

Variabilidade do Fenótipo de Pacientes Com Síndrome de Noonan Com e Sem Mutações no Gene *PTPN11*

artigo original

LIZE V. FERREIRA
SILVIA A.L. SOUZA
LUCIANA R. MONTENEGRO
IVO J.P. ARNHOLD
TITANIA PASQUALINI
JUAN JORGE HEINRICH
ANA CLAUDIA KESELMAN
BERENICE B. MENDONÇA
ALEXANDER A.L. JORGE

Laboratório de Hormônios e Genética Molecular – LIM/42 (LVF, SALS, LRM, IJPA, BBM & AALJ), Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil; Sección Endocrinología, Crecimiento y Desarrollo, Departamento de Pediatría (TP), Hospital Italiano de Buenos Aires, e División de Endocrinología (JJH & ACK), Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, CEDIE, Buenos Aires, Argentina.

Recebido em 01/06/06
Revisado em 05/10/06
Aceito em 09/10/06

RESUMO

Introdução: Aproximadamente 50% dos pacientes com síndrome de Noonan (SN) apresentam mutações em heterozigose no gene *PTPN11*. **Objetivo:** Avaliar a frequência de mutações no *PTPN11* em pacientes com SN e analisar a correlação fenótipo-genótipo. **Pacientes:** 33 pacientes com SN. **Método:** Extração de DNA de leucócitos periféricos e seqüenciamento dos 15 exons do *PTPN11*. **Resultados:** Nove diferentes mutações *missense* no *PTPN11*, incluindo a mutação P491H, ainda não descrita, foram encontradas em 16 dos 33 pacientes. As características clínicas mais freqüentes dos pacientes com SN foram: pavilhão auricular com rotação incompleta e espessamento da helix (85%), baixa estatura (79%), prega cervical (77%) e criptorquidismo nos meninos (60%). O Z da altura foi de $-2,7 \pm 1,2$ e o do IMC foi de $-1 \pm 1,4$. Os pacientes com mutação no *PTPN11* apresentaram maior freqüência de estenose pulmonar do que os pacientes sem mutação (38% vs. 6%, $p < 0,05$). Pacientes com ou sem mutação no *PTPN11* não diferiram em relação à média do Z da altura, Z do IMC, freqüência de alterações torácicas, características faciais, criptorquidia, retardo mental, dificuldade de aprendizado, pico de GH ao teste de estímulo e Z de IGF-1 ou IGFBP-3. **Conclusão:** Identificamos mutações no *PTPN11* em 48,5% dos pacientes com SN, os quais apresentaram maior freqüência de estenose pulmonar. (Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/3:450-456)

Descritores: Síndrome de Noonan; Mutações; Gene *PTPN11*; Genótipo e fenótipo

ABSTRACT

Phenotype Variability in Noonan Syndrome Patients With and Without *PTPN11* Mutation.

Introduction: Around 50% of Noonan syndrome (NS) patients present heterozygous mutations in the *PTPN11* gene. **Aim:** To evaluate the frequency of mutations in the *PTPN11* in patients with NS, and perform phenotype-genotype correlation. **Patients:** 33 NS patients (23 males). **Methods:** DNA was extracted from peripheral blood leukocytes, and all 15 *PTPN11* exons were directly sequenced. **Results:** Nine different missense mutations, including the novel P491H, were found in 16 of 33 NS patients. The most frequently observed features in NS patients were posteriorly rotated ears with thick helix (85%), short stature (79%), webbed neck (77%) and cryptorchidism (60%) in boys. The mean height SDS was -2.7 ± 1.2 and BMI SDS was -1 ± 1.4 . Patients with *PTPN11* mutations presented a higher incidence of pulmonary stenosis than patients without mutations (38% vs. 6%, $p < 0.05$). Patients with and without mutations did not present differences regarding height SDS, BMI SDS, frequency of thorax deformity, facial characteristics, cryptorchidism, mental retardation, learning disabilities, GH peak at stimulation test and IGF-1 or IGFBP-3 SDS. **Conclusion:** We identified missense mutations in 48.5% of the NS patients. There was a positive correlation between the presence of *PTPN11* mutations and pulmonary stenosis frequency in NS patients. (Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/3:450-456)

