



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
ESCOLA DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES E HUMANIDADES  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LICENCIATURA  
MONOGRAFIA II

IVANA NERES DIAMANTINO

**SÍNDROME DE NOONAN 1: UM RELATO DE CASO**

GOIÂNIA  
2021

IVANA NERES DIAMANTINO

**SÍNDROME DE NOONAN 1: UM RELATO DE CASO**

Monografia apresentada a Escola de Formação de Professores e Humanidades da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como requisito parcial para obtenção do título de Licenciatura em Biologia.

Orientadora: Dra. Lysa Bernardes Minasi

GOIÂNIA  
2021

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
CURSO DE BIOLOGIA LICENCIATURA**

**BANCA EXAMINADORA DA MONOGRAFIA**

**Aluno(a): Ivana Neres Diamantino**

---

**Orientador(a): Dra. Lysa Bernardes Minasi**

**Membros:**

- 1. Dra. Lysa Bernardes Minasi**
- 2. Ana Júlia da Cunha Leite, MSc.**
- 3. Dra. Flávia Melo Rodrigues**

## **DEDICATÓRIA**

À minha mãe Belmira Diamantino e ao meu pai Ivanildo Neres por todo apoio, incentivo e por sempre acreditarem em mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente à Deus e à Virgem Maria por terem me guiado, me protegido e me dado sabedoria durante todo processo da graduação.

Aos meus pais por sempre terem estado ao meu lado, lutando dia a dia para que eu pudesse ter uma educação de qualidade, sempre me incentivando à entrar no ensino superior, me dando todo carinho possível, me ajudando e me aconselhando, sem o apoio deles eu não teria conseguido. À minha irmã Isabela Neres, parceira e companheira, por estar ao meu lado, me incentivando e me ajudando a ser uma pessoa melhor, aos meus avós Joana Souza e Florêncio Diamantino por sempre fazerem o possível para me ajudar em todos os momentos da minha vida e aos meus padrinhos Vanderli Diamantino e Valdivino Oliveira por todo amor e apoio.

Outrossim, aos meus amigos de fé, em especial Suelen Oliveira e Fernanda Silva por me proporcionarem momentos de alegria e de encontro com Deus, que foram essenciais para me fortalecer e seguir firme nesse percurso, à Rosimeire Felipe por sempre me colocar em suas orações e me incentivar a seguir em frente.

À todas as amigadas que fizeram parte da minha vida, em especial meu amigo Werick Lohran que sempre me ajudou a manter minha bolsa de estudo, com diversas doações, estando sempre disponível e mesmo quando não estava ao seu alcance encontrava formas de ajudar, serei sempre grata.

Sou muito feliz e grata pelas amigadas que a Universidade me oportunizou, pelas inúmeras pessoas que tive a oportunidade de conhecer e conviver dia a dia, todas foram muito importantes nesse processo. A turma como um todo foi essencial para meu crescimento, me proporcionando momentos de troca de conhecimentos técnicos e de experiências de vida. À minha amiga Amanda Soares, que sempre esteve ao meu lado, minha parceira de trabalhos, lanches e conversas fiadas, vou sempre guardar nossos momentos de alegrias, de surtos de final de semestre, de incentivos para não desistir, obrigada por nunca me deixar sozinha. À minha amiga Danielle Santos que com seu jeito de bondade e calma nos proporcionou momentos incríveis.

Aos meus amigos companheiros de estágio e PIBID, João Victor Camargo, Matheus José Pinheiro e Romário Luiz Araújo, que foram essenciais em muitos momentos.

À todos os meus professores, de todos os níveis de ensino o qual trilhei, em primeiro lugar à professora Maeli do Carmo Luz, primeira professora da minha vida, que me ensinou a ler, escrever e fazer contas matemáticas, seus ensinamentos foram fundamentais para minha formação. Ao professor Paulo Henrique do ensino médio, que por inspiração à suas aulas incríveis de biologia, escolhi esse curso que me realizou muito. À todos os professores da Universidade, por todo o conhecimento transmitido, conselhos e apoio, pois foram primordiais para minha formação. À professora Orcantina Ione, por ser uma das professoras mais comprometidas com a educação que conheço, os conhecimentos que adquiri durante as orientações de estágio e no PIBID o qual foi coordenadora, foram muito importantes e irei me esforçar ao máximo para transmitir os mesmos ensinamentos para meus futuros alunos.

Em especial à minha orientadora, professora Lysa Minasi, que fez parte de momentos muito especiais durante a graduação, sendo minha orientadora de iniciação científica e de monografia. Obrigada por me auxiliar e estar sempre disponível para me atender e tirar dúvidas, e assim contribuir para minha formação acadêmica e pessoal.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Goiás (FAPEG) pelo apoio financeiro para o desenvolvimento do estudo.

À Ana Júlia da Cunha Leite e à Flávia Melo Rodrigues pela leitura e avaliação do trabalho de monografia II.

Enfim, á todos que colaboraram de forma direta ou indiretamente para minha formação e para conclusão dessa etapa importante da minha vida.

## RESUMO

A síndrome de Noonan (SN) é uma desordem do desenvolvimento e na grande maioria dos casos é de herança autossômica dominante, sendo caracterizada por diversas anomalias fenotípicas, especialmente por baixa estatura, cardiopatias congênitas e dismorfismos faciais. Possui uma incidência de 1:1000 a 1:2500 nascimentos, tendo uma prevalência similar entre os gêneros. A causa da SN é definida pelo gene que é encontrada a mutação, os mais comuns são o *PTPN11* que é responsável por cerca de 50% dos casos, *SOS1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *CBL*, e *RAF1* que juntos, respondem por ~80% dos pacientes com síndrome de Noonan diagnosticados clinicamente. O objetivo do trabalho foi relatar o caso clínico de um paciente com deficiência intelectual que recebeu o diagnóstico genômico de Síndrome de Noonan 1 e apontar a importância do sequenciamento total do exoma para o diagnóstico. O paciente foi encaminhado para realização do cariótipo que não apresentou nenhuma alteração numérica ou estrutural, depois foi feita a análise cromossômica por microarray que também não mostrou variações no número de cópias patogênicas e assim ele foi conduzido para realização do sequenciamento total do exoma. Foi encontrada uma mutação de origem *de novo* do tipo *missense* (112915455T>C, Phe285Ser) e o diagnóstico genético foi estabelecido para o paciente. Com isso, é importante destacar o papel fundamental do sequenciamento total o exoma para o diagnóstico da SN 1, em casos que não havia o diagnóstico após a realização de testes indicados como primeira escolha.

**Palavras-chave:** deficiência intelectual; gene *PTPN11*; sequenciamento total do exoma; síndrome de Noonan.

## ABSTRACT

Noonan syndrome (NS) is a developmental disorder and, in most cases, it has an autosomal dominant inheritance, being characterized by several phenotypic anomalies, especially by short stature, congenital heart disease and facial dysmorphisms. It has an incidence of 1:1000 to 1:2500 births, with a similar prevalence between genders. The cause of SN is defined by the gene that the mutation is found, the most common being PTPN11 which is responsible for about 50% of cases, SOS1, KRAS, NRAS, SHOC2, CBL, and RAF1 which together, induced by ~80 % of Noonan syndrome patients clinically diagnosed. The aim of this study was to report the clinical case of a patient with intellectual disability that includes the genomic diagnosis of Noonan syndrome 1 and to point out the importance of total sequencing of the exome for the diagnosis. The patient was referred for karyotyping, which does not show any numerical or structural changes, then a chromosomal microarray analysis was performed, which also showed no results in the number of pathogenic copies, and so he was conducted for the total exome sequencing. An origin *de novo missense* type mutation was found (112915455T> C, Phe285Ser) and the genetic diagnosis was established for the patient. Thus, it is important to highlight the fundamental role of total exome sequencing for the diagnosis of SN 1, in cases where there was no diagnosis after performing tests indicated as first choice.

