

SÍNDROME DE NOONAN-NEUROFIBROMATOSE: EXPLORANDO AS COMPLEXIDADES DE UM FENÓTIPO SOBREPOSTO

DÉBORA MISTURINI BASSOTTO^{1,2}; ANNA THEREZA CASTELI PIOVESAN^{1,2}; CAROLINE BORGES CERVI^{1,2}; FERNANDO DE SOUZA ANTONINI^{1,2}; GABRIELLA ZANIN FIGHERA^{1,2}; JOSIMARA LUIZA PARISE^{1,2}; KEVELLIN XIAOLIN DOS SANTOS ZHANG^{1,2}; MONIQUE SARTORI BROCH^{1,2}; BIBIANA MELLO DE OLIVEIRA^{2,3}.

¹Curso de Medicina, Universidade Luterana do Brasil - ULBRA; ²Liga Acadêmica de Genética Médica da ULBRA; ³Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. deborambassotto@rede.ulbra.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Neurofibromatose-Noonan (NFNS) é uma doença autossômica dominante clinicamente independente, resultante de alterações no gene *NF1* que interrompem a via RAS/MAPK. É considerada uma RASopatia e uma variante da neurofibromatose tipo 1 (NF1), devido a manifestações clínicas e moleculares que se sobrepõem. Os sintomas podem iniciar no período de recém-nascido e lactente. Essa síndrome foi descrita pela primeira vez em 1985, desde então, diferentes fenótipos foram descritos.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 3 anos, segunda filha de casal não consanguíneo, encaminhada à avaliação genética com 1a9m, devido a histórico de macrocefalia congênita, craniossinostose operada (**Figura 1**), estagnação do crescimento, atraso do neurodesenvolvimento, estrabismo, miopia e astigmatismo.

No pré-natal, foi detectado espessamento de translucência nucal, restrição de crescimento e realizado cariótipo de âmnio normal.

Ao exame físico, apresentava fácies sugestiva de RASopatia, com fronte ampla e fendas palpebrais voltadas para baixo (**Figura 1**), cinco manchas café-com-leite de diâmetro maior que 5mm e múltiplas menores de 5mm, dermatite, hipertelorismo mamilar, orelhas simplificadas e rotadas posteriormente, pele frável e atraso motor do desenvolvimento.

A investigação incluiu ecocardiograma e perfil de coagulação normais. Foram aventadas as hipóteses de neurofibromatose e rasopatia, sendo realizado sequenciamento completo de exoma que evidenciou no gene *NF1* a variante p.Cys167Glnfs*10 em heterozigose (**Figura 2**). Tal achado molecular, associado ao fenótipo clínico, foi compatível com o diagnóstico de NFNS.



Figura 1a e 1b: Fenótipo facial e radiológico (tomografia de crânio com reconstrução tridimensional).

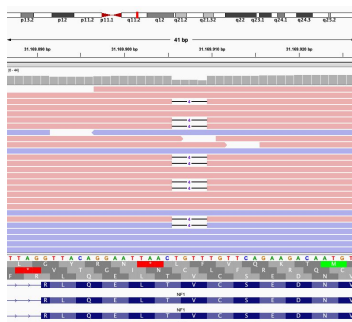


Figura 2: A imagem demonstra o sequenciamento (NGS) da paciente evidenciando a deleção de quatro bases nucleotídicas em heterozigose (uma cópia) no gene *NF1*.

Tabela 1: Critérios para o diagnóstico da NF1 e da Síndrome de Noonan.

Diagnostic criteria for NF1: meet at least 2 of the following	Diagnosis of Noonan syndrome. Criteria: typical facies and one major criterion or 2 minor criteria, or suggestive facies with 2 major or 3 minor criteria.		
A. In an individual who does not have a parent diagnosed with NF1 if 2 or more of the following are present: • Six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals • Freckling in the axillary or inguinal region • Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma • Optic pathway glioma • Two or more iris Lisch nodules identified by slit lamp examination or two or more choroidal abnormalities • A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia, b. anterolateral bowing of the tibia, or pseudarthrosis of a long bone • A heterozygous pathogenic NF1 variant with a variant allele fraction of 50% in apparently normal tissue such as white blood cells B. A child of a parent who meets the diagnostic criteria specified in A merits a diagnosis of NF1 if one or more of the criteria in A are present	Diagnostic criteria Facial Cardiac Height Chest wall Family history Other: Mental retardation - Cryptorchidism - Lymphatic dysplasia	Major Typical facies Pulmonary valve stenosis, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, Typical electrocardiogram <3rd percentile Pectus carinatum/ excavatum First degree relative with definite Noonan syndrome Presence of all 3 anomalies	Minor Suggestive facies Other defect <10th percentile Broad thorax First degree relative with suggestive Noonan syndrome Presence of one of the 3 anomalies

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Casos sugestivos de NF1 associados a características como baixa estatura, dismorfias faciais e cardiopatia devem avarar suspeita de NFNS. O caso reúne, portanto, neste momento, dois critérios diagnósticos para o diagnóstico de NF1 e quatro critérios clínicos para a síndrome de Noonan. Devido à raridade da NFNS, a confirmação diagnóstica é fundamental para o manejo multidisciplinar adequado e também para prover aconselhamento genético familiar preciso, além de facilitar o direcionamento de vigilância clínica e tratamentos eficazes e centrados nas necessidades do paciente.

Nesse contexto, considerando a idade de aparecimento dos sintomas, é essencial que os médicos pediatras estejam capacitados a reconhecer sinais precoces de NF1 e NFNS, pois são os primeiros profissionais de saúde consultados durante a infância, quando essas condições geralmente se manifestam, contribuindo para melhores desfechos clínicos e qualidade de vida a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARCAVILLA, A. et al. Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options. *Anales de Pediatría (English Edition)*, v. 93, n. 1, p. 61.e1–61.e14, jul. 2020. Disponível em: <https://www.analesdepediatria.org/en-noonan-syndrome-genetic-clinical-update-articulo-S2341287920300909>

LEGIUS, E. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, v. 23, n. 8, p. 1506–1513, 1 ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012067/>

REIG I et al. Neurofibromatosis-Noonan syndrome: case report and clinicopathogenic review of the Neurofibromatosis-Noonan syndrome and RAS-MAPK pathway. 2011.

STEVENSON, D. et al. Clinical and molecular aspects of an informative family with neurofibromatosis type 1 and Noonan phenotype. *Clinical Genetics*, v. 69, n. 3, p. 246–253, 8 fev. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243644/>