Keywords: Noonan syndrome; Mutations; *PTPN11* gene; Genotype and phenotype

A SÍNDROME DE NOONAN (SN, OMIM 163950) é uma doença de herança autossômica dominante, caracterizada por alterações dismórficas com grande variedade de expressão fenotípica. A SN ocorre numa frequência estimada de 1:2500 – 1:1000 nascidos vivos, afetando igualmente ambos os sexos (1). Classicamente, os pacientes apresentam baixa estatura proporcionada, fácies característica (face triangular, hipertelorismo, fenda palpebral voltada para baixo, epicanto, ponte nasal baixa e larga, orelhas de implantação baixa com hélice espessada, pescoço alado), deformidade torácica (*pectus excavatum* e/ou *carinatum*, hipertelorismo mamilar), cardiopatia congênita (estenose valvar pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica), além de outras alterações observadas com menor frequência: déficit visual ou auditivo, discreto retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, alterações do aprendizado, hepatoesplenomegalia, alterações de coagulação, distúrbios digestivos e criptorquidia (2). A baixa estatura é uma característica marcante dessa síndrome, com escore de desvio-padrão da altura final (Z da altura final) de -2,5 para o sexo masculino e de -2,1 para o sexo feminino (3). O diagnóstico clínico da SN é baseado em um sistema de pontuação, com critérios maiores e menores, proposto por van de Burgt em 1994 (4) (tabela 1). O diagnóstico da SN baseado apenas nas características clínicas pode ser difícil, especialmente na ausência de cardiopatia ou em idade mais avançada, quando as características faciais se tornam menos evidentes.

Em 2001, mutações no gene *PTPN11* (*Protein tyrosinephosphatase non-receptor 11* — OMIM 163950) foram identificadas por Tartaglia e col. em pacientes com SN (5), permitindo, pela primeira vez, a confirmação molecular de casos de SN diagnosticados clinicamente. Os estudos publicados até a presente data identificaram mutações do *PTPN11* em 40% dos pacientes com SN, variando de 26 a 37% nos casos esporádicos e de 50 a 100%, nos familiares. Os exons 3, 7, 8 e 13 são regiões *hot spot*, concentrando 86,7% das mutações descritas (6).

O gene *PTPN11* codifica a proteína tirosinofosfatase SHP-2 (*Src Homology region2-domain Phosphatase 2* — OMIM 176876), que se caracteriza por apresentar dois domínios SH2 (N-SH2 e C-SH2) pelos quais a SHP-2 reconhece e se liga a sítios de tirosina fosforilado de receptores ou de proteínas adaptadoras que fazem parte da cascata de sinalização de receptores tipo tirosinaquinase ou de citoquinas. Além dos domínios SH2, a SHP-2 apresenta um domínio catalítico (PTP) que é responsável pela sua capacidade de desfosforilar sítios de tirosina fosforiladas e, também, em sua porção carbóxi terminal possui um resíduo de tirosina que, ao ser fosforilada, confere à SHP-2 a capacidade de também atuar como uma proteína acopladora da cascata de sinalização de diversos receptores. A SHP-2, na sua forma inativa, tem sua atividade catalítica bloqueada por uma interação do domínio N-SH2 com o domínio PTP, quando a SHP-2 liga-se a uma

Tabela 1. Critérios de van der Burgt e cols. para diagnóstico da síndrome de Noonan (4).

Características	Critérios	
	Maiores	Menores
1. Faciais	Típica	Sugestiva
2. Cardíacas	Estenose valvar pulmonar Miocardiopatia hipertrófica	Outras
3. Altura	< 3º percentil	< 10º percentil
4. Torácicas	<i>Pectus carinatum</i> e/ou <i>excavatum</i>	Alargado
5. História Familiar	Parente de 1º grau com diagnóstico de SN	Parente de 1º grau sugestivo de SN
6. Outros	Retardo mental Criptorquidia Displasia linfática	Todos os 3
		Qualquer

Face típica: face triangular, fenda palpebral oblíqua com o ângulo esterno voltado para baixo, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, pavilhão auricular malformado e de implantação baixa, micrognatia, pescoço alado.