**Key Words:** intellectual disability; *PTPN11* gene; whole exome sequencing; noonan syndrome.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 - Representação das principais características fenotípicas da SN em recém-nascidos e crianças.....</b>	<b>12</b>
<b>Figura 2 - Representação das principais características fenotípicas da SN em adolescentes e adultos.....</b>	<b>13</b>
<b>Tabela 1 - Descrição das anomalias mais comuns na SN e suas frequências.....</b>	<b>16</b>
<b>Quadro 1 - Critérios clínicos para o diagnóstico da Síndrome de Noonan.....</b>	<b>20</b>

## SUMÁRIO

<b>1-INDRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1- Síndrome de Noonan.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.1- Descrição geral e epidemiologia.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.2- Quadro clínico.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.2.1- Anomalias craniofaciais.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.2.2- Pescoço.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.2.3- Anomalias cardíacas.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2.4- Anomalias esqueléticas.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2.5- Anomalias hematológicas.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2.6- Anomalias geniturinárias.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2.7- Anomalias na pele e anexos.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2.8- Anomalias abdominal.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.2.9- Anomalias neurológicas, cognitivas e comportamentais.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.2.10- Anomalias no crescimento.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.3- Etiologia da Síndrome de Noonan.....</b>	<b>17</b>
<b>1.1.4- Diagnóstico.....</b>	<b>19</b>
<b>2- OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1- Objetivo geral.....</b>	<b>22</b>
<b>2.2- Objetivos específicos.....</b>	<b>22</b>
<b>3- MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1- Seleção de caso.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2- Aspectos éticos e legais.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3- Coleta e processamento das amostras.....</b>	<b>23</b>
<b>3.4- Cariótipo por bandeamento GTG.....</b>	<b>23</b>
<b>3.5- Extração e quantificação das amostras.....</b>	<b>24</b>
<b>3.6- Descrição do método CMA e análise dos dados.....</b>	<b>24</b>
<b>3.7- Sequenciamento total do exoma com análise por painel de genes.....</b>	<b>24</b>
<b>3.7.1- Interpretação dos resultados do sequenciamento.....</b>	<b>24</b>
<b>4- RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>5- CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>31</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>35</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Síndrome de Noonan

### 1.1.1 Descrição geral e epidemiologia

A síndrome de Noonan (SN) é uma desordem do desenvolvimento, que foi descrita como entidade distinta pela primeira vez em 1963, por Jacqueline Noonan e Dorothy Ehmke, como sendo uma patologia clinicamente heterogênea, estabelecida por baixa estatura, hipertelorismo, deficiência intelectual leve, dismorfismo facial e um extenso espectro de defeitos cardíacos congênitos (ALLANSON, 1987; NOONAN, 1968; TARTAGLIA *et al.*, 2002).

O primeiro paciente a ser descrito com síndrome de Noonan foi registrado em 1883 por Oskar Kobylinski, no qual estava sofrendo por uma febre de origem desconhecida e em um exame específico foi revelada uma característica fenotípica principal: presença do pescoço alado. Entre os anos de 1930 e 1938 Otto Ullrich e Henry Turner relataram pacientes com inúmeras malformações congênitas que correspondiam à mesma doença, futuramente chamada de síndrome de Turner (ST) (BERTOLA, 2006; MARCINOWSKI, 2020).

Ford *et al.* (1959) mostraram que existia uma monossomia do cromossomo X na ST, com isso essa denominação foi feita apenas para pacientes do sexo feminino com apenas um cromossomo X ou alguma outra alteração envolvendo o mesmo. Pacientes que apresentavam cariótipo normal passaram a receber várias denominações, entre elas síndrome de Turner XX e síndrome de Turner XY. Após isso, em 1963 Noonan e Ehmke descreveram a síndrome de Noonan e aqueles que haviam sido diagnosticado com síndrome de Turner XX ou XY passaram a ser avaliados com SN (BERTOLA, 2006).

A SN possui uma estimativa de incidência entre 1:1.000 a 1:2.500 nascimentos, com uma prevalência similar entre os gêneros, além disso ela é uma doença predominantemente autossômica dominante, contudo 60% dos casos são esporádicos (ROMANO *et al.*, 2010; ALLEN; SHARMA, 2021; BOUCHIKHI *et al.*, 2016). Nos casos em que há herança de genes relacionados a SN, a transmissão do gene materno é muito mais frequente do que a transmissão paterna (3:1) e isso se deve certamente ao criptorquidismo e a infertilidade masculina, contudo nos casos *de novo*, o alelo que sofre mutação na grande maioria dos casos é de origem paterna (BALLESTA; NAVARRO, 2010; YART; EDOUARD, 2018). Recentemente, estudos confirmaram a presença de uma forma de síndrome de Noonan com herança autossômica recessiva e a identificação de mutações bialélicas no gene *LZTR1* (JOHNSTON *et al.*, 2018).

## 1.1.2 Quadro clínico

### 1.1.2.1 Anomalias craniofaciais

Indivíduos recém-nascidos com SN apresentam diversas características craniofaciais irregulares, como macrocefalia, hipertelorismo ocular, palato arqueado alto, má oclusão dentária, ptose palpebral, fissuras palpebrais inclinadas, horizontais ou oblíquas, baixa implantação auricular, com forma oval e espessamento da hélice, e micrognatia (ROMANO *et al.*, 2010) (Figura 1).

Algumas características são modificadas com o avançar da idade (PADOVANI, 2011). Na infância a aparência facial muitas vezes não possui expressão e se assemelha à face de indivíduos com alguma miopatia (Figura 1). Na adolescência a face possui um formato de triângulo invertido, os olhos são menos protuberantes e as características passam a ser mais evidentes (Figura 2). Os adultos passam a ter um rosto menos dismórfico, apesar de que a mesma pessoa quando bebê possa ter possuído inúmeras anomalias. Contudo, alguns adultos contêm anomalias craniofaciais típicas da SN (Figura 2). Os idosos geralmente dispõem de pregas nasolabiais mais nítidas do que se espera para uma pessoa nessa faixa etária, além de contar com uma pele transparente e fina (MORAIS, 2019; ROMANO *et al.*, 2010).

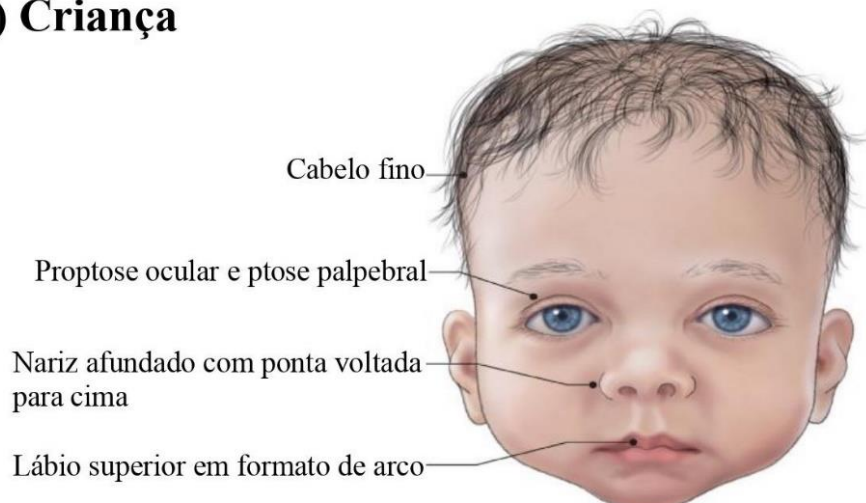
### 1.1.2.2 Pescoço

Segundo Padovani (2011) ao decorrer do crescimento fica mais perceptível a baixa implantação de cabelo na nuca. Sendo possível observar também *pterygium colli* (pescoço alado) e excesso de pele na nuca (Figura 1 e Figura 2).

