, Cajazeiras - PB. Mestre em Enfermagem pela UFPB. Doutora em ciências da Saúde pela FMABC- Paulista.

⁴ Médico pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO PERNAMBUCO. Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral Doutor César Cals e Residência em Cardiologia pelo Hospital Doutor Carlos Alberto Studart Gomes.

ABSTRACT: Objective: The objective of this study was to report the case of a patient with the Noonan Syndrome and identify the main cardiac abnormalities. **Method:** This is a field research, of exploratory type, case report, with quantitative approach. The target population considered is a single person with Noonan syndrome. To analyze the proposed objectives, an interview was conducted based on an instrument for data collection. Information from laboratory tests that were with the patient were also used. Data collection only occurred after approval by the Research Ethics Committee - CEP of Faculdade Santa Maria - FSM. **Results:** The results were obtained by studying the literature on the main cardiac alterations in Noonan Syndrome in comparison with data of the reported case. Clinical findings and imaging tests shown by the patient were consistent with other publications. **Conclusion:** The Noonan Syndrome is a genetic, hereditary autosomal dominant illness, clinically variable and molecularly heterogeneous, featuring congenital malformations, such as heart abnormalities, with percentage around 90%, in which the most common is pulmonary valve stenosis and heart hypertrophy. Diagnosing this illness is not easy, particularly in adults and people who does not have heart changes, when facial dimorphism becomes less evident. Although Noonan Syndrome has been elucidated from the molecular view, but clinical diagnosis is still used for diagnostic confirmation.

KEYWORDS: Heart disease; Noonan Syndrome; Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Noonan foi reconhecida como uma doença em 1963 por Jackeline Noonan, cardiologista pediátrica que identificou um grupo de crianças que apresentavam defeitos cardíacos. Trata-se de uma doença de herança genética autossômica dominante, clinicamente variável e molecularmente heterogênea. A incidência é cerca de 1:1000-1:2500 nascidos vivos. Caracteriza-se por baixa estatura pós-natal, cardiopatia congênita e dimorfismo facial distinto que varia com a idade (TKACHENKO *et al.*, 2014).

Geneticamente falando, esta síndrome é uma condição pouco compreendida. Foi estabelecido recentemente que esta síndrome é causada por uma hiperativação da via de transdução de RAS-MAPK, envolvida no controle do crescimento, diferenciação, migração e apoptose. Na sequência da descoberta em 2001 da proteína tirosina fosfatase do tipo não receptor 11 (PTPN11) como um importante gene responsável por esta doença, seis genes adicionais foram identificados. As mutações nestes genes representam cerca de 70% de todos os casos de Síndrome de Noonan, indicando que ainda há outros para serem descobertos, tornando evidente a necessidade de novos estudos sobre essa temática (TKACHENKO *et al.*, 2014). Embora a síndrome de Noonan tenha sido elucidada do ponto de vista molecular, o diagnóstico clínico ainda é usado para a confirmação diagnóstica (PEREZ *et al.*, 2010).

Tem sido durante muito tempo confundida com a síndrome de Turner, devido às semelhanças entre ambas, principalmente nos pacientes do sexo feminino (HERNANDEZ; RODRIGUES; SILVA, 2015).

Além da baixa estatura, outros autores referem ser motivo frequente de procura pelo endocrinologista crianças com queixa de puberdade atrasada, e, no sexo masculino, também por criptorquidia (MALAQUIAS *et al.*, 2008).

O acometimento cardíaco está presente em um grande percentual, em torno de 90% dos portadores de SN (TKACHENKO *et al.*, 2014). Possivelmente, esse

dado é superestimado em virtude da seleção de pacientes oriundos de serviços de cardiologia na maioria dos estudos (MALAQUIAS *et al.*, 2008).

Dentre as alterações cardíacas mais comuns, destacam-se: Estenose pulmonar e cardiopatia hipertrófica. Outras características associadas incluem anomalias esqueléticas e ectodérmicas, displasias linfáticas, alterações de coagulação e, raramente, predisposição para doenças hematológicas malignas em idade precoce e ligeiro déficit cognitivo (TKACHENKO *et al.*, 2014).

