

Síndrome de Noonan - Relato de caso

Noonan's syndrome - Case report

Vanderson Glerian Dias¹
 Edmilson Gigante²
 Fátima Jesus Passador Valério³
 Flávia Fauaz Gonçalves¹
 Ana Karina Teixeira Bezzon⁴
 Joran Seiko Aguni⁵

RESUMO

Os autores apresentam um caso de síndrome de Noonan em criança de 14 anos de idade, diagnosticada por meio de exame genético-clínico, demonstrando alterações oftalmológicas como hipertelorismo, alterações da fenda palpebral, hipotropia direita com pequena anisotropia em V, nistagmo, ptose palpebral bilateral e ambliopia do olho direito. Discute-se a importância do oftalmologista para esta síndrome e a necessidade do acompanhamento por equipe médica multidisciplinar.

Descritores: Síndrome de Noonan; Oftalmopatias; Relato de caso; Criança; Adolescente

INTRODUÇÃO

A síndrome de Noonan (SN), muitas vezes inapropriadamente chamada de “síndrome de Turner masculina”, pode ocorrer tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino. Descrita em 1963 por Noonan & Ehmke, foi caracterizada por baixa estatura, dimorfismo craniofacial, pescoço curto, criptorquidismo em pacientes do sexo masculino, diátese hemorrágica, anormalidades cardíacas e esqueléticas⁽¹⁾. São vários os epônimos descritos (Síndrome de Ullrich Noonan, síndrome de Ullrich, síndrome de Bonneville-Ullrich e fenótipo de Turner) demonstrando a grande confusão da literatura.

É uma doença genética autossômica dominante com incidência estimada de 1/1000 até 1/2500 nascimentos vivos⁽²⁾, sendo uma das mais freqüentes síndromes associadas a defeitos cardíacos.

O gene responsável por esta síndrome foi mapeado no braço longo do cromossomo 12⁽³⁻⁴⁾, porém algumas famílias não apresentam alterações nessa região, indicando heterogenicidade genética nessa desordem⁽³⁾.

São várias as alterações sistêmicas, dentre elas: baixa estatura, alterações ósseas, má-oclusão dentária, implantação baixa das orelhas, base nasal larga, *pterygium colli* (pescoço alado), estenose valvular pulmonar, displasia linfática, associação com neurofibromatose, micrognatismo, fendas anti-down, retardo mental, pescoço curto, hepatoesplenomegalia, problemas de audição, coagulograma alterado, criptorquidismo, alterações dermatológicas, anormalidades renais e cardíacas⁽⁵⁻⁷⁾.

Já as alterações órbito-oculares compreendem: hipertelorismo, ptose palpebral, epicanto, estrabismo, proptose, anormalidades do segmento anterior do olho^(5-6,8); alta miopia⁽⁸⁾; albinismo ocular⁽⁹⁾; ruptura espontânea da córnea⁽¹⁰⁾; fissuras palpebrais⁽¹¹⁾; ceratocone e coloboma de disco óptico⁽¹²⁾; catarata, panuveíte, drusas e hipoplasia do disco óptico⁽¹³⁾.

O diagnóstico clínico é baseado no achado dos caracteres fenotípicos e o genético, na ausência de alteração no cariótipo⁽¹⁴⁾.

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

¹ Residente de Oftalmologia (2º ano) da FAMEPP/UNOESTE.

² Chefe da Residência Médica em Oftalmologia da FAMEPP/UNOESTE, Responsável pelo Serviço de Estrabismo.

³ Responsável pelo Serviço de Ortopia da FAMEPP/UNOESTE.

⁴ Graduanda em Medicina (6º ano) FAMEPP/UNOESTE.

⁵ Residente de Oftalmologia (1º ano) da FAMEPP/UNOESTE.

Endereço para correspondência: Vanderson Glerian Dias
 E-mail: vandglerian@globo.com

Recebido para publicação em 21.05.2003

Versão revisada recebida em 27.08.2003

Aprovação em 12.11.2003

Nota Editorial: Pela análise deste trabalho e por sua anuência na divulgação desta nota, agradecemos ao Dr. Maurício Brik.

RELATO DO CASO

RFF, masculino, pardo, 14 anos, natural de Presidente Prudente – SP, procedente de Estrela do Norte – SP. Nasceu de parto normal sem intercorrências. Mãe relata ter feito pré-natal adequadamente e não ter usado bebida alcoólica, cigarro ou drogas ilícitas durante a gravidez.

O menor foi submetido a 2 cirurgias cardíacas por apresentar cardiopatia congênita (comunicação interatrial - CIA) e também submetido a orquidopexia bilateral. Foi então encaminhado para avaliação no serviço de genética do Hospital Universitário (HU) da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente – SP (FAMEPP) da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE) no mês de outubro de 2001 devido a baixo ganho ponderal além de características sindrômicas. O adolescente também foi avaliado posteriormente pelo serviço de oftalmologia.