## (A) Recém-nascido

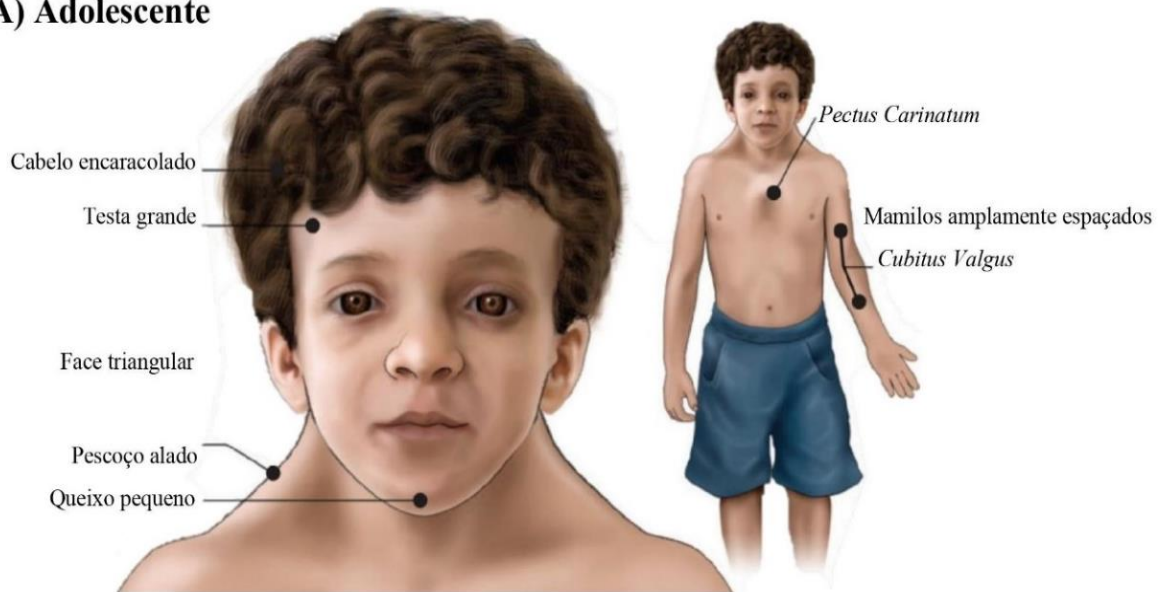
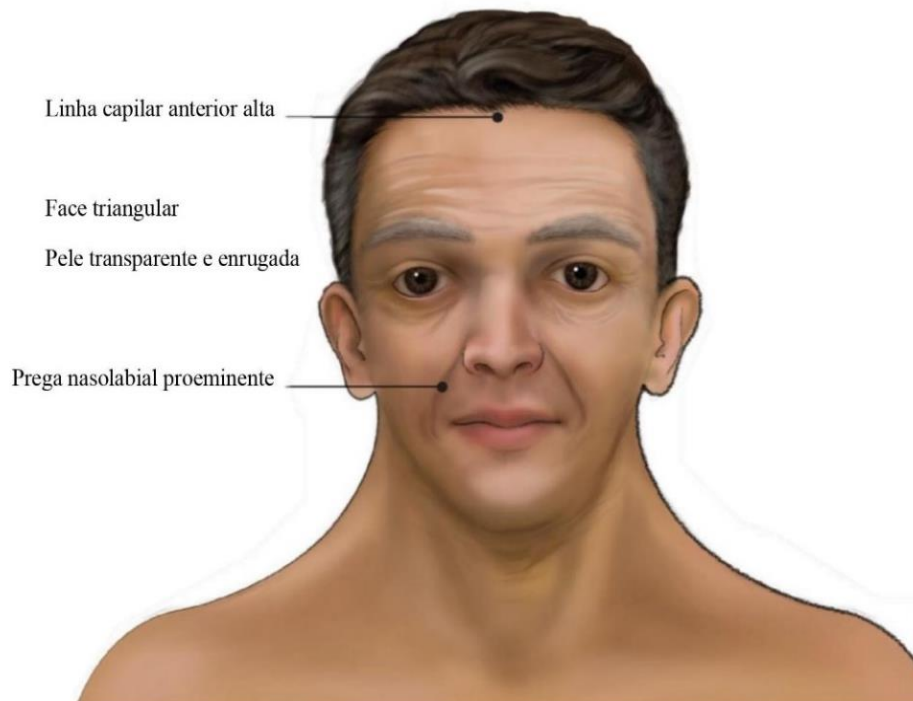


## (B) Criança



**Figura 1** – Representação das principais características fenotípicas da SN em recém-nascidos e crianças.

**Fonte:** Adaptado de BHAMBHANI; MUENKE, 2014.

**(A) Adolescente****(B) Adulto**

**Figura 2** – Representação das principais características fenotípicas da SN em adolescentes e adultos.

**Fonte:** Adaptado de BHAMBHANI; MUENKE, 2014.

### **1.1.2.3 Anomalias cardíacas**

Cerca de 80% dos indivíduos diagnosticados com SN possuem alguma anomalia cardíaca (BURCH *et al.*, 1993; ROMANO *et al.*, 2010). A mais comum é a estenose pulmonar valvar (EPV), além disso ela possui uma frequência maior nos casos com mutação no gene *PTPN11*. Na SN também é observado um alto índice de pacientes com miocardiopatia hipertrófica (BERTOLA, 2006; SHAW *et al.*, 2007).

### **1.1.2.4 Anomalias esqueléticas**

Segundo Allason (1987) a anomalia esquelética mais comum presente na SN é a deformidade torácica conhecida como *pectus carinatum* superior e *pectus excavatum* inferior. Se observa também *cubitus valgus*, clinobraquidactília, diversas deformidades vertebrais e esternais e má oclusão dentária (BERTOLA, 2006).

### **1.1.2.5 Anomalias hematológicas**

Pacientes com SN possuem uma forte e recorrente tendência a desenvolverem problemas hematológicos, como distúrbios da coagulação, dentre eles, deficiência dos fatores de coagulação XI, XII e VIII, além de trombocitopenia e disfunção plaquetária. Entretanto, os sintomas geralmente são leves, como por exemplo, hematomas e epistaxe (ROMANO *et al.*, 2010; SHARLAND *et al.*, 1992).

### **1.1.2.6 Anomalias geniturinárias**

De acordo com Padovani (2011) defeitos renais correspondem à uma parcela pequena de pacientes com SN. A anomalia geniturinária mais comum é o criptorquidismo, toda via é possível encontrar relatos de pênis e testículos pequenos e hipospadia (PADOVANI, 2011).

Estudos já demonstram que no lugar do criptorquidismo, a disfunção das células de Sertoli possam ser a principal causa da disfunção gonadal masculina. Enquanto, a fertilidade das mulheres aparenta não ser afetada (ROMANO *et al.*, 2010; MARCUS *et al.*, 2008).

