

A SÍNDROME DE NOONAN

É a contrapartida masculina da Síndrome de Turner (X0) e essas pessoas tipicamente apresentam características similar, isto é, estatura baixa, pescoço alado, implante baixo das orelhas, cúbito valgo, anormalidade oculares, cardiovasculares de gônadas e pele. A maioria dos homens portadora de Síndrome de Noonan apresenta criptorquidismo e espermatogênese diminuída e são inférteis não assim as mulheres. Aqueles com função testicular diminuída apresentam níveis elevados de FSH e LH. Através de análise cromossômica, detecta-se anormalidade cromossômica sexual, como o **mosaicismo X0/XY**. A transmissão é autossômica dominante, existindo muitos casos esporádicos que representam uma nova mutação. A principal causa da síndrome é uma mutação no Gen PTPN11 o gene que codifica a proteína não receptora tirosina fosfatase SHP2 ("nonreceptor protein tyrosine phosphatase SHP-2"). protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 presente em aproximadamente 40% dos casos.

A estenose pulmonary valvar é a anomalia cardiovascular mais freqüente sendo mais ainda nos pacientes portadores da mutação protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 do que nos que não apresentam a mutação na análise genética. Por outra parte a presença de diátese hemorrágica e leucemia mielocítica juvenil são exclusivas de aqueles com a mutação (Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, et al. **Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 3359-3364.**)

Se ha mapeado um gene no braço longo do cromossomo 12 (**Jamieson CR, van der Burft I, Brady AF, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of cromosome 12. Nature Genet 1994;8:357-360.**). Eventualmente pode ser encontrada anormalidade em outro cromossomo.

Não existe nenhum tratamento para a infertilidade desses pacientes.

Outras denominações:

- Turner com cromossomos normais (Hoje sabemos que esta denominação está errada uma vez que afeta o cromossomo 12),
- Síndrome de Turner dos homens;
- Síndrome cardio-facial com displasia pulmonar valvular;
- Síndrome de Ullrich-Turner, fenótipo Ullrich.

Descrita como entidade em 1963 por Noonan e Ehmke (**Noonan JA, Ehmke DA. Associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediat 1963:468-470.**)

A síndrome está caracterizada por:

- 1) Baixa estatura: por falta de resposta da cartilagem ao hormônio do crescimento (**GH**);
- 2) Idade óssea atrasada;

- 3) Dismorfismo crânio-facial: hipertelorismo, ptose palpebral, epicanto, proptose, olhos “antimongoloides inclinação descendente dos olhos (“downward slant of the eyes”) orelhas proeminentes, de implantação baixa e rotadas posteriormente, palato alto, maxilar estreito e mandíbula pequena, aspecto triangular da boca e má oclusão dentária,;
- 4) Pescoço: alado (87%) ou curto (Webbing of the neck), baixa implantação dos cabelos na nuca (low posterior hair line) (47%);
- 5) Anomalias torácicas: pectus carinatum na parte superior e/ou escavatum na inferior(funnel chest);
- 6) Escoliose;
- 7) Anomalias cardíacas: presentes em 50% a 60% dos casos
 - (7a) EPV por válvulas displásicas, que pode ser leve (20%), moderada(50%) ou severa(30%);
 - (7b) Estenose pulmonar supravalvar,(infundibular);
 - (7c) Estenose pulmonar infundibular;
 - (7d) EPV/CIA;
 - (7e) CIV: 10%;
 - (7f) PCA: 10%;
 - (7g) Anomalias coronárias(7k) e oclusão (**Delhaas T, Muhler EG. Proximal left coronary artery occlusion in a 15-year-old boy with noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy.Pediatr Cardiol. 2003;24:67-69.**)
 - (7h) Espessamento valvar aórtico;
 - (7i) Miocardiopatia hipertrófica: 25% associada a estenose pulmonar valvar, ou tricúspide(**Lemire EG.Noonan syndrome or new autosomal dominant condition with coarctation of the aorta, hypertrophic cardiomyopathy, and minor anomalies.Am J Med Genet. 2002; 113:286-290**), **Zubeldia Sanchez J, Cabrera Duro A, Sanchez Obregon M, Pilar Uribe J, Sarrionandia Uribelarrea M, Sebastian Ruiz MJ, Benito Basanta L. Cardiopathy in Noonan syndrome. Review of 29 cases An Esp Pediatr. 1989;30:104-8.**)
 - (7j) Forma não obstrutiva da MH, **Perrotta Scaravilli E, Pontillo D, Pennacchia F, Boccanelli A, Greco C, Lo Schiavo P. Hypertrophic cardiomyopathy associated with Noonan's syndrome and membranous aortic subvalvular stenosis associated with Turner's syndrome. Report of 2 clinical cases G Ital Cardiol. 1987; 17:800-6**)
 - (7k) Cardiomiopatia não hipertrófica não dilatada (**Cooke RA, Chambers JB, Curry PV. Noonan's cardiomyopathy: a non-hypertrophic variant. Br Heart J. 1994;71:561-565.**) restritiva O ECG mostra SVE.
 - (7l) Válvula aórtica coarctação da aorta e hipoplasia do arco aórtico (**Petersen SE, Mohrs OK, Theile U, Pohlmann W, Voigtlander T Noonan's syndrome with an unusual combination of hypertrophic cardiomyopathy, congenital bicuspid aortic valve, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic archZ Kardiol. 2004;93:310-6.**)