A partir desta contextualização e o acesso ao paciente portador da síndrome de Noonan, surgiu o interesse em realizar esse estudo, visando a contribuir para o conhecimento da Síndrome, destacar as principais alterações cardíacas, suas repercussões na saúde do paciente e o manejo terapêutico.

Nosso objetivo é descrever um caso de síndrome de Noonan enfocando os aspectos cardiológicos.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa de campo, exploratória e descritiva de um relato de caso, com abordagem quantitativa. A população-alvo considerada é um único indivíduo portador da síndrome de Noonan. Para análise dos objetivos propostos, foram utilizados, além do instrumento, dados presentes em resultados de exames e relatórios que se encontravam com o paciente. Esta pesquisa obedece às diretrizes e às normas éticas determinadas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamentam as pesquisas que envolvem seres humanos em vigor no país, principalmente no que diz respeito ao consentimento livre e esclarecido do participante, bem como ao seu anonimato e ao sigilo de dados confidenciais. O participante do estudo foi informado sobre os seguintes aspectos: objetivo do estudo, justificativa, procedimento, contribuição, garantia do anonimato, fidedignidade na análise dos dados e o direito à liberdade de participar ou não da pesquisa, além da garantia de poder desistir de participar do estudo, a qualquer momento, sem prejuízo de qualquer natureza. O procedimento

de coleta de dados só foi realizado após o projeto de pesquisa ser encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Faculdade Santa Maria - FSM para apreciação e parecer. Após aprovação do estudo, foi entregue ao paciente o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), onde autorizou, através de assinatura, sua participação na pesquisa.

RELATO DO CASO

JGS, sexo masculino, 34 anos, natural de Serra Talhada - PE, pardo, casado, um filho, católico, segundo grau completo, renda familiar de um salário mínimo, profissão agente comunitário de saúde. Filho de pais sem parentesco, nasceu de parto normal sem intercorrências, função cognitiva preservada, possui dois irmãos não portadores da síndrome. Relatou que ainda quando criança buscou atendimento médico na cidade de Recife, localizada a 412 quilômetros da sua cidade natal, apresentando dispneia, tontura e hipotensão, geralmente ao praticar exercícios. Segundo o paciente, na época em que procurou ajuda médica, foi informado ser portador de uma síndrome, mas não tem recordação se estavam se referindo à síndrome em estudo. Por não terem valorizado os sintomas apresentados, e nem terem investigado de forma mais detalhada o agravo, supostamente por falta de recursos, teve que conviver com sua saúde debilitada durante anos. Aos 18 anos, relatou ter sofrido rompimento do diafragma ao praticar exercício físico e, posteriormente, teve que ser submetido a cirurgia. No dia 24 de março 2015, compareceu ao serviço de cardiologia com queixa de tontura e hipotensão. Foi solicitado Ecodoppler Transesofágico e Transtorácico que evidenciou Comunicação interatrial (CIA) tipo 03, medindo 10mm, com shunt E>D e aumento de cavidades cardíacas direitas com falhas de ecos no septo interatrial, sugestivo de CIA tipo Ostium Secundum, respectivamente. A associação desses achados com o que foi apresentado no exame físico como face triangular, ptose palpebral e baixa implantação das orelhas, mesmo que sutis, fizeram o médico interrogar a possibilidade do paciente ser portador da síndrome de Noonan e encaminhá-lo para

hospital terciário especializado em cardiologia. No dia 13 de abril de 2015, ao comparecer ao serviço especializado, diagnosticado ser portador de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica, com diagnóstico específico de comunicação interatrial tipo Óstio Secundum (CID Q21.1), que acarreta indevida passagem de sangue de átrio esquerdo para o átrio direito, resultando em crescimento das câmaras cardíacas direitas, devido à sobrecarga de volume. Diante dos achados clínicos e de imagens, e sabendo-se da repercussão trazida pela persistência do quadro, como também da impossibilidade de tratamento clínico medicamentoso, foi indicada cirurgia para oclusão percutânea do septo interatrial com implante da prótese, chamada de Amplatzer. O paciente foi submetido à cirurgia no dia 20 de outubro de 2015. Procedimento feito por cateter e sem intercorrências. Atualmente, o paciente vive sem queixas do ponto de vista hemodinâmico.