### **1.1.2.7 Anomalias na pele e anexos**

Bertola (2006) relata pacientes com as seguintes anomalias cutâneas: coxins na ponta dos dedos das mãos e dos pés, cabelos encaracolados, sobrancelhas e cabelos esparsos, queratose pilar atrófica da face, tendência a formação de queloides, nevos e efélides.

### **1.1.2.8 Anomalias abdominais**

A principal anomalia abdominal encontrada nos pacientes com SN, é a esplenomegalia, apesar da sua fisiopatologia nessa síndrome especificamente, ser desconhecida (BERTOLA,

2006).

### **1.1.2.9 Anomalias neurológicas, cognitivas e comportamentais**

Embora haja inúmeros estudos científicos de revisão da SN, ainda existe uma escassez de informações relacionadas aos aspectos psicológicos e cognitivos (BERTOLA, 2006). Além de que várias informações são compreendidas de forma equivocada e são extremamente alteráveis (ROMANO *et al.*, 2010).

Romano *et al.* (2010) afirmaram a ocorrência do aumento na incidência de déficits cognitivos e dificuldades de aprendizagem, juntamente com o aumento de descrição de anormalidades cerebrais e uma grande variedade de problemas neurológicos, mesmo que de forma lenta.

No estudo feito por Shaw *et al.* (2007) em 151 pacientes diagnosticados com SN, a maioria possuía algum tipo de distúrbio neurológico e uma parcela considerável relataram convulsões recorrentes, principalmente em idade de 3 a 19 anos e em alguns casos estavam associadas à mutações no gene *PTPN11*.

O sistema cognitivo geralmente não é altamente alterado, o QI chega a variar de 70 até 120 (ALLASON, 2007; PIERPONT *et al.*, 2010). A anomalia mais relatada é a deficiência intelectual leve, sendo responsável pela deficiência da linguagem, dificuldades de alimentação, hipermobilidade das articulações, problemas oculares e perda de audição, também comum na SN. É descrito também um ligeiro atraso no desenvolvimento motor, podendo estar relacionando com a hipotonia muscular (ROMANO *et al.*, 2010; SILVA *et al.*, 2008).

### **1.1.2.10 Anomalias no crescimento**

De acordo com Silva *et al.* (2008) a baixa estatura é extremamente recorrente em indivíduos com SN, com enfoque no início da puberdade em que há um atraso médio de dois anos, e não é observado uma aceleração do crescimento nessa fase. A baixa estatura é mais expressiva em mulheres, do que em pacientes do sexo masculino (NOONAN *et al.*, 2003).

A tabela abaixo contém as principais anomalias craniofaciais, do pescoço, cardíacas, esqueléticas, hematológicas, geniturinárias, na pele e anexos, abdominais, neurológicas/cognitivas/comportamentais e de crescimento, juntamente com a frequência que elas ocorrem na SN (Tabela 1).



**Tabela 1** – Descrição das anomalias mais comuns na SN e suas frequências.

<b>Quadro clínico</b>	<b>Principais características</b>	<b>Frequência</b>
	Hipertelorismo ocular	95%
	Palato arqueado alto	95%
Anomalias craniofaciais	Ptose palpebral	95%
	Baixa implantação auricular	95%
	<i>Pterygium colli</i>	95%
Pescoço	Excesso de pele na nuca	95%
	Baixa implantação de cabelo na nuca	32%
Anomalias cardíacas	Estenose pulmonar valvar	50%
	Miocardiopatia hipertrófica	20%
	<i>Pectum carinatum</i>	70%
Anomalias esqueléticas	<i>Cubitus valgus</i>	50%
	Clinobraquidactilia	30%
	Deficiência dos fatores de coagulação XI, XII, VIII	20%
Anomalias hematológicas	Trombocitopenia	20%
	Disfunção plaquetária	20%
Anomalias geniturinárias	Criptorquidismo	60%
	Atraso puberal	60%
Anomalias na pele e anexos	Coxins na ponta dos dedos	55%
	Formação de queloides	55%
	Cabelos encaracolados	55%
Anomalias abdominal	Esplenomegalia	53%
Anomalias neurológicas/ Cognitivas/	Deficiência intelectual	35%
	Atraso do desenvolvimento motor	26%
Comportamentais	Convulsões recorrentes	13%
Anomalias no crescimento	Baixa estatura	50%

**Fonte:** BERTOLA *et al.*, 2006; ALLANSON, 1987.

### 1.1.3 Etiologia da Síndrome de Noonan

A síndrome de Noonan (OMIM#163950) é uma das várias RASopatias, que são transtornos do desenvolvimento causados por mutações em genes que codificam componentes da via RAS-MAPK/ERK. Após a descoberta de mutações no *PTPN11* como a causa mais comum de SN (50%), *SOS1* (10-15%), *KRAS* (~2%), *NRAS* (<1%), *SHOC2* (<1%), *CBL* (<1%), e *RAF1* (5–10%) foram identificados como genes adicionais para SN ou distúrbios do tipo SN. Juntos, esses genes respondem por ~80% dos pacientes com SN diagnosticados clinicamente (CHEN *et al.*, 2014).

A SN é classificada em subtipos de acordo com o gene que possui a mutação, sendo o responsável pela etiologia da SN. De acordo com Ballesta e Navarro (2010), a SN possui uma enorme variação genética e a grande maioria dos casos estão relacionados com mutações do tipo *missense* no gene *PTPN11*, caracterizando a síndrome de Noonan 1. Essas mutações geram uma hiperativação da proteína tirosina fosfatase citoplasmática (SHP2), que faz parte da via de sinalização intracelular RASMAPK, permitindo auxiliar no controle do crescimento, diferenciação, migração e apoptose celular (BALLESTA; NAVARRO, 2010).

Um estudo realizado por Ribeiro (2011) em pacientes com suspeita de SN, mostra que a grande maioria das mutações identificadas no *PTPN11* alteraram os resíduos de aminoácidos localizados dentro ou ao redor das superfícies de interação dos domínios N-SH2 e PTP, mas os defeitos também afetaram os resíduos no domínio C-SH, assim como no peptídeo que liga os domínios N-SH2 e C-SH2. Ao realizar uma avaliação fenotípica nesses indivíduos se observou que os pacientes com essa mutação possuíam uma maior prevalência de estenose pulmonar, em contrapartida indivíduos ausentes dessa mutação tiveram um índice menor de cardiopatia hipertrófica (RIBEIRO, 2011)

A síndrome de Noonan 2 (OMIM#605275) é o único subtipo encontrado atualmente com herança autossômica recessiva. Os primeiros autores a descreverem a SN 2, foram Johnston *et al.* (2018) em um estudo que foi relatado 23 pacientes com herança autossômica recessiva, cujo gene afetado nesses indivíduos foi o *LZTR1* com diferentes tipos de mutações. Posteriormente, Umeki *et al.* (2019) também descreveram um paciente com as mesmas características e puderam observar que os indivíduos afetados com SN 2 possuem uma maior frequência de cardiopatias, inclusive cardiomiopatia hipertrófica.

A síndrome de Noonan 3 (OMIM#609942) está relacionada à mutações no gene *KRAS* e possui uma frequência de 2 a 4% em indivíduos sem mutações no gene *PTPN11* (RIBEIRO,

2011), contudo, ela também está relacionada à outras patologias, como a Síndrome Córdio-fácio-cutânea (CFC) (NIIHORI *et al.*, 2006). Em um estudo feito por Ribeiro (2011), todas as mutações no *KRAS* foram *de novo*, com a atividade tirosina-quinase menor do que a observada nas mutações somáticas.

