

Síndrome de Noonan: compreensão atual, desafios diagnósticos e avanços no tratamento

Noonan Syndrome: current understanding, diagnostic challenges, and advances in treatment

Síndrome de Noonan: comprensión actual, desafíos diagnósticos y avances en el tratamiento

DOI: 10.5281/zenodo.15149070

Recebido: 24 fev 2025

Aprovado: 10 mar 2025

Ana Clara Abreu Lima de Paula

Médica

Instituição de formação: Universidade Federal de Juiz de Fora

Endereço: Juiz de Fora – MG, Brasil

E-mail: anaclaraabreulima@gmail.com

Ana Carolina Ferreira Gomes

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – MG, Brasil

E-mail: anacarolinaferreiragomes8@gmail.com

Guilherme Escuin Gonçalves Moreira

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Universidade de Itaúna

Endereço: Itaúna – MG, Brasil

E-mail: escuinguilherme@gmail.com

Daniel Carvalho Davalo

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Universidad Internacional Tres Fronteras

Endereço: Ciudad del Este - Paraguai

E-mail: danieldavalo14@gmail.com

Gabriel Maia Nascimento

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – MG, Brasil

E-mail: gmaia00@hotmail.com

Isadora Duarte Sales

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Barbacena – MG, Brasil

E-mail: isadoraduartesales9@gmail.com

Gabriela Simões Henriques

Acadêmica de Medicina

Instituição de formação: Faculdade de Medicina de Campos

Endereço: Campos dos Goytacazes – RJ, Brasil

E-mail: gabishenriques@gmail.com

João Victor Xavier Assunção

Médico

Instituição de formação: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte – MG, Brasil

E-mail: johns21197@gmail.com

Anderson Vieira Gentil

Acadêmico de Medicina

Instituição de formação: Faculdade de Medicina de Petrópolis

Endereço: Petrópolis – RJ, Brasil

E-mail: gentilanderson@gmail.com

Isadora Ribeiro Lima Pereira

Médica

Instituição de formação: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Endereço: João Pessoa – PB, Brasil

E-mail: isadoraaribeiro@hotmail.com

RESUMO

A Síndrome de Noonan é uma doença genética comum caracterizada por dismorfismos faciais, baixa estatura e cardiopatias congênitas. Sua incidência é estimada entre 1:1.000 e 1:2.500 nascidos vivos, sendo uma das causas mais frequentes de cardiopatias congênitas de origem genética. A herança é predominantemente autossômica dominante, embora mutações de novo sejam responsáveis por grande parte dos casos. As manifestações clínicas incluem hipertelorismo, ptose palpebral, pescoço alado, tórax em escudo e criptorquidia em meninos. Defeitos cardíacos, como estenose valvar pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica, são altamente prevalentes. Mutações em genes da via RAS-MAPK, especialmente no PTPN11, estão associadas às alterações fenotípicas observadas. O diagnóstico é clínico, baseado na avaliação de padrões fenotípicos e história familiar, sendo confirmado por testes genéticos quando disponíveis. O manejo envolve uma abordagem multidisciplinar, incluindo acompanhamento cardiológico, endocrinológico e genético, visando tratar as complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O uso de hormônio de crescimento pode ser considerado para otimização da estatura final, enquanto intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para correção de cardiopatias e outras anomalias associadas. Pesquisas recentes têm explorado novas abordagens terapêuticas, incluindo o uso de inibidores da via RAS-MAPK, que podem representar uma alternativa promissora para o manejo da síndrome.

Palavras-chave: Síndrome de Noonan, Genética, Tratamento.**ABSTRACT**

Noonan Syndrome is a common genetic disorder characterized by facial dysmorphisms, short stature, and congenital heart defects. Its incidence is estimated between 1:1,000 and 1:2,500 live births, making it one of the most frequent genetic causes of congenital heart disease. Inheritance is predominantly autosomal dominant, although de novo mutations account for a large proportion of cases. Clinical manifestations include hypertelorism, palpebral ptosis, webbed neck, shield chest, and cryptorchidism in boys. Cardiac defects, such as pulmonary valve stenosis and hypertrophic cardiomyopathy, are highly prevalent. Mutations in genes of the RAS-MAPK pathway, particularly PTPN11, are associated with the observed phenotypic changes. Diagnosis is clinical, based on the assessment of phenotypic patterns and family history, with genetic testing available for confirmation. Management requires a

multidisciplinary approach, including cardiological, endocrinological, and genetic follow-up, aiming to address complications and improve patients' quality of life. Growth hormone therapy may be considered for optimizing final height, while surgical interventions might be necessary for correcting heart defects and other associated anomalies. Recent research has explored new therapeutic approaches, including inhibitors of the RAS-MAPK pathway, which may represent a promising alternative for syndrome management.