Diagnóstico de SN: Face típica + 1 outro critério maior ou 2 menores; Face sugestiva + 2 outros critérios maiores ou 3 menores.

tirosina fosforilada através dos seus domínios SH2 ocorre uma mudança conformacional da sua estrutura, que desfaz a interação entre os domínios N-SH2 e PTP, acarretando um aumento da sua atividade tirosina fosfatase. As mutações do gene *PTPN11*, associadas com a SN, aumentam a atividade catalítica da SHP-2 por diminuírem ou eliminarem a interação dos domínios N-SH2 e PTP que mantém a SHP-2 em seu estado inativo (6).

Na célula, a SHP-2 está envolvida no mecanismo fisiológico de interrupção do sinal dos receptores tirosinoquinases e dos receptores de citocinas, como, por exemplo, o receptor do GH (GHR) (7). Esses receptores precisam ser fosforilados para iniciarem a transdução do sinal intracelular, e a desfosforilação realizada pela SHP-2 interrompe esse sinal (7,8). Porém, este aumento na atividade tirosina fosfatase da SHP-2, causado pelas mutações no *PTPN11* associadas à SN, também está associado a um aumento da sinalização intracelular via Ras e, por essa via, atua na gênese de doenças mieloproliferativas, principalmente da leucemia mielomonocítica juvenil (MIM 607785) (6).

Nosso objetivo foi estudar o gene *PTPN11* em um grupo de pacientes com o diagnóstico clínico da síndrome de Noonan e analisar a correlação entre o genótipo e o fenótipo.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes

O trabalho foi aprovado pela comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, os pacientes ou seus responsáveis legais foram devidamente informados sobre o estudo e deram seu consentimento para a realização do mesmo. Estudamos 33 pacientes com SN (23 do sexo masculino e 10 do sexo feminino), diagnosticados segundo os critérios clínicos de van der Burgt (4) (tabela 1).

Avaliação hormonal

Os pacientes foram avaliados quanto à integridade do eixo GH/IGF-1 utilizando testes de liberação do GH (teste da clonidina) e dosagem basal de IGF-1 e IGFBP-3. O GH foi dosado por método imunofluorométrico com anticorpos monoclonais (AutoDELFIA, Wallac, Turku, Finland). Os ensaios foram normatizados com o padrão internacional 80/505 da OMS e o coeficiente de variação interensaio é menor que 6% nas concentrações entre 0,1–38 ng/ml. Valores de GH acima de 3,3 ng/ml excluíram a deficiência de hormônio de crescimento (9). A concentração de IGF-1 foi determinada por RIE após extração com etanol (DSL, Webster, TX, USA), e a de IGFBP-3 foi determinada por método imunoradiométrico (DSL, Webster, TX, USA). O

coeficiente de variação interensaio foi menor que 10% para níveis de IGF-1 entre 18–500 mg/l e para níveis de IGFBP-3 entre 0,14–12 mg/dl.

Estudo molecular

DNA genômico foi isolado de leucócitos periféricos. O gene *PTPN11* foi estudado por amplificação dos exons 1–15 utilizando *primers* intrônicos específicos (as sequências dos *primers* e os protocolos de amplificação estão disponíveis se requisitados). Os produtos de PCR foram submetidos a sequenciamento direto.