A síndrome de Noonan 4 (OMIM#610733) é dada pela mutação no gene *SOS1*, sendo responsável por 17 a 28% dos casos de SN sem mutações no *PTPN11* (RIBEIRO, 2011), sendo o segundo principal gene para essa síndrome. Investigações a cerca desse gene mostram que quando ele está associado à SN, as mutações são até o momento, do tipo *missense* e estão postas nos domínios DH-PH e REM, contribuindo para o ganho de função desta proteína e aumentando a ativação da sinalização da via RAS/MAPK e da atividade RAS-GTP (RIBEIRO, 2011).

A síndrome de Noonan 5 (OMIM#611553) está relacionada ao gene *RAF1*. Mutações neste gene são responsáveis por cerca de 3 a 17% dos casos SN, sem relação com o *PTPN11*, além de estarem fortemente ligadas à cardiomiopatia hipertrófica, característica recorrente em pacientes com SN (BOUCHIKHI *et al.*, 2016).

A síndrome de Noonan 6 (OMIM#613224) é extremamente rara, estando presente em apenas 1% dos indivíduos com SN e sendo provocada por mutações heterozigóticas no gene *NRAS* (BOUCHIKHI *et al.*, 2016).

A síndrome de Noonan 7 (OMIM#613706) possui como etiologia, mutações no gene *BRAF*, responsável por menos de 1% dos casos de SN (CHINTON *et al.*, 2019). Já, a síndrome de Noonan 8 foi relatada pela primeira vez em um estudo realizado por Aoki *et al.* (2013), em que identificaram uma mutação no gene *RIT1* em pacientes com SN sem mutações no *PTPN11*. Indivíduos com SN 8 (OMIM#615355) apresentam uma incidência muito maior de cardiopatias em relação à outras mutações, entre elas cardiomiopatia hipertrófica com frequência de 71% e estenose pulmonar valvar com 65% (BOUCHIKHI *et al.*, 2016).

A síndrome de Noonan 9 (OMIM#616559) foi descrita por Yamamoto *et al.* (2015), tendo o gene *SOS2* como responsável, além de que mutações nesse gene estão associadas à defeitos ectodérmicos.

A síndrome de Noonan 10 (OMIM#616564) está relacionada à uma mutação de herança autossômica dominante no gene *LZTR1*, com uma prevalência de 8%, gene este que está

associado à um tipo de neurofibromatose (BOUCHIKHI *et al.*, 2016), diferentemente da SN 2 que possui herança autossômica recessiva.

A síndrome de Noonan 11(OMIM#618499) possui etiologia associada à mutações *missense* heterozigótica no gene *MRAS*, relacionada à cardiomiopatia hipertrófica, contudo ela possui uma recorrência bastante baixa (MOTTA *et al.*, 2020).

A síndrome de Noonan 12 (OMIM#618624) foi descrita por Niihori *et al.* (2006) após realizarem um estudo em pacientes com suspeita de SN e sem RASopatia conhecidas e foram identificadas mutações no gene *RRAS2*, permitindo associá-la à SN.

A síndrome de Noonan 13 (OMIM#619087) é associada ao gene *MAPK1* e foi identificada por Motta *et al.* (2020) ao investigarem crianças com suspeita de SN e sem RASopatias, encontrando, portanto, mutações *missense de novo*.

#### **1.1.4 Diagnóstico**

O diagnóstico da síndrome de Noonan é feito especialmente por meio de uma hipótese clínica, tendo em vista que a SN é uma patologia extremamente heterogênea, sendo assim um conjunto de anomalias dará origem à suspeita da síndrome de Noonan. Contudo, nessa síndrome, não há um sinal patognomônico (BERTOLA, 2006). Com isso, Burgt *et al.* (1994) estabeleceram critérios capazes de favorecer e auxiliar no diagnóstico clínico da SN. Portanto, através desses critérios o indivíduo terá o diagnóstico clínico de SN se: apresentar o critério maior fâcies típico juntamente com mais um critério maior ou dois menores. Se a característica fâcies for menor sugestivo ela precisará estar associada à mais dois critérios maiores ou três menores (Quadro 1).

**Quadro 1-** Critérios clínicos para o diagnóstico da Síndrome de Noonan.

<b>Características</b>	<b>A=Maior</b>	<b>B=Menor</b>
Fácies	Típico	Sugestivo
Coração	Estenose pulmonar valvar e/ou eletrocardiograma típico	Outro defeito cardíaco
Estatura	<3° percentil	<10° percentil
Tórax	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax largo
História familiar	Parente de 1° grau com diagnóstico definitivo de SN	Parente de 1° grau com diagnóstico sugestivo de SN
Outros	Presença de: deficiência intelectual + criptorquidia + displasia linfática	Presença de: deficiência intelectual ou criptorquidia ou displasia linfática

**Fonte:** Burgt *et al.*, 1994.

Quando há suspeita clínica de SN, existe também a possibilidade de diagnóstico molecular, para confirmação. Em geral, pacientes com SN não apresentam alterações no cariótipo, ou seja, o número e a estrutura de seus cromossomos estarão sem alterações numéricas e estruturais visíveis por microscopia (VERDEZOTO; RUGEL; GUZMÁN, 2012).

Recentemente, a utilização das tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS do inglês, *Next Generation Sequencing*) têm sido muito importante para associar diversas síndromes genéticas, como por exemplo a SN, á diferentes genes , ex:*PPP1CB*, *RIT1*, *LZTR1*, *SOS2* e as RASopatias (MORAIS, 2019).

A mutação mais recorrente em indivíduos com SN é no gene *PTPN11*, correspondendo a mais da metade dos casos, com isso, se identificada alguma alteração nesse gene pelo NGS o diagnóstico é confirmado, contudo se houver ausência dessa mutação não elimina a possibilidade da SN, devido à sua heterogeneidade genética e clínica (BERTOLA, 2006).

No estudo realizado por Baldassarre *et al.* (2014) em 15 pacientes com diagnóstico de SN, foram encontradas 37 variações no número de cópias (CNVs), que estavam ligadas à SN e que foram relacionadas às anomalias no Sistema Nervoso Central (SNC). Contudo, é raro encontrar CNVs que estejam vinculadas à genes da via de sinalização RAS/MAPK, havendo registros de duplicações do segmento cromossômico 12q24.13, especialmente no gene *PTPN11*, em pacientes com fenótipo da SN (MORAIS, 2019).

A partir disso, ao estabelecer características fenotípicas por meio da avaliação clínica, juntamente com o uso da técnica de NGS, visando genes alvos para a síndrome, é possível concluir o diagnóstico dos indivíduos de forma satisfatória, permitindo que haja um tratamento mais eficaz das patologias, atenuando assim as limitações de cada paciente.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Relatar o caso clínico de um paciente indicação clínica de deficiência intelectual que recebeu o diagnóstico genômico de Síndrome de Noonan 1 após realização do sequenciamento total do exoma com análise por painel de genes para deficiência intelectual .

### **2.2 Objetivos específicos:**

- Identificar e classificar o tipo de mutação de acordo com os consensus internacionais;
- Estabelecer uma relação entre o genótipo e fenótipo do paciente;
- Apresentar a importância do uso do sequenciamento de exoma para o diagnóstico da SN.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Seleção do caso**

Este trabalho consiste em um caso, cujo paciente foi encaminhado ao Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás (NPR/PUCGO) e ao Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular (LaGene)/LACEN/SES/GO. O estudo também contou com a colaboração do Laboratório *Genome Diagnostics Nijmegen, Department of Human Genetics*, da Universidade de Radboud na Holanda.