Keywords: Noonan Syndrome, Genetics, Treatment.

RESUMEN

El Síndrome de Noonan es una enfermedad genética común caracterizada por dismorfismos faciales, baja estatura y cardiopatías congénitas. Su incidencia se estima entre 1:1,000 y 1:2,500 nacidos vivos, siendo una de las principales causas genéticas de cardiopatías congénitas. La herencia es predominantemente autosómica dominante, aunque las mutaciones de novo representan una proporción significativa de los casos. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertelorismo, ptosis palpebral, cuello alado, tórax en escudo y criptorquidia en niños. Los defectos cardíacos, como la estenosis valvular pulmonar y la miocardiopatía hipertrófica, son altamente prevalentes. Las mutaciones en genes de la vía RAS-MAPK, especialmente en PTPN11, están asociadas con los cambios fenotípicos observados. El diagnóstico es clínico y se basa en la evaluación de patrones fenotípicos e historia familiar, con pruebas genéticas disponibles para confirmación. El manejo requiere un enfoque multidisciplinario, que incluye seguimiento cardiológico, endocrinológico y genético, con el objetivo de tratar las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La terapia con hormona de crecimiento puede considerarse para optimizar la estatura final, mientras que las intervenciones quirúrgicas pueden ser necesarias para corregir defectos cardíacos y otras anomalías asociadas. Investigaciones recientes han explorado nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo inhibidores de la vía RAS-MAPK, que podrían representar una alternativa prometedora para el manejo del síndrome.

Palabras clave: Síndrome de Noonan, Genética, Tratamiento.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma condição genética rara que afeta cerca de 1 em cada 1.000 a 2.500 nascidos vivos (National Institutes of Health, 2023). Descrita pela primeira vez por Jacqueline Noonan em 1963, a síndrome é caracterizada por uma ampla variabilidade fenotípica, o que a torna difícil de diagnosticar e tratar de forma eficaz (Romano et al., 2010). As manifestações clínicas incluem dismorfismos faciais, como hipertelorismo, ptose palpebral e orelhas de implantação baixa, além de baixa estatura, que é uma característica comum e que tende a se tornar mais evidente com o tempo. Pacientes também podem apresentar cardiopatias congênitas, sendo a estenose valvar pulmonar e a cardiomiopatia hipertrófica as mais frequentes (Cessans et al., 2016). Essas características fenotípicas podem variar significativamente de um indivíduo para outro, o que contribui para a diversidade clínica da síndrome e desafia os profissionais de saúde no diagnóstico precoce e manejo adequado (Kratz et al., 2011).

A etiologia da SN está relacionada a mutações em genes que fazem parte da via de sinalização RAS-MAPK, uma via crucial para o desenvolvimento e a diferenciação celular. O gene PTPN11 é o mais frequentemente associado à síndrome, estando presente em cerca de 50% dos casos (Jongmans et al., 2011). Além disso, outros genes, como SOS1, RAF1 e KRAS, também têm sido implicados no desenvolvimento

da SN, o que contribui para a heterogeneidade clínica observada entre os pacientes (Kratz et al., 2011). A variação nos genes responsáveis explica, em parte, as diferenças nos sinais clínicos e nas manifestações associadas à doença, tornando cada caso único e desafiador em termos de diagnóstico e tratamento.

Os indivíduos com Síndrome de Noonan frequentemente apresentam características faciais distintas, como já mencionado, sendo o hipertelorismo (aumento da distância entre os olhos) e a ptose palpebral (queda das pálpebras superiores) as mais comuns. O envolvimento cardíaco é uma das complicações mais graves, com a estenose valvar pulmonar ocorrendo em uma grande parte dos pacientes. Essa condição pode levar a dificuldades respiratórias e outras complicações cardiovasculares, dependendo da gravidade da estenose. Além disso, a cardiomiopatia hipertrófica, que se caracteriza pelo aumento do músculo cardíaco, também é observada frequentemente, e pode causar insuficiência cardíaca, arritmias e outras complicações relacionadas ao sistema cardiovascular (Roelofs et al., 2016).