Estatística

As variáveis foram expressas em média \pm desvio-padrão. As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste de Fisher. Para a comparação das características quantitativas, utilizamos os testes t de Student ou Kruskal-Wallis. Para toda análise, consideramos significativo valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dados clínicos

Dos 33 pacientes com SN, 2 casos (6,1%) possuíam história familiar de SN e 31 casos eram isolados. A idade média na avaliação inicial foi de $10,7 \pm 4,5$ anos. O escore do desvio-padrão da altura (Z da altura) médio foi de $-2,7 \pm 1,2$, significativamente inferior à altura dos pais (Z da altura-alvo de $-0,7 \pm 1,0$). Vinte e seis crianças apresentavam baixa estatura, definido por Z da altura < -2 . Sete crianças apresentavam altura dentro da normalidade, porém sempre abaixo da média para idade e sexo. Foi observada uma diminuição significativa do peso, expresso como escore de desvio-padrão do IMC, em comparação à referência (Z IMC = $-1 \pm 1,4$; $p < 0,001$). A maioria dos pacientes apresentou puberdade de início tardio e a idade média do início dos caracteres sexuais secundários foi de $13 \pm 1,8$ anos nos meninos ($n = 15$) e de $12 \pm 1,5$ anos nas meninas ($n = 6$).

Os sinais clínicos associados com a SN mais frequentemente observados em nossos pacientes foram: alterações do pavilhão auricular (implantação baixa e/ou espessamento da hélice) em 85% dos pacientes, baixa estatura em 79% e pescoço alado em 77%. Mais da metade dos pacientes apresentava face típica (60%). Nos pacientes do sexo masculino, foi também constatada criptorquidia em 60% dos casos. Metade dos nossos pacientes apresentava malformações cardíacas, sendo 9 pacientes (28%) portadores de cardiopatia grave (6 com estenose pulmonar, 1 com estenose pulmonar e CIA, 1 com miocardiopatia hipertrófica isolada e outro associada a CIA); 6 (18%) apresentavam lesões cardíacas leves sem repercussão clínica

significante: valva mitral espessada (3 pacientes), prolapso de valva mitral, valva tricúspide espessada e ectasia de aorta torácica, respectivamente em 1 paciente cada.

Dados laboratoriais

A secreção de GH foi avaliada em 27 pacientes (81,8%) diretamente através de teste de estímulo (21 pacientes) e/ou indiretamente pela dosagem de IGF-1 e/ou IGFBP-3 (23 pacientes). Todos os pacientes com SN submetidos ao teste de estímulo com clonidina apresentaram resposta de GH que permitiu afastar a deficiência desse hormônio (pico de GH nos testes $13,0 \pm 6,4$ ng/ml). A concentração média de IGF-1 foi de $-1,6 \pm 1,9$ DP (36,4% abaixo de -2 DP), e a de IGFBP-3, $-0,9 \pm 1,5$ (31,6% abaixo de -2 DP).

Estudo molecular

Dezesseis dos 33 pacientes com SN (48,5%) apresentavam mutações no *PTPN11*: oito diferentes mutações *missense* já descritas e a mutação nova P491H (tabela 2). Seis das mutações encontradas (67%) localizam-se no exon 3, que codifica o domínio N-SH2. As outras três situam-se nos exons 8 (11%) e 13 (22%), responsáveis pelo domínio PTP. Elas encontram-se em aminoácidos envolvidos diretamente na ligação intramolecular entre os domínios N-SH2 e PTP (N58D, G60A, D61N, Y63C, A72G, T73I) ou localizados em torno da superfície de interação desses domínios (N308D, P491H e M504V).

Correlação do genótipo com o fenótipo

Comparando os grupos com e sem mutação no *PTPN11*, observamos uma tendência não significativa do grupo com mutação de apresentar fâcies típica com maior frequência (75 vs. 47%) (tabela 3). Foi observada uma maior frequência de estenose pulmonar no grupo de pacientes com mutação em relação aos pacientes sem mutação (38% vs. 6%, $p < 0,05$). Os dois grupos de pacientes não diferiram em relação à média do Z de altura, Z de IMC, frequência de alterações torácicas, características faciais, criptorquidia, retardo mental, dificuldade de aprendizado, pico de GH ao teste de estímulo e Z de IGF-1 ou IGFBP-3 (tabela 2). Os pacientes com mutação no domínio N-SH2 ($n = 9$) e os pacientes com mutação no domínio PTP ($n = 7$) não diferiram nas características clínicas analisadas.