O paciente do estudo é do sexo masculino, com indicação clínica de deficiência intelectual, encaminhado por médicos assistentes da rede pública de saúde de Goiás. Depois de esclarecimentos sobre o estudo, o paciente e seus pais foram convidados a participar do estudo, após a concordância os pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética da PUC Goiás.

#### **3.2 Aspectos éticos e legais**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da PUC Goiás, de acordo com os termos da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, sob o número do CAAE: 041149170.00.00000.0037 e número do parecer: 3.205.591.

#### **3.3 Coleta e processamento das amostras**

Após a assinatura do TCLE, foi obtido 10 ml de sangue periférico do paciente para realização da Análise Cromossômica por Microarranjo (CMA, do inglês *chromosome microarray analysis*) e sequenciamento total do exoma (WES, do inglês *whole exome sequencing*) e 5 ml dos seus pais para realização do CMA e do WES. As amostras foram processadas para extração de DNA e posteriormente foi realizada as técnicas de CMA e WES.

Para a realização do Sequenciamento de Exoma, o DNA do paciente e dos pais foi encaminhado para o Laboratório *Genome Diagnostics Nijmegen, Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center* na Holanda, seguindo todas as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS).

#### **3.4 Cariótipo por bandeamento GTG**

O teste citogenético foi realizado em um laboratório privado e o resultado foi apresentado pelos pais do paciente após a assinatura do TCLE.



### 3.5 Extração e quantificação das amostras

Para a extração do DNA, foi utilizado o Kit de extração de DNA *IllustraBloodGenomicPrep® Mini Kit* (GE Healthcare, EUA) e o mesmo foi quantificado no espectrofotômetro NanoVue Plus (Biochrom, Harvard Bioscience, TM Inc. EUA). Ambos os procedimentos foram realizados de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante.

### 3.6 Descrição do método CMA e análise dos dados

O CMA, do paciente e de seus pais, foi conduzido utilizando o *GeneChip® CytoScan HD™* (Thermo Fisher Scientific, EUA), uma matriz de genotipagem do CMA que oferece um alto poder de robustez e cobertura para investigação de variações estruturais no genoma. As análises foram feitas no software Chromosome Analysis Suite 3.0 (Chas®), em que foi utilizado um filtro com 50 marcadores para ganho e um filtro com 25 marcadores para perda, ambos com tamanho  $\geq 100$  kb. Todas as CNVs foram classificadas de acordo com os consensos e diretrizes internacionais (MILLER *et al.*, 2010; KEARNEY *et al.*, 2011; BATTAGLIA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2019).

### 3.7 Sequenciamento total do exoma com análise por painel de genes

O Sequenciamento total de Exoma foi realizado após não identificar nenhuma alteração cromossômica estrutural e/ou numérica no cariótipo e quando realizado a técnica de CMA também não foi encontrada nenhuma CNV patogênica. Para o WES foi utilizado um painel de genes alvos para deficiência intelectual (versão do painel genético DG-2.16), contendo 1.252 genes já associados ao fenótipo da deficiência intelectual.

Para a preparação da amostra de DNA genômico e enriquecimento do exoma, foi usado o kit comercial *Agilent Sure SelectXT Human All Exon 50Mb* (Agilent Technologies, USA) e o sequenciamento do exoma foi realizado na plataforma HiSeq 2500 System (Illumina, EUA), fornecendo uma cobertura de 20x de >94% das bases direcionadas. Todas as etapas para o WES foram executadas pelo Laboratório *Genome Diagnostics Nijmegen*.

#### 3.7.1 Interpretação dos resultados do sequenciamento

Para a análise dos resultados, a classificação das variantes genéticas foi baseada em uma diretriz entre as associações profissionais holandesa e inglesa, *Association of Clinical Genetic Laboratory Diagnostics (VKGL)* e *Association for Clinical Genetic Science (ACGS)*. Sendo classificadas assim:

1. Classe 1: a variante é visivelmente não patogênica não apresentando, portanto um risco maior da doença.
2. Classe 2: a variante provavelmente não é patogênica, logo provavelmente não aumenta o risco da doença.
3. Classe 3: variante de significado clínico incerto (VUS/VOUS), por isso não se sabe se ela provoca a doença.
4. Classe 4: a variante possivelmente é patogênica, com isso provavelmente há um risco maior da doença.
5. Classe 5: a variante é visivelmente patogênica, conseqüentemente há um risco maior da doença.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O paciente deste estudo foi encaminhado ao NPR com indicação de Retardo do Desenvolvimento Neuropsicomotor (RDNPM), Comunicação Interatrial (CIA), Comunicação interventricular (CIV), Persistência do Canal Arterial (PCA) e Estenose pulmonar.

Ao nascer o paciente do sexo masculino, apresentou peso de 3,500 Kg, altura de 49 cm, perímetro cefálico de 35 cm e perímetro torácico de 34 cm. Nasceu de um parto normal, com 38 semanas e Apgar 8/10. Foi observado criptorquidia bilateral corrigida posteriormente com procedimento cirúrgico. Apresentava também estenose pulmonar, CIA, CIV e PCA. O paciente foi submetido a uma cirurgia para corrigir a malformação cardíaca. Aos 15 anos apresentou peso de 25,5 Kg, altura de 1,31 m e perímetro cefálico de 52 cm. O exame físico revelou pescoço curto e alado, *pectus excavatum* e mamilos bem espaçados. Foram observados dismorfismos craniofaciais incluindo baixa implantação auricular, ptose, pregas epicântica, hipertelorismo, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, *philtrum* aumentado, palato arqueado alto, má oclusão dentária e micrognatismo. Alterações oculares como miopia e astigmatismo, além de atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) foram observadas.

O teste de cariótipo por bandeamento GTG que permite a identificação de alterações numéricas e/ou estruturais de 5 a 10 Mb, foi realizado e o resultado foi de um cariograma sem alterações visíveis, sendo o resultado 46,XY.

Após a realização do cariótipo, o paciente foi encaminhado para a realização do teste de CMA, que possui uma resolução  $\geq 100$  Kb permitindo a identificação de CNVs. Após a análise não foram identificadas CNVs patogênicas..

Sendo assim, o paciente foi encaminhado para o sequenciamento total de exoma, no qual foi realizado em trio (pai, mãe e filho) e foi identificado uma variante patogênica, heterozigótica, de origem *de novo* no gene *PTPN11*(Chr12(GRCh37):g.112915455T>C; NM\_002834.4; c.854T>C; p.(Phe285Ser));. Essa variante foi classificada como mutação do tipo *missense* e de herança autossômica dominante (AD). A mutação identificada foi pontual, do tipo substituição de base T>C, que resulta na mudança do códon e por consequência na troca do aminoácido Fenilalanina por Serina.

O gene *PTPN11* (*protein tyrosine phosphatase non-receptor 11*) localizado no 12q24.13, está associado a síndrome de Noonan 1, sendo responsável por cerca de 50% dos casos positivos para SN, portanto, é o principal gene descrito nessa síndrome (PADOVANI, 2011).

O estudo feito por Ferreira *et al.* (2007), mostraram que algumas características típicas da SN eram mais frequentes em pacientes com mutações no gene *PTPN11* do que em pacientes com mutações em outros genes. Entre as principais características clínicas, a estenose pulmonar estava presente em 38% dos pacientes com mutação no gene *PTPN11* e nos pacientes sem a mutação, apenas 6% possuíam essa característica. Anomalias craniofaciais estavam presentes em 75% dos indivíduos com a mutação e em 47% sem a mutação. Características estas que também estão presentes no paciente deste estudo.