O exame clínico revelou baixa estatura, face triangular, baixa implantação de orelhas, ptose palpebral verdadeira bilateral mais pronunciada à direita, hipertelorismo, fendas palpebrais oblíquas para baixo e temporalmente, micrognatia, má-oclusão dentária, palato alto, tórax em escudo, sindactilia de 4º e 5º quírodáctilos bilateralmente, braquidactilia e alteração do desenvolvimento neuropsicomotor (ADNPM).

Seu exame citogenético revelou cariótipo masculino normal (46, XY) em 14 células analisadas por técnica de bandamento G (11 metáfases) e coloração convencional (3 metáfases). A figura 1 demonstra as características faciais e óculo-orbitárias do paciente.

O exame oftalmológico feito em abril de 2003 ratificou os achados anteriores. A acuidade visual (AV) do menor foi: cortical para longe, com correção, OD de 0,2(-1) e OE de 0,8 (-3), apresentando também discretíssimo nistagmo manifesto pendular horizontal que piora com a oclusão de AO. Na tabela 1 observa-se o estado motor ocular.

Pelo exame de “cover test” preferiu o OE podendo fixar com o OD por pouco tempo com fixação central. Nos testes de ducções e de versões apresentou hipofunção do músculo reto inferior esquerdo (RIE). Já no exame sensorial conseguiu percepção simultânea nos vidros estriados, fusão periférica ora supressão do OD nas luzes de Worth.

Apresentou diagnóstico de hipotropia do OD com pequena anisotropia em V, nistagmo, ptose e ambliopia de OD.

DISCUSSÃO

A síndrome de Noonan foi a segunda síndrome mais freqüente em associação a malformações cardíacas, sendo, portanto,



Figura 1 – Características faciais e óculo-orbitárias do paciente com Síndrome de Noonan

Tabela 1. Estado motor feito pelo “prisma e cover”, com e sem correção

	Longe	Perto
Fixando o OD	HT E/D 25 ^Δ XT 4 ^Δ	HT E/D 25 ^Δ XT 12 ^Δ
Fixando o OE	HT E/D 4 ^Δ XT 4 ^Δ	HT E/D 12 ^Δ XT 12 ^Δ

OD: olho direito; OE: olho esquerdo; HT E/D: hipertropia esquerda sobre direita; XT: Exotropia

subdiagnosticada pela maioria dos médicos⁽¹⁵⁾. Em função da sua expressividade extremamente variável do quadro clínico, é possivelmente uma das síndromes mendelianas mais freqüentes⁽⁶⁾. Como a maior causa de morbidade e mortalidade desta doença é provocada pela alteração cardíaca⁽²⁾, a maior preocupação deve estar relacionada aos aspectos cardiológicos.

Em 54% dos pacientes com alta miopia ocorre associação com alterações sistêmicas, como a síndrome de Noonan, com ou sem alterações oculares⁽⁸⁾, demonstrando a importância da investigação clínica perante altos míopes.

SN é considerada uma freqüente desordem autossômica dominante e, portanto, há necessidade da atenção de diferentes clínicas, tais como, cardiologia, oftalmologia, pediatria, hematologia e genética.

Neste relato de caso, o paciente apresentou alterações oculares mais relacionadas à área estrabológica, não apresentando alterações no segmento anterior, nem mesmo em fundo de olho.

Anormalidades oculares foram encontradas em 95% de 58 pacientes com SN⁽¹³⁾. As alterações oculares mais freqüentes foram hipertelorismo, erros refracionais e alterações no segmento anterior, demonstrando a grande importância da oftalmologia no acompanhamento desses pacientes.

Para que ocorra o diagnóstico correto e o acompanhamento clínico adequado há necessidade dos oftalmologistas atentarem para essas alterações sindrômicas.

No momento o diagnóstico da SN é clínico-genético, entretanto descobrir um marcador, através de técnicas moleculares, ajudaria no diagnóstico e no aconselhamento genético dos pacientes com esta síndrome.

Várias são as alterações mutantes possíveis dessa síndrome, dentre as quais: PTPN11⁽¹⁶⁾, no gene NF1 (17q) ou no NF2 (22q), pequena deleção terminal 10q26⁽¹⁷⁾, Del(12) (q12q13.12)⁽¹⁸⁾, deleção no braço longo do cromossomo 13⁽¹⁹⁾, Xp11.4 até p22.31, nos genes MYL2, DCN, EPS8 e RPL6⁽²⁰⁾.

CONCLUSÕES

A síndrome de Noonan é subdiagnosticada pela maioria dos médicos.

O oftalmologista deve estar atento às características fenotípicas dos pacientes, principalmente em relação àqueles com alta miopia.

Pelo fato das alterações oculares serem freqüentes na SN, suspeitar ou reconhecê-las como sindrômicas é dever de todo oftalmologista.