Cinco pacientes apresentavam a mesma mutação, N308D, e não diferiram em termos de fenótipo em relação aos demais. Entre si, esses pacientes apresentavam características bastante diversas com o Z da altura variando de -3,2 a -1,1, face variando de típica a sugestiva e alterações fenotípicas isoladas, como exo-

ftalmo unilateral, estenose pulmonar e dificuldade de aprendizado.

DISCUSSÃO

A síndrome de Noonan é uma causa importante de baixa estatura, apresentando uma incidência igual ou maior à da síndrome de Turner, sendo, porém, provavelmente sub-diagnosticada. A dificuldade em diagnosticar a SN deve-se principalmente à grande variabilidade fenotípica, principalmente nos casos com características faciais leves com ausência de malformações cardíacas, e a falta de um marcador bioquímico ou molecular para confirmação da suspeita clínica. Com a descrição do gene *PTPN11* como responsável pela SN, tornou-se possível a comprovação laboratorial do diagnóstico clínico em aproximadamente metade dos pacientes e vários estudos avaliando o diagnóstico e tratamento da SN têm sido publicados recentemente (6,10-15).

Para o endocrinologista, a SN tem importância por ser um dos diagnósticos diferenciais da baixa estatura; em nossa casuística, 79% dos pacientes apresentavam baixa estatura. A causa da desaceleração do crescimento pós-natal nas crianças com SN ainda é desconhecida e não é explicada pela presença de malformações cardíacas (16). Como observado em nossa casuística, os pacientes com SN não apresentam deficiência de GH, porém podem apresentar concentrações séricas diminuídas de IGF-1 e IGFBP-3. É descrito que pacientes com SN apresentam nível médio de GH espontâneo noturno diminuído associado a nível baixo ou no limite inferior da normalidade de IGF-1, embora a resposta aos testes de estímulo seja habitualmente normal (17,18). A resposta ao tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano (hGH) em crianças com SN (19) é inferior à observada em crianças com deficiência de GH (20), em crianças nascidas pequenas para idade gestacional (21) ou com baixa estatura idiopática (22), sugerindo que uma insensibilidade parcial ao GH seria a causa da baixa estatura desses pacientes.

A descrição de mutações no gene *PTPN11* em pacientes com SN permitiu, pela primeira vez, a obtenção de um marcador genético para essa síndrome. Em nosso estudo, identificamos em dezesseis indivíduos, quinze casos esporádicos e um familiar, mutações *missense* no *PTPN11* em estado de heterozigose. A frequência global de mutações foi de 48,5%, similar à descrita na maioria dos estudos prévios (12,23-25). Descrevemos, também, uma mutação nova no códon 491, que troca o aminoácido prolina por

Tabela 2. Mutações no *PTPN11* identificadas em heterozigose em 16 pacientes com SN.

Número de pacientes	Exon	Troca de nucleotídeo	Troca de aminoácido	Códon	Domínio
1	3	172: A→G	Asn (N) > Asp (D)	58	N-SH2
2	3	179: G→C	Gly (G) > Ala (A)	60	N-SH2
1	3	181: G→A	Asp (D) > Asn (N)	61	N-SH2
1	3	188: A→G	Tyr (Y) > Cys (C)	63	N-SH2
3	3	215: C→G	Ala (A) > Gly (G)	72	N-SH2
1	3	218: C→T	Thr (T) > Ile (I)	73	N-SH2
5	8	922: A→G	Asn (N) > Asp (D)	308	PTP
1	13	1477: C→A	Pro (P) > His (H)	491	PTP
1	13	1510: A→G	Met (M) > Val (V)	504	PTP

Asn= asparagina; Asp= ácido aspártico; Gly= glicina; Ala= alanina; His= histidina; Ile= isoleucina; Thr= treonina; Tyr= tirosina; Cys= cisteína; Met= metionina; Pro= prolina; Val= valina.

Tabela 3. Comparação do fenótipo dos pacientes de SN com e sem mutação no *PTPN11*.