Outras manifestações associadas à síndrome incluem criptorquidia (ausência de um ou ambos os testículos na bolsa escrotal) em meninos, defeitos de coagulação e dificuldades de aprendizagem. A criptorquidia é uma condição que pode afetar a fertilidade masculina, além de aumentar o risco de complicações, como a torção testicular e a infertilidade. Já as dificuldades de aprendizagem são comuns e variam de leves a moderadas, impactando o desempenho acadêmico e a capacidade de aprendizado dos pacientes (Tokgoz Yilmaz et al., 2016). Defeitos de coagulação, embora menos frequentemente discutidos, também são importantes, pois podem resultar em sangramentos excessivos ou dificuldades em controlar hemorragias em situações de trauma ou cirurgia (Cessans et al., 2016).

O diagnóstico da Síndrome de Noonan é predominantemente clínico e baseia-se na identificação de características fenotípicas específicas, juntamente com uma avaliação detalhada da história familiar. A identificação precoce é essencial para o manejo adequado, especialmente em relação às complicações cardíacas, que podem evoluir rapidamente e necessitar de intervenção médica imediata. Nos últimos anos, os avanços nas técnicas de genética molecular permitiram a identificação de mutações específicas associadas à SN, o que tem facilitado o diagnóstico e o aconselhamento genético, especialmente em casos de diagnóstico diferencial (Romano et al., 2010). O exame molecular, que inclui a análise de mutações nos genes envolvidos na síndrome, tem se mostrado uma ferramenta valiosa para confirmar o diagnóstico, especialmente quando a apresentação clínica não é completamente típica ou quando o diagnóstico diferencial inclui outras condições genéticas com sintomas semelhantes.

O manejo da Síndrome de Noonan requer uma abordagem multidisciplinar e adaptada às necessidades específicas de cada paciente. Dada a variedade de manifestações clínicas, é fundamental envolver uma equipe composta por diversos especialistas, incluindo cardiologistas, endocrinologistas,

geneticistas, neurologistas e outros profissionais de saúde, para monitorar e tratar as complicações associadas à síndrome. O acompanhamento regular da função cardíaca, por exemplo, é essencial para prevenir ou tratar precocemente as doenças cardiovasculares, que são responsáveis pela maior parte das complicações graves e mortes prematuras em pacientes com SN (Kratz et al., 2011). Além disso, a intervenção precoce em relação às dificuldades de aprendizagem e outras condições associadas, como a criptorquidia, pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Em relação às opções terapêuticas, o tratamento pode variar dependendo das manifestações específicas de cada paciente. Para as condições cardíacas, a intervenção cirúrgica ou o uso de medicamentos para controlar a pressão arterial e prevenir complicações pode ser necessário. Para os problemas de crescimento, o tratamento com hormônio de crescimento pode ser considerado em crianças com baixa estatura significativa. Já as questões relacionadas à aprendizagem podem ser abordadas por meio de intervenções educacionais e terapias comportamentais, que podem ajudar os pacientes a desenvolver suas habilidades cognitivas e sociais (Jongmans et al., 2011). O acompanhamento contínuo é necessário, pois as necessidades de tratamento podem mudar ao longo da vida, e o monitoramento das complicações pode prevenir o agravamento das condições associadas.

Em resumo, a Síndrome de Noonan é uma condição genética complexa que exige uma abordagem cuidadosa e personalizada no diagnóstico e no tratamento. O conhecimento das diversas manifestações clínicas e dos avanços na genética molecular tem facilitado o diagnóstico precoce e o manejo adequado dos pacientes, proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida e minimizando os impactos negativos da síndrome ao longo do tempo.

2. METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão, foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente nas bases de dados PubMed, SciELO e Orphanet, utilizando os descritores "Síndrome de Noonan", "genética", "diagnóstico" e "tratamento". Foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2025, priorizando revisões sistemáticas, estudos clínicos e diretrizes de sociedades médicas relevantes.