Roberts *et al.* (2013) ao investigarem características presentes em indivíduos com SN 1, observaram que a baixa estatura (93%) e a criptorquidia (94% no sexo masculino) foram as alterações clínicas identificadas com maior frequência nesses pacientes. O paciente desse estudo, apesar de ter nascido com uma estatura ideal, foi observado que ao longo do processo de crescimento houve uma estagnação em sua altura, conferindo à ele a característica de baixa estatura. Além disso, ele também nasceu com criptorquidia, características clínicas que condizem com a literatura científica.

Foi relatado por Ballesta e Navarro (2010) que as características clínicas mais recorrentes em pacientes com SN 1 são diátese hemorrágica, alterações torácicas, podendo haver também um risco maior de desenvolvimento de leucemia mielomonocítica juvenil, porém no paciente deste estudo foi encontrado apenas uma alteração torácica, sendo o *pectus excavatum*. Outras anomalias comportamentais, neurológicas e cognitivas que não são diretamente ligadas à SN com mutações no gene *PTPN11*, como deficiência intelectual, TDAH e atraso no desenvolvimento também foram identificadas no paciente deste estudo.

O gene *PTPN11*, que está mutado no paciente, codifica a proteína citoplasmática tirosina fosfatase SHP-2 (Src Homology region 2-domain Phosphatase 2) do tipo não receptor (MALAQUIAS; JORGE, 2021), a qual vem demonstrando estar envolvida em diversos processos de desenvolvimento, como diferenciação de células hematopoiéticas, valvulogênese semilunar cardíaca, padrões mesodérmicos e desenvolvimento de membros, além de possuir uma grande expressividade em diversos tecidos (BOUCHIKHI *et al.*, 2016).

A SHP-2 apresenta dois domínios SH2 na porção amino-terminal: N-SH2 e C-SH2, que permitem o reconhecimento e a ligação da proteína à sítios de tirosina fosforilado de receptores ou de proteínas adaptadoras que fazem parte da cascata de sinalização de receptores tipo tirosina-quinase ou de citoquinas, e um domínio PTP na porção carboxi-terminal, permitindo que a SHP-2 exerça sua capacidade de desfosforilar sítios de tirosina fosforilada (FERREIRA *et al.*, 2007; RIBEIRO, 2011). A SHP-2, quando está em forma inativa possui sua atividade

catalítica bloqueada pela interação entre os domínios N-SH2 e PTP, quando ela se liga à tirosina fosforilada por meio dos domínios SH2 verifica-se uma mudança em sua estrutura, desfazendo a interação entre os domínios, provocando um aumento em sua atividade tirosina fosfatase (FERREIRA *et al.*, 2007).

A síndrome de Noonan 1, apresentada neste relato de caso, provém de uma mutação *missense* de ganho de função no *PTPN11*. Mutações *missense* que são frequentemente encontradas em pacientes com SN 1, são localizadas dentro e ao redor das porções de interação dos domínios N-SH2 e PTP que estão envolvidos na troca da proteína entre suas conformações inativas e ativas. Essas mutações acabam por aumentar a atividade catalítica da SHP-2 por diminuir ou até mesmo eliminar a interação entre os domínios a qual mantém a proteína inativa (ROBERTS *et al.*, 2013).

A SHP-2 está envolvida com a via de sinalização RAS/MAPK, que é uma via de sinalização intracelular que transmite sinal de ligantes extracelular, como alguns fatores de crescimento, citocinas e hormônios que estimulam a proliferação e diferenciação celular, além da sobrevivência e do metabolismo celular, justificando assim algumas anomalias características da síndrome de Noonan 1. As proteínas Ras funcionam com um interruptor molecular que estimula a ativação sequencial da cascata das MAPK (RAF-MEK-ERK) por meio de uma série de eventos de fosforilação, para que ocorra a transdução do sinal intracelular, e a desfosforilação realizada pela SHP-2 interrompe esse sinal. Com isso, as mutações *missense* no gene *PTPN11* que provocam o aumento da atividade tirosina fosfatase da SHP-2, podem também estar associadas ao aumento do fluxo do sinal por meio da via Ras, a qual está diretamente ligada à leucemia mielomonocítica juvenil (CARCAVILLA *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2007; ROBERTS *et al.*, 2013). Apesar do paciente desse estudo, possuir a mutação *missense* no *PTPN11*, ele não possui a leucemia mielomonocítica juvenil, que também está ligada à essa mutação, no entanto, esta informação é importante para que os médicos assistentes do paciente fiquem atentos à exames de rotina que investiguem este tipo de neoplasia hematológica.

O sequenciamento total do exoma ( WES – do inglês, *Whole Exome Sequencing*) é uma técnica extremamente importante para o diagnóstico de diversas síndromes, entre elas a SN 1 descrita nesse relato, porém de forma geral somente o cariótipo e o CMA são utilizados com teste de primeira escolha, principalmente quando há indicação de algum atraso global do desenvolvimento, como a deficiência intelectual que também está presente no paciente deste relato. Contudo, quando há substituições de base em genes específicos, como há na SN 1, esses

primeiros testes não conseguem identificar e assim é necessário metodologias mais sensíveis, como o WES (VICKERS; GIBSON, 2019; HOCHSTENBACH *et al.*, 2009).

Snoeijen-Schouwenaars *et al.* (2019) realizaram um estudo em que o WES possibilitou o diagnóstico genômico de 40% em pacientes que possuíam indicação clínica de deficiência intelectual. Estudos recentes têm demonstrado uma eficiência de 30 a 70% no diagnóstico de síndromes genéticas raras utilizando o WES. O sequenciamento total do exoma é muito significativo pois em um único experimento é possível obter informações de quase toda região codificadora, que é um local onde possui a grande maioria das mutações que causam doenças, inclusive do gene *PTPN11* relacionado à SN 1 apontada nesse trabalho, além de sequenciar uma quantidade muito menor de material que o genoma completo possibilitando um custo menor, uma complexidade menor para análise e por conseguinte menos dados são gerados. (CARNEIRO, 2016).

O diagnóstico da síndrome de Noonan 1 na grande maioria dos casos é clínico, devido a sua heterogeneidade fenotípica citada anteriormente. Contudo obter o diagnóstico molecular é fundamental para confirmar a suspeita clínica, pois o diagnóstico molecular pode levar a um melhor direcionamento do manejo clínico dos pacientes, e assim podendo ser realizada uma vigilância para patologias que são relacionadas a SN 1, além de reduzir a carga sobre os pacientes e familiares na busca por respostas.

Adicionalmente, o diagnóstico molecular contribui para um aconselhamento genético mais adequado, sendo possível oferecer ao paciente e à família maiores esclarecimentos sobre a síndrome diagnosticada, além de fornecer informações sobre risco de recorrência e redes de apoio associadas à Síndrome de Noonan.