Aspecto	Com mutação Nº/total (%)	Sem mutação Nº/total (%)	
Craniofaciais			
Face típica	12/16 (75)	8/17 (47)	NS
Face sugestiva	9/16 (25)	7/17 (53)	NS
Alterações do pavilhão auricular	8/16 (50)	9/17 (53)	NS
Ptose palpebral	3/16 (19)	7/17 (41)	NS
Epicanto	5/16 (31)	4/17 (24)	NS
Hipertelorismo	6/16 (38)	5/17 (30)	NS
Pescoço alado	9/16 (56)	12/17 (70)	NS
Face triangular	8/16 (50)	9/17 (53)	NS
Defeito cardíaco			
Estenose pulmonar	6/16 (38)	1/17 (6)	p< 0,05
Miocardiopatia hipertrófica	1/16 (6)	2/17 (12)	NS
Defeito septal	2/16 (13)	1/17 (6)	NS
Baixa estatura (Z altura < -2)	11/16 (69)	15/17 (88)	NS
Z altura	-2,8 ± 1,3	-2,6 ± 1,0	NS
Z IMC	-1,1 ± 1,5	-0,9 ± 1,3	NS
Alterações torácicas	7/16 (43,5)	10/17 (58,8)	NS
Criptorquidia	7/12 (58)	7/11 (64)	NS
Dificuldade de aprendizado	7/16 (43,5)	7/17 (41,2)	NS
Pico de GH (ng/ml)	11,5 ± 6,9	13,8 ± 5,8	NS
Z de IGF-1	-1,2 ± 1,3	-1,9 ± 2,0	NS
Z de IGFBP-3	-1,0 ± 0,9	-0,8 ± 2,0	NS

NS: Não significante

histidina (P491H); nessa mesma localização, outras duas mutações já foram descritas com a presença do aminoácido serina ou leucina nesta posição (P491S e P491L) (6). A causa genética da SN dos pacientes sem mutação do *PTPN11* ainda não está esclarecida, porém recentemente mutações nos genes *KRAS* foram descritas em 2,3% dos pacientes com SN sem mutação no gene *PTPN11* (26) e em 7% dos pacientes com síndrome cárdio-fácio-cutânea (CFC) (27), uma

síndrome que compartilha características clínicas com a SN. Tanto a proteína K-Ras quanto a SHP-2 estão envolvidas na via de sinalização do Ras e, assim sendo, outras proteínas dessa cascata estão sendo investigadas como candidatas a causarem SN.

Comparando os grupos com e sem mutação no *PTPN11*, observamos que os pacientes com mutação apresentam maior frequência de estenose pulmonar em concordância com estudos anteriores (12,13,24).

Além da estenose pulmonar, mutações no *PTPN11* em pacientes com SN também foram associadas com a presença de baixa estatura mais intensa (13,28) e maior frequência de fácies típica (13).

Observamos uma grande variabilidade fenotípica entre os pacientes portadores de mutação. Os cinco pacientes que apresentavam a mutação N308D não apresentavam características que os diferenciavam dos outros pacientes, além de apresentarem características clínicas distintas entre si. A mutação N308D é uma das mais frequentemente encontradas em pacientes com SN e está associada com os mais diferentes graus de gravidade da doença, desde face somente sugestiva até quadro muito típico com ou sem retardo mental e estenose da valva pulmonar (13,24).

Recentemente, descrevemos o comportamento de pacientes com SN frente à terapia hGH em relação à presença ou ausência de mutação no gene *PTPN11* (29). O tratamento com doses supra-fisiológicas de hGH normalizou o nível de IGF-1 basal em ambos os grupos; entretanto, pacientes com mutação apresentaram menor aumento de IGF-1 comparados com os pacientes sem mutação, mesmo utilizando dose semelhante de hGH (29). Apesar dos parâmetros clínicos semelhantes, pacientes sem mutação no gene *PTPN11* apresentaram tendência a melhor velocidade de crescimento, que se traduziu em significativo ganho de altura no terceiro ano de tratamento, fato que indica uma influência negativa das mutações na resposta ao tratamento com hGH (29). Este estado de insensibilidade parcial ao GH nos pacientes com SN com mutação no *PTPN11* foi comprovado por estudos subseqüentes (25,28) e provavelmente é causado pelo efeito negativo na transdução do sinal do GH exercido pela SHP-2 mutada (7).