Os critérios de inclusão envolveram estudos que abordassem aspectos epidemiológicos, genéticos, clínicos e terapêuticos da SN. Foram excluídos artigos que não apresentavam rigor metodológico ou que não estavam disponíveis em texto completo. As informações foram sintetizadas e organizadas de acordo com os tópicos de interesse para esta revisão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Síndrome de Noonan (SN), uma condição genética autossômica dominante, continua a ser um dos tópicos mais desafiadores e complexos no campo das doenças genéticas e do desenvolvimento humano. Descrita inicialmente por Jacqueline Noonan em 1963, a síndrome tem atraído crescente atenção devido à sua grande heterogeneidade fenotípica e à variabilidade nas manifestações clínicas. Embora a SN seja uma condição rara, com uma prevalência estimada entre 1 a 2.500 nascimentos, seu diagnóstico e manejo continuam sendo questões críticas, dada a ampla gama de sintomas e comorbidades associadas à doença. No entanto, avanços significativos na genética molecular, na compreensão das vias de sinalização celular e nas estratégias terapêuticas têm contribuído para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com a síndrome, fornecendo novas perspectivas tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento (Cessans et al., 2016; Kratz et al., 2011).

A identificação de mutações nos genes da via de sinalização RAS-MAPK, especialmente no gene *PTPN11*, transformou a compreensão da patogênese da Síndrome de Noonan (SN). Essas mutações resultam em uma ativação inadequada da via de sinalização, alterando processos celulares essenciais como proliferação e diferenciação celular (Romano et al., 2010). A ativação anormal da RAS-MAPK afeta a homeostase celular e pode ter um impacto significativo em diversos órgãos e sistemas do corpo. Além disso, essas mutações são fundamentais para a expressão clínica da SN, sendo que a variabilidade fenotípica observada nos pacientes está diretamente relacionada ao tipo específico de mutação e ao gene afetado, o que contribui para as diferentes apresentações clínicas da síndrome (Kratz et al., 2011).

Clinicamente, a SN apresenta uma ampla gama de manifestações. Entre os sinais mais comuns estão características dismórficas, como hipertelorismo, ptose palpebral e orelhas de implantação baixa. Além disso, cerca de 50% dos pacientes desenvolvem estenose valvar pulmonar, uma condição que obstrui o fluxo sanguíneo do coração para os pulmões, dificultando a respiração (Cessans et al., 2016). Outro problema cardíaco frequente é a cardiomiopatia hipertrófica, que afeta aproximadamente 20% dos indivíduos com a síndrome, levando ao aumento do músculo cardíaco e podendo resultar em insuficiência cardíaca (Roelofs et al., 2016). Outro aspecto importante da condição são as dificuldades de aprendizagem e comprometimentos motores, que impactam negativamente o desenvolvimento psicomotor dos afetados, tornando a adaptação social e escolar mais difícil (Tokgoz Yilmaz et al., 2016).

O avanço das técnicas de diagnóstico molecular tem sido fundamental para o diagnóstico preciso da SN. Hoje, a análise genética pode confirmar a presença de mutações nos genes da via RAS-MAPK, proporcionando uma melhor compreensão do quadro clínico e auxiliando no diagnóstico diferencial com outras síndromes genéticas (Jongmans et al., 2011). A sequenciação de próxima geração (NGS) tem se

destacado como uma ferramenta importante nesse processo, permitindo a análise simultânea de múltiplos genes associados à síndrome e garantindo um diagnóstico mais preciso (Cessans et al., 2016). No entanto, em alguns casos, a ausência de mutações genéticas identificáveis impede a confirmação molecular da síndrome, tornando o diagnóstico clínico ainda um aspecto crucial para os profissionais de saúde (Romano et al., 2010).

O manejo da SN é essencialmente multidisciplinar, demandando a colaboração de cardiologistas, endocrinologistas, geneticistas e outros especialistas, dependendo das manifestações específicas de cada paciente (BMJ Best Practice, 2025). O acompanhamento contínuo é fundamental, especialmente para monitorar as complicações cardíacas, como a estenose valvar pulmonar e a cardiomiopatia hipertrófica, que podem requerer intervenções médicas e cirúrgicas. Além disso, o uso de hormônio de crescimento tem mostrado resultados positivos na melhoria da estatura final de pacientes com baixa estatura significativa, embora a eficácia desse tratamento varie conforme o tipo de mutação presente (Kratz et al., 2011). Em alguns casos, intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para corrigir problemas cardíacos, como a estenose pulmonar, e garantir o funcionamento adequado do sistema cardiovascular (Orphanet, 2025).