Descobrir um marcador genético ajudaria no diagnóstico e no aconselhamento genético dos pacientes com esta síndrome.

ABSTRACT

The authors present the case of a 14-year-old child with Noonan's syndrome, diagnosed by clinical genetic examination, demonstrating ophthalmologic alterations such as: hypertelorism, eyelid fissure changes, right hypotropia with a small V anisotropy, nystagmus, bilateral eyelid ptosis and amblyopia in right eye. The importance of the ophthalmologist in this syndrome and the need for a follow-up by a multidisciplinary medical group are discussed.

Keywords: Noonan syndrome/diagnosis; Eye diseases; Case report; Child; Adolescent

REFERÊNCIA

- Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease [abstract]. *J Pediatr*. 1963;63(3):468.
- Bertola DR, Chong AK, Sugayama SMM, Albano LMJ, Wagenführ J, Moyses RL, Gonzalez CH. Cardiac findings in 31 patients with Noonan's syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75(5):409-12.
- Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elswawi MM, Hol F et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet*. 1994;8(4):357-60.
- Legius E, Schollen E, Matthijs G, Fryns JP. Fine mapping of Noonan/cardio-facio cutaneous syndrome in a large family. *Eur J Hum Genet*. 1998;6(1):32-7.
- Bertola DR, Sugayama SMM, Albano LMJ, Chong AK, Gonzalez CH. Noonan syndrome: a clinical and genetic study of 31 patients. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ São Paulo*. 1999;54(5):147-50.
- Horovitz DDG, Boy R, Vargas FR, Barbosa Neto JG, Almeida JCC, Llerena Junior JC. Síndrome de Noonan: Estudo clínico-genético de 30 pacientes. *Arq Bras Pediatr*. 1997;4(2):41-8.
- Daoud MS, Dahl PR, Su WP. Noonan syndrome. *Semin Dermatol*. 1995;14(2):140-4.
- Marr JE, Halliwell-Ewen J, Fisher B, Soler L, Ainsworth JR. Associations of high myopia in childhood. *Eye*. 2001;15(Pt 1):70-4.
- Hill V, Griffiths W, Kerr-Muir M, Hardman-Lea S. Non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma, with ocular albinism and Noonan syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(8):611-4.
- Au YK, Collins WP, Patel JS, Asamoah A. Spontaneous corneal rupture in Noonan syndrome. A case report. *Ophthalmic Genet*. 1997;18(1):39-41.
- de Toni T, Arioni C, Traverso A, Gastaldi R, Vianello MG. Inquadramento nosológico della síndrome di Noonan e descrizione di nove casi. *Minerva Pediatr*. 1993;45(9):347-56.
- Ascaso FJ, Del Buey MA, Huerva V, Latre B, Palomar A. Noonan's syndrome with keratoconus and optic disc coloboma. *Eur J Ophthalmol*. 1993;3(2):101-3.
- Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye*. 1992;6(Pt 3):328-34.
- Disarz AE, Andrade RG, Disarz EMCL. Síndrome de Noonan. *RBM Rev Bras Méd*. 1996;53(1/2):31-4.
- Cardoso CR. Malformações cardíacas e síndromes genéticas. *Arq Bras Cardiol*. 1983;41(3):167-70.
- Schollen E, Matthijs G, Fryns JF. PTPN11 mutation in a young man with Noonan syndrome and retinitis pigmentosa. *Genet Couns*. 2003;14(2):259.
- Lukusa T, Smeets E, Vermeesch JR, Fryns JP. Small terminal 10q26 deletion in a male patient with Noonan-like stigmata: diagnosis by cytogenetic and FISH analysis. *Genet Couns*. 2002;13(4):417-25.
- Tonoki H, Saitoh S, Kobayashi K. Patient with del(12)(q12q13.12) manifesting abnormalities compatible with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1998;75(4):416-8.
- Onufer CN, Stephan MJ, Thuline HC, Char F. Chromosome 13 long arm interstitial deletion associated with features of Noonan phenotype. *Ann Genet*. 1987;30(4):236-9.
- Ion A, Crosby AH, Kremer H, Kenmochi N, Van Reen M, Fenske C, et al. Detailed mapping, mutation analysis, and intragenic polymorphism identification in candidate Noonan syndrome genes MYL2, DCN, EPS8, and RPL6. *J Med Genet*. 2000;37(11):884-6.

II CONGRESSO BRASILEIRO DE ESTRABISMO E OFTALMOLOGIA PEDIÁTRICA

21 a 23 de abril de 2005
SÃO PAULO - SP

Patrocínio:

Centro Brasileiro de Estrabismo
Sociedade Brasileira de Oftalmologia Pediátrica

INFORMAÇÕES: Fone: (11) 3266-4000
E-mail: convenio@cbo.com.br