Em conclusão, a SN é uma causa importante de baixa estatura. Durante a investigação da baixa estatura, devemos suspeitar de SN em crianças com características faciais da síndrome e avaliá-las segundo os critérios de van der Burgt, que permitem seu adequado diagnóstico clínico. O estudo molecular do gene *PTPN11* possibilitará confirmação dessa síndrome em, pelo menos, 40–50% dos pacientes, permitindo aconselhamento genético, melhor orientação do acompanhamento, além de identificar um subgrupo de pacientes com pior resposta ao tratamento com hGH.

AGRADECIMENTOS

Trabalho realizado parcialmente com auxílio financeiro da Fundação de Amparo Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) – Projeto temático número

00/14092-4. AALJ é bolsista FAPESP (#02/09687-4). BBM e IJPA possuem auxílio do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) número 031246/1995-5 e 303444/2002-9, respectivamente.

REFERÊNCIAS

1. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). **Am J Dis Child** 1974;127:48-55.
2. Jones KL. **Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation**. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1997.
3. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. **Eur J Pediatr** 1988;148:220-7.
4. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. **Am J Med Genet** 1994;53:187-91.
5. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. **Nat Genet** 2001;29:465-8.
6. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V, et al. Diversity and Functional Consequences of Germline and Somatic *PTPN11* Mutations in Human Disease. **Am J Hum Genet** 2006; 78:279-90
7. Stofega MR, Herrington J, Billestrup N, Carter-Su C. Mutation of the SHP-2 binding site in growth hormone (GH) receptor prolongs GH-promoted tyrosyl phosphorylation of GH receptor, JAK2, and STAT5B. **Mol Endocrinol** 2000;14:1338-50.
8. Yamada S, Shiono S, Joo A, Yoshimura A. Control mechanism of JAK/STAT signal transduction pathway. **FEBS Lett** 2003;534:190-6.
9. Silva EG, Shessarenko N, Arnhold IJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG, et al. GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. **Horm Res** 2003;59:229-33.
10. Lee JS, Tartaglia M, Gelb BD, Fridrich K, Sachs S, Stratakis CA, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. **J Med Genet** 2005;42:e11.
11. Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, et al. The mutational spectrum of *PTPN11* in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. **Blood** 2005;106:2183-5.
12. Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. **Am J Med Genet** 2005;134:165-70.
13. Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, et al. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. **J Pediatr** 2004;144:368-74.
14. Yoshida R, Hasegawa T, Hasegawa Y, Nagai T, Kinoshita E, Tanaka 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;89:3359-64.
15. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of *PTPN11* mutations in Noonan syndrome. **Am J Hum Genet** 2004;75:492-7.
16. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. **Am J Med Genet** 2003;123:68-71.
17. Ahmed ML, Foot AB, Edge JA, Lamkin VA, Savage MO, Dunger DB. Noonan's syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth hormone. **Acta Paediatr Scand** 1991;80:446-50.

18. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2001;54:53-9.
19. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. **J Pediatr** 1996;128:S18-21.
20. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1174-83.
21. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:125-31.
22. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2002;156:230-40.
23. Maheshwari M, Belmont J, Fernbach S, Ho T, Molinari L, Yakub I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome type I: detection of recurrent mutations in exons 3 and 13. **Hum Mutat** 2002;20:298-304.
24. Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, Van Der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan Syndrome: molecular spectrum, genotype- phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. **Am J Hum Genet** 2002;70:1555-63.
25. Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:5377-81.
26. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. **Nat Genet** 2006;38:331-6.
27. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, et al. Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. **Nat Genet** 2006;38:294-6.
28. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. **J Clin Endocrinol Metab** 2006;91:300-6.
29. Ferreira LV, Souza SA, Arnhold IJ, Mendonça BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90:5156-60.

Endereço para correspondência:

Alexander A.L. Jorge
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155, 2º andar, Bloco 6
05403-900 São Paulo, SP
Fax: (11) 3069-7519
E-mail: alexj@usp.br