DISCUSSÃO

A síndrome de Noonan é caracterizada por uma variedade de fenótipos, onde se observa, dentre várias apresentações, as mais evidentes: baixa estatura, dimorfismo facial, malformações cardíacas importantes e algumas alterações torácicas (PEREZ *et al.*, 2010). Durante muito tempo, tem sido inapropriadamente chamada de "Síndrome de Turner masculina", por apresentarem algumas semelhanças, especialmente no caso dos portadores do sexo feminino (HERNANDEZ; RODRIGUES; SILVA, 2015).

A lesão cardíaca mais comum na síndrome de Noonan é a estenose valvar pulmonar, presente em 54% dos pacientes, seguida por miocardiopatia hipertrófica e defeitos do septo atrial, ambas presentes em 18% dos pacientes. Os defeitos no septo ventricular (11%), a insuficiência mitral (6%), a coartação de aorta (4%), a estenose aórtica (4%) e a persistência do canal arterial são também descritas em pacientes com síndrome de Noonan (SZNAJER *et al.*, 2007, VAN DER BURGT, 2007). O paciente em estudo apresenta algumas das características fenotípicas

descritas na literatura, principalmente alterações cardiovasculares como estenose pulmonar, defeitos no septo atrial e miocardiopatia hipertrófica, no entanto, suas características faciais já não são tão evidentes devido à idade em que se encontra. Segundo FERREIRA, L. V.; *et al.*, (2007), quando adulto, os dimorfismos faciais tornam-se menos perceptíveis, o que dificulta o diagnóstico. O diagnóstico da Síndrome de Noonan deve ser fundamentado nos achados clínicos. Em 1994, os pesquisadores Van der Burgt *et al.* propuseram um sistema simples e eficiente com base na pontuação de critérios maiores e menores que considera a variabilidade clínica presente na síndrome de Noonan. Como critérios maiores, são considerados fácies típica, estenose valvar pulmonar ou miocardiopatia hipertrófica, altura no percentil menor que 3, presença de *Pectus carinatum* e/ou *Pectus excavatum*, história de parente de primeiro grau com diagnóstico de Síndrome de Noonan e presença de retardo mental e criptorquidia e displasia linfática. Os critérios menores são fácies sugestiva, outras alterações cardíacas não presentes nos critérios maiores; altura no percentil menor que 10, tórax alargado, história de parente de primeiro grau com diagnóstico sugestivo de Síndrome de Noonan e presença de retardo mental ou criptorquidia ou displasia linfática. Baseado nesses critérios, o diagnóstico da síndrome de Noonan será: A presença da face típica + um critério maior ou dois menores ou face sugestiva + dois outros critérios maiores ou três menores (MALAQUIAS *et al.*, 2008).

O paciente apresentou, entre os exames a que foi submetido, comunicação interatrial do tipo Óstio Secundum, que, segundo Pedra *et. al* (2003), é uma cardiopatia com hiperfluxo pulmonar, resultante de uma sobrecarga de volume de câmaras direitas, e não de pressão, que raramente leva a sintomas significativos na faixa etária pediátrica. Isso pode ter postergado o diagnóstico precoce da cardiopatia. Para tal agravo, estudos mostram meios terapêuticos como tratamento cirúrgico ou o percutâneo, com implantação de prótese. Baseando-se na hemodinâmica do paciente em estudo, entre outros fatores, optou-se pela implantação de prótese. Segundo SILVEIRA, A. C.; *et al* (2008), o fechamento percutâneo da CIA do tipo Ostium Secundum é procedimento bem estabelecido, sendo atualmente considerado o tratamento de escolha por seus bons resultados e sua baixa morbidade e mortalidade. Tem como indicação os pacientes com

repercussão clínica e relação de fluxos maior que 1,5:1, tendo diâmetros variando de 6 a 34mm.