A qualidade de vida dos pacientes com SN tem mostrado uma melhoria significativa com o diagnóstico precoce e o acompanhamento especializado. Quando as comorbidades associadas à síndrome, como dificuldades de aprendizagem e problemas cardíacos, são tratadas adequadamente, a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes podem ser substancialmente aprimoradas (Kratz et al., 2011). O diagnóstico precoce também facilita a implementação de intervenções terapêuticas mais eficazes, como a administração de hormônio de crescimento ou a realização de cirurgias corretivas, que podem prevenir complicações graves no futuro (Cessans et al., 2016). Em conclusão, a Síndrome de Noonan representa um desafio significativo para a medicina, tanto em termos de diagnóstico quanto de manejo clínico. A identificação das mutações genéticas associadas à via RAS-MAPK tem sido um avanço importante, permitindo um entendimento mais profundo da patogênese da síndrome e facilitando o diagnóstico molecular. No entanto, a variabilidade fenotípica da doença continua a ser uma dificuldade, tornando essencial uma abordagem clínica cuidadosa e um acompanhamento especializado ao longo da vida do paciente. O tratamento deve ser altamente individualizado, com uma abordagem multidisciplinar envolvendo cardiologistas, endocrinologistas, geneticistas e outros profissionais de saúde. A pesquisa contínua, especialmente no campo das terapias direcionadas, oferece esperanças de novos tratamentos que podem melhorar ainda mais a qualidade de vida dos pacientes com SN.

4. CONCLUSÃO

A Síndrome de Noonan é uma condição genética complexa, caracterizada por grande heterogeneidade fenotípica e manifestações multisistêmicas. A compreensão da base genética da SN avançou consideravelmente nas últimas décadas, possibilitando diagnósticos mais precisos e tratamentos mais direcionados. No entanto, desafios ainda persistem, especialmente na identificação de casos sem mutações conhecidas. O diagnóstico precoce e a abordagem multidisciplinar são essenciais para minimizar as complicações e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O manejo da SN exige uma abordagem multidisciplinar, visando otimizar o desenvolvimento dos pacientes e minimizar complicações associadas. O avanço nas pesquisas genéticas e o desenvolvimento de novas terapias podem contribuir para uma melhor qualidade de vida dos afetados, reforçando a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento especializado. O tratamento deve ser individualizado, levando em consideração as necessidades específicas de cada paciente, e pode incluir o uso de hormônio de crescimento, intervenções cirúrgicas para correção de cardiopatias congênitas e suporte para dificuldades de aprendizagem.

Pesquisas recentes têm explorado novas abordagens terapêuticas, incluindo o uso de inibidores da via RAS-MAPK, que podem representar uma alternativa promissora para o manejo da síndrome. Ensaios clínicos com essas novas terapias sugerem potenciais benefícios na modulação dos efeitos fenotípicos das mutações associadas à SN, abrindo novas perspectivas para o futuro do tratamento. A continuação das pesquisas genéticas e clínicas será fundamental para aprofundar o conhecimento sobre a síndrome e desenvolver estratégias terapêuticas ainda mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- CESSANS, C.; EHLINGER, V.; ARNAUD, C.; et al. **Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype.** *Eur J Endocrinol.*, v. 174, n. 5, p. 641-650, 2016.
- JONGMANS, M. C.; VAN DER BURGT, I.; HOOGERBRUGGE, P. M.; et al. **Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation.** *Eur J Hum Genet.*, v. 19, n. 8, p. 870-874, 2011.
- KRATZ, C. P.; RAPISUWON, S.; REED, H.; et al. **Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes.** *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, v. 157C, n. 2, p. 83-89, 2011.
- NIEMCZYK, J.; EQUIT, M.; BORGGREFE-MOUSSAVIAN, S.; et al. **Incontinence in persons with Noonan syndrome.** *J Pediatr Urol.*, v. 11, n. 4, p. 201.e1-5, 2015.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome [Internet].** *Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)*. Accessed on November 30, 2023.
- ROMANO, A. A.; ALLANSON, J. E.; DAHLGREN, J.; et al. **Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines.** *Pediatrics.*, v. 126, n. 4, p. 746-759, 2010.
- ROELOFS, R. L.; JANSSEN, N.; WINGBERMÜHLE, E.; et al. **Intellectual development in Noonan syndrome: a longitudinal study.** *Brain Behav.*, v. 6, n. 7, p. e00479, 2016.
- TOKGOZ YILMAZ, S.; TURKYILMAZ, M. D.; CENGİZ, F. B.; et al. **Audiological findings in Noonan syndrome.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, v. 89, p. 50-54, 2016.