- 8) Problemas de pele: nevos pigmentários múltiplos, unhas distróficas, queloides, hiperelasticidade cutânea (diagnóstico diferencial com Eherlen –Danlos), edema linfangiectásico
- 9) Criptorquidia. Fertilidade é rara nos homens, não assim nas mulheres;
- 10) Hidronefrose com obstrução pieloureteral;
- 11) Hepatoesplenomegalia na ausência de falência cardíaca;
- 12) Hipotireoidismo;
- 13) Coxins nas pontas dos dedos de mão e pés: 70%.
- 14) Diátese hemorrágica: deficiência dos fatores XI, XII e VIII e anomalias plaquetárias, leucemia.
- 15) Siringomielia (excepcional) (de Toni T, Arioni C, Traverso A, Gastaldi R, Vianello MG. **Nosologic evaluation of Noonan syndrome and description of nine cases Minerva Pediatr. 1993; 45:347-56.**)
- 16) Oligofrenia discreta.

Incidência: 1/1000 a 1/2500 nascidos vivos.

Síndromes com sobreposição fenotípica (“overlapping”) considerados alélicos

(Fukushima Y. **Noonan syndrome and its related disorders. Acta Paediatr Jpn. 1996;38:102-104.**)

- 1) **SÍNDROME DE COSTELLO (CS):** semelhante mais apresenta tendência a certos cânceres. Por outra parte não possui a mutação **PTPN11** (Tartaglia M, Cotter PD, Zampino G, Gelb BD, Rauen KA. **Exclusion of PTPN11 mutations in Costello syndrome: further evidence for distinct genetic etiologies for Noonan, cardio-facio-cutaneous and Costello syndromes. Clin Genet. 2003;63:423-6.**)
- 2) **SÍNDROME CARDIO-FACIO-CUTANEOUS (CFC) NEUROFIBROMATOSE 1 (NF1) NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN SYNDROME** (Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, Armfield Uhas K, Sigorini M, Virdis R, Romano C, Bonioli E, Wolkenstein P, Pivnick EK, Lawrence M, Friedman JM. **Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. Am J Med Genet. 2000;95:108-117**);
- 3) **LENTIGINES SYNDROME (LEOPARD SYNDROME):** Lentiginose, alterações do ECG, hipertelorismo; cardiomiopatia obstrutiva, estenose pulmonar valvar, anormalidades na genitália e homens, retardamento no crescimento e surdez (Coppin BD, Temple IK. **Multiple lentiginous syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis). J Med Genet. 1997; 34:582-586.**);
- 4) **SÍNDROME DE AARSKOG** displasia fascio-genital, baixa estatura, anomalias faciais, Diferencia-se do Noonan pela herança recessiva e ligada ao cromossomo X e porque o escroto cobre o pênis “saddle-bag-scrutum”).
- 5) **TURNER.**

Em nosso meio Kavamura et al criaram um índice clínico para o diagnóstico diferenciar estes alelos **Kavamura MI, Peres CA, Alchorne MM, Brunoni D.**

CFC index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome. Am J Med Genet. 2002;112:12-16.