Ainda segundo SILVEIRA, A. C.; *et al* (2008), o cirúrgico deve ser realizado de preferência entre dois e quatro anos de idade em pacientes com defeito no septo atrial não complicados, em que existe evidência de shunt esquerdo direito, isto é, com razão de fluxo pulmonar-sistêmico excedendo aproximadamente 1,5:1,0. Os pacientes com defeito no septo atrial podem apresentar fechamento espontâneo e podem ser seguidos mais conservadoramente até uma idade posterior antes que se indique uma cirurgia. Atualmente, várias próteses estão em uso nos serviços de hemodinâmica, dentre elas, a prótese de abotoamento de Sideris, a ASDOS, a Angel Wings, a Cardioseal e a prótese de Amplatzer. No paciente estudado, deu-se preferência por esta última. Estudos apontam que a prótese de Amplatzer apresenta shunts residuais tardios menores com relação as demais.

CONCLUSÃO

A síndrome de Noonan é uma síndrome frequentemente associada a malformações cardíacas, sendo, portanto, subdiagnosticada pela maioria dos médicos. Como a maior causa de morbidade e mortalidade desta doença é provocada pelas alterações cardíacas, a maior preocupação deve estar relacionada aos aspectos cardiológicos. Vale destacar a necessidade de obtenção de um diagnóstico precoce e correto, visando a estabelecer melhoria da qualidade de vida dos portadores da síndrome. Recebendo o tratamento adequado dos distúrbios identificados, e tendo um acompanhamento multidisciplinar, a maioria dos portadores pode ter uma vida sem grandes limitações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERVIAN, P. A.; CERVO, A. L.; SILVA, R. da. **Metodologia Científica**. 6 ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2009.

DIAS, V. G *et al.* **Síndrome de Noonan - Relato de caso.** Arq. Bras. Oftalmol.[online]. 2004, vol.67, n.4, pp.665-667. ISSN 0004-2749. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492004000400020>.

FERREIRA, L. V.; *et al.* Phenotype variability in Noonan syndrome patients with and without PTPN11 mutation. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 51, p. 450-6, 2007.

GERHARDT, Tatiana Engel e SILVEIRA, Denise Tolfo. **Métodos de Pesquisa.** Coordenado pela Universidade Aberta do Brasil - UAB/UFRGS e pelo Curso de Graduação Tecnológica - Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. - Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social.** São Paulo: 6º ed. Atlas, 2008.

HERNANDEZ, Mirsa Rosas; RODRIGUEZ, Elba Rivas; SILVA, Raúl E. **Síndrome de Noonan. Presentación de un caso.** Medisur [online]. 2015, v.13, n.2, p. 316-320. ISSN 1727-897X.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Informações sobre Serra Talhada - Pernambuco**, 2010. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=261390>. Acesso em: 29 de abril de 2016.

INSTITUTO MATERNO INFANTIL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA - IMIP. Escola Pernambucana de Medicina e Escola Pernambucana de Saúde. **Desenho do estudo I.** Disponível em: <<http://www.imip.org.br>>. Acesso em: 12 de setembro de 2016.

MALAQUIAS A. C. *et al.* **Síndrome de Noonan: do Fenótipo à Terapêutica com Hormônio de Crescimento.** Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2008, vol.52, n.5, pp.800-808. ISSN 0004-2730. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000500012>.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de Metodologia Científica.** São Paulo: 5ª ed. Atlas, 2003.

PEDRA, C. A. C, *et al.* **Comunicação interatrial do tipo ostium secundum.** Arq. Bras. Cardiol. vol. 80 no. 6 São Paulo June 2003.

PEREZ, Mariana Ortega *et al.* **Doença celíaca associada à tireoidite de Hashimoto e síndrome de Noonan.** Rev. paul. pediatr. São Paulo, v. 28, n. 4, p.398404, dez. 2010.

SILVEIRA, A. C.; *et al.* **Comunicação interatrial.** Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 10, n. 2, p. 7 - 11, 2008.

SZNAJER, Y; *et al.* The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. Pediatrics, v. 119, p. 1325-1331, 2007.

TKACHENKO, N. *et al.* **Síndrome de Noonan: revisão da casuística do Centro de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães - CHP.** Nascer e Crescer [online]. 2014, vol.23, suppl.3, pp.11-11. ISSN 0872-0754.

VAN DER BURGT, I. Noonan syndrome. **Orphanet J Rare Dis**, v.2, n. 4, 2007.

VENTURA, Magda Maria. **O estudo de caso como modalidade de pesquisa.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. 2007;20(5):383-386.