

Patologia	Síndrome de Noonan (ORPHA:648)
Descrição clínica	<p><b>Epidemiologia.</b> A prevalência da síndrome de Noonan (SN) ao nascimento está estimada entre 1:1.000 a 1:2.500.</p> <p><b>Descrição clínica:</b> A SN apresenta-se normalmente no período neonatal com dificuldades alimentares e atraso de crescimento. As características faciais características são muitas vezes mais evidentes na infância: região frontal alta e larga, hipertelorismo, ptose palpebral e fendas palpebrais inclinadas para baixo, orelhas baixas, grossas e rodadas posteriormente, filtro profundo, micrognatia, cabelo encaracolado e pescoço curto, por vezes com pterígio colli. Com a idade, o rosto torna-se triangular, com pregas cutâneas marcadas. O defeito cardíaco congénito mais comum é a estenose da válvula pulmonar (50-60%) com displasia da válvula pulmonar e vários tipos de malformações cardíacas (defeitos do septo auricular, defeitos do septo ventricular, etc.). A miocardiopatia hipertrófica de início pré-natal é frequente (20%) e pode ser estável ou rapidamente progressiva. A dilatação das artérias coronárias e a doença de Moya-Moya podem desenvolver-se com o envelhecimento. O atraso de crescimento afeta 50%, raramente associado à deficiência de hormona de crescimento. O aumento de peso é difícil e muitos doentes permanecem magros ao longo da vida. As principais manifestações ortopédicas incluem a deformidade esternal, o <i>talipes equinovarus</i> e a escoliose progressiva (início na adolescência). A pele costuma ser seca e, por vezes, hiperquerótica nas mãos e nos pés. O cabelo é encaracolado e pode ser grosso ou ralo. O linfedema periférico pode estar presente e ser progressivo e extenso em alguns casos. As anomalias oculares (estrabismo, erros refrativos) e o apinhamento dentário são comuns. A perda auditiva está presente em 10%. O atraso na fala e as dificuldades de aprendizagem afetam 30-40%. A deficiência intelectual (frequentemente ligeira) está presente em 10-20%. A dispraxia (desajeitamento), a perturbação de défice de atenção, a agitação, as perturbações de humor e as perturbações emocionais não são raras, assim como as dificuldades em identificar e expressar emoções, o que pode levar a interações sociais mais difíceis. O atraso de desenvolvimento motor e o atraso da puberdade são frequentes e a baixa estatura está presente em 50%. A criotorquidíia unilateral ou bilateral está presente em dois terços dos rapazes, e a hipofertilidade pode afetar os homens, mas não as mulheres. Pode ocorrer disfunção tiroideia. Os defeitos de coagulação são frequentes, mas raramente clinicamente significativos. Na infância, existe um risco aumentado de tumores e leucemias (a salientar a leucemia mielomonocítica juvenil), com um risco cumulativo de cancro de cerca de 4% aos 20 anos.</p> <p><b>Etiologia:</b> A SN é causada por mutações em <i>PTPN11</i> (12q24.13) observadas em 50% dos casos, <i>SOS1</i> (2p22.1) em 15%, <i>RAF1</i> (3p25.2), <i>RIT1</i> (1q22) e <i>LZTR1</i> (22q11.21) e menos comumente outros genes associados à via de sinalização RAS/MAPK. O espectro clínico da SN pode diferir ligeiramente entre os genes causais, e algumas formas foram descritas como “semelhantes a Noonan” (perturbação semelhante à SN com leucemia mielomonocítica juvenil e perturbação semelhante à SN com cabelo anágeno solto).</p> <p><b>Métodos de diagnóstico:</b> O diagnóstico depende das manifestações clínicas, mas pode ser difícil devido à apresentação altamente variável. O teste genético molecular dos genes causais ajuda no diagnóstico e aconselhamento genético. Os casos ligeiros podem permanecer sem diagnóstico e apenas levados a cuidados clínicos na idade adulta, após o nascimento de uma criança mais</p>

	<p>gravemente afetada.</p> <p><b>Diagnóstico diferencial:</b> Os diagnósticos diferenciais incluem síndrome cardio-facio-cutânea, síndrome de Costello, neurofibromatose tipo 1, síndrome de Noonan com múltiplos lentigos (patologias do espetro das RASopatias), síndrome de Baraitser-Winter, síndrome de Aarskog e síndrome de Escobar.</p> <p><b>Diagnóstico pré-natal:</b> O diagnóstico pré-natal é possível através de biopsia de vilosidades coriônicas ou de amniocentese. Os sinais pré-natais de SN são inespecíficos: aumento da translucência da nuca, higroma quístico e/ou ascite (que pode levar à morte fetal), polihidrâmnios, miocardiopatia e cardiopatia congénita.</p> <p><b>Aconselhamento genético:</b> A hereditariedade da SN é autossómica dominante, exceto nos casos associados aos genes <i>LZTR1</i> e <i>SPRED2</i>, nos quais pode ser dominante ou recessiva. O aconselhamento genético deve ser oferecido às famílias afetadas.</p> <p><b>Vigilância e tratamento:</b> O tratamento requer uma abordagem multidisciplinar. As anomalias cardiovasculares são tratadas com abordagens padrão. O tratamento do atraso de crescimento com hormona de crescimento é ainda controverso. O atraso do desenvolvimento psicomotor deve ser abordado precocemente.</p> <p><b>Prognóstico:</b> O prognóstico é variável, uma vez que a apresentação varia desde manifestações ligeiras/não reconhecidas na idade adulta até perturbações graves com doença cardíaca com risco de vida ou malignidade na infância. A miocardiopatia grave pode levar à morte precoce.</p>
<i>Para saber mais</i>	<p><a href="https://www.orpha.net/en/disease/detail/648">https://www.orpha.net/en/disease/detail/648</a></p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/</a></p> <p><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532269/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532269/</a></p> <p><a href="https://www.teamnoonan.org/">https://www.teamnoonan.org/</a></p>