<i>Diferenças entre as síndromes de Turner e Noonan</i>		
	<i>Turner</i>	<i>Noonan</i>
<i>Cromossomos sexuais:</i>	XO ou mosaicismo.	XX ou XY : Normal.
<i>Cromossomos não sexuais</i>	Não afetados.	Braço longo do cromossomo 12 ⁶
<i>Sexo:</i>	Só mulher.	Ambos.
<i>Cardiopatia mais freqüentemente associada:</i>	Coartação da aorta (Co.Ao.) isolada ou associada a estenose aórtica (E.Ao.).	Estenose pulmonar (EPV).
ECG e VCG:	Normal ou SVE.	Muito alterado: SÂQRS com extremo desvio no quadrante superior direito e PH alça QRS SVD tipo A ou C em 57% das instâncias.
<i>Órgãos sexuais.</i>	Amenorréia primária hipergonadotrófica.	Criptorquidia nos homens.

Outros diagnósticos diferenciais

SÍNDROME DE WILLIAMS:

INTOXICAÇÃO FETAL POR FENTIÍNA:

FETO DE MÃE ALCOÓLATRA:

Estes três últimos apresentam anormalidades craniofaciais, retardamento mental e do crescimento.

Ehlers-Danlos: nos casos com hiperelasticidade cutânea.

O ECG NA SÍNDROME DE NOONAN

Com grande freqüência apresenta extremo desvio do SÂQRS nos quadrantes superior direito (presente em mais de 80% dos casos **Bertola DR, Kim CA, Sugayama SM, Albano LM, Wagenfuhr J, Moyses RL, Gonzalez CH. Cardiac findings in 31 patients with Noonan's syndrome. Arq Bras Cardiol. 2000;75:409-12.**). Na EP associada à síndrome de Noonan observa-se extremo desvio do SÂQRS no quadrante superior direito entre + - 180 e - 150° (**Koretzky ED, Moller JH, Korn ME, Schwartz CJ, Edwards JE. Congenital pulmonary stenosis resulting from dysplasia of valve. Circulation. 1969;40:43-53.**)

O fenômeno é independente das cardiopatias associadas e obedeceria a rotação anti-horária do coração e a distúrbio dormótopo(**Armengol AJ, Brohet CR, Intermans JP, Vliers A. Le ventricule gauche dans le syndrome de Noonan. Aspects électro-vecto-écho et angiocardigraphiques. Arch Mal Coeur 1987;4:445-453).**

São características as ondas S profundas nas precordiais fato não associado ou independente das anomalias cardíacas encontradas.

Padrões eletrocardiográficos:

Extremo desvio do SÂQRS nos quadrantes superiores com rotação horária da alça QRS no PF.: 80%, aVR sempre de grande voltagem com padrão qR, R ou rS rsR'. Todas as outras derivações do PF predominante negativas, com exceção de DIII e aVL que costumam mostrar voltagem pequena.(**Van der Hauwaert LG, Fryns JP, Dumoulin M, Logghe N.Cardiovascular malformations in Turner's and Noonan's syndrome.Br Heart J. 1978;40:500-9.**)

Freqüente bloqueio AV de primeiro grau por prolongamento do HV (Hisiano)
Outras características do ECG

S profunda nas precordiais.

Padrão de SVD: presente em 57% dos casos,

Padrão de SVE: 24%,

Padrão de BCRD: 9%,

Bradicardia sinusal: 5% e

SAD: 5%.

No VCG freqüente padrão de pseudo infarto diafragmático por ausência das forças inferiores Este padrão é considerado altamente característico (Armengol AJ, Brohet CR, Lintermans JP, Vliers A.Left ventricle in Noonan's syndrome. Electro-vecto-echo and angiocardigraphic aspects Arch Mal Coeur Vaiss. 1987; 80:445-53.).

Em certos casos padrão de BDASE algo inusual na estenose pulmonar ou na CIA-OS.