## 5 CONCLUSÃO

Ao descrever o caso do paciente com indicação clínica de deficiência intelectual, após o método de sequenciamento completo de exoma por painel de genes para deficiência intelectual e obter o diagnóstico genômico de síndrome de Noonan 1, é possível concluir que:

- Após a realização do sequenciamento total do exoma foi possível identificar uma mutação heterozigótica, do tipo *missense*, de origem *de novo*, com padrão de herança autossômico dominante no gene *PTPN11*. Essa variante é diretamente relacionada a síndrome de Noonan 1 e é considerada patogênica.
- Mutações no gene *PTPN11* estão ligadas à diversas características fenotípicas da SN 1, como baixa estatura, criptorquidismo, anomalias craniofaciais e cardiopatias congênitas, isso porque ele codifica a proteína tirosina fosfatase que está diretamente ligada à processos de desenvolvimento.
- O uso do sequenciamento total do exoma foi de extrema importância, pois mesmo após utilizar os testes de cariótipo e CMA, só foi possível identificar a variante após tal método e assim estabelecer o diagnóstico. O diagnóstico genômico é essencial pois permite que a conduta médica seja mais direcionada à síndrome identificada, e assim proporcionar ao paciente e à família uma qualidade de vida melhor.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLANSON, J. E. Noonan syndrome. In: **American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company, v.145, n. 3, p. 274-279, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30138>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.c.30138>. Acesso em: 20 ago. 2021.
- ALLANSON, J. E. Noonan syndrome. **Journal of medical genetics**, Scottsdale, v. 24.1, p. 9-13, 1987. DOI: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fjmg.24.1.9>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1049850/>. Acesso em: 20 ago. 2021.
- ALLEN, M. J.; SHARMA S. Noonan Syndrome. **StatPearls**, Island, 2018. Disponível em: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk532269>. Acesso em: 23 ago. 2021.
- AOKI, Y. *et al.* Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. **The American journal of human genetics** v. 93,1 p. 173-180, 2013.
- BALDASSARRE, G. *et al.* Central nervous system developmental disorder in Noonan syndrome: a genomic approach. **European Human Genetics Conference**, 2014.
- BALLESTA, M. M. J.; NAVARRO, E. G. Síndrome de Noonan. **Protoc diagn ter pediatr**, Murcia, v. 1, p. 156-63, 2010.
- BATTAGLIA, A. *et al.* Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intelectual disability, autismo spectrum disorders and dysmorphic features. **European Journal Pediatric Neurology**, v. 17, n. 6, p. 589-99, 2013.
- BERTOLA, D. R. **Estudo do gene PTPN11 nos pacientes afetados pela síndrome de Noonan**. Tese (Doutorado em pediatria) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- BHAMBHANI, V.; MUENKE, M. Noonan syndrome. **American Family Physician**, v. 89, n. 1, p. 37-43, 2014.
- BOUCHIKHI, I. E. *et al.* Noonan syndrome-causing genes: Molecular update and an assessment of the mutation rate. **International journal of pediatrics & adolescent medicine**, v. 3, n. 4, p. 133-142, 2016.
- BURCH, M. *et al.* Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 22, n. 4, p. 1189-1192, 1993.
- BURGT, I.V.D. *et al.* Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. **The American journal of medical genetics**, v. 53, n. 2, p. 187-191, 1994.
- CARCAVILLA, A. *et al.* Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. **Anales de Pediatría**. Elsevier Doyma, v .93, n.1, p. 61.e1-61.e14, 2020.



CARNEIRO, T. N. R.. **Identificação da etiologia da deficiência intelectual esporádica por sequenciamento de exoma de afetados e seus pais.** Dissertação (Mestrado em genética) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

CHEN, P. *et al.* Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 31, p. 11473-11478, 2014

CHINTON, J. *et al.* Clinical and molecular characterization of children with Noonan syndrome and other RASopathies in Argentina. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 117, n. 5, p. 330-337, 2019.

FERREIRA, L. V. *et al.* Variabilidade do fenótipo de pacientes com síndrome de Noonan com e sem mutações no gene PTPN11. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 450-456, 2007.

FORD, C. E. *et al.* **A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome).** In: FORD, L. Landmarks in medical genetics: classic papers with commentaries. England: Lancet, 1959. p. 711-713.

HOCHSTENBACH, R. *et al.* Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands. **European journal of medical genetics**, v. 52, n. 4, p. 161-169, 2009.

JOHNSTON, J. J. *et al.* Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. **Genetics in Medicine**, v. 20, n. 10, p. 1175-1185, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.249>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/gim2017249>. Acesso em: 01 out. 2021.

KEARNEY, H. *et al.* American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. **Genetics in Medicine**, v. 13, n. 17, p. 680, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182217a3a>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/gim92011110#citeas>. Acesso em: 13 set. 2021.

MALAQUIAS, A. C.; JORGE, A. A. L.. Síndrome de noonan e tratamento com hormônio de crescimento recombinante humano. **Departamento científico de endocrinologia da spsp**, São Paulo, 2021.

MARCINOWSKI, F. Oskar Kobyliński (1856–1926) and the first description of Noonan syndrome in the medical literature. **Journal of medical biography**, v. 28, n. 4, p. 202-207, 2020.

MARCUS, K. A. *et al.* Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 21, n. 11, p. 1079-1084, 2008.

MEŠTROVIĆ, T. Causas da síndrome de Noonan. **News Medical**, 2021. Disponível em: <[https://www.news-medical.net/health/Noonan-Syndrome-Causes-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Noonan-Syndrome-Causes-(Portuguese).aspx)>. Acesso em: 15 de out de 2021.

MILLER, D. T. *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. **The American Journal of Human Genetics**, v. 86, n. 5, p. 749–764, 2010.

MORAES, M. B. **Estudo clínico e molecular de pacientes com síndrome de Noonan e síndromes relacionadas à síndrome de Noonan pelo sequenciamento de nova geração.** Tese (Doutorado em pediatria). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

MOTTA, M. *et al.* Enhanced MAPK1 Function Causes a Neurodevelopmental Disorder within the RASopathy Clinical Spectrum. **The American journal of human Genetics**, v. 107, n. 3, p. 499-513, 2020.

NIHORI, T. *et al.* Mutações germinativas KRAS e BRAF na síndrome cardio-facio-cutânea. **Nature Genet**, v. 38, n. 3, p. 294-296, 2006.

NOONAN J. A. Hypertelorism With Turner Phenotype: A New Syndrome With Associated Congenital Heart Disease. **The American Journal Disorders Children**, v. 116, n. 4, p. 373–380, 1968.

NOONAN, J. A.; RAAIJMAKERS, Renske; HALL, Bryan. Adult height in Noonan syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 123, n. 1, p. 68-71, 2003.

PADOVANI, C. R. **Perfil cognitivo de pessoas portadoras da síndrome de Noonan com mutação do gene *PTPN11*.** Dissertação (Mestrado em psicologia clínica) Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

PIERPONT, E. I. *et al.* The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. **ASHAWIRE**, v. 53, v. 4, p. 917-932, 2010.

RIBEIRO, A. C. M. M. **Avaliação do padrão de crescimento na síndrome de Noonan em pacientes com mutações identificadas nos genes *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1* e *KRAS*.** Tese (Doutorado em endocrinologia). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

ROBERTS, A.E. *et al.* Noonan syndrome. **The Lancet**, v. 381, n. 9863, p. 333-342, 2013.

ROMANO, A. A. *et al.* Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. **Pediatrics**, v. 126, n. 4, p. 746-759, 2010.

SHARLAND, M. *et al.* Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. **The Lancet**, v. 339, n. 8784, p. 19-21, 1992.

SHAW, A. C *et al.* The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. **Archives of disease in childhood**, v. 92, n. 2, p. 128-132, 2007.

SILVA, J. *et al.* Genes, crianças e pediatras: Síndrome de Noonan. **Nascer e Crescer**, v. 17, n. 1, p. 49-50, 2008.

SILVA, M. *et al.* European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. **European Journal of Human Genetics**, v. 27, p. 1 – 16, 2019.

SNOEIJEN-SCHOUWENAARS, F. M. *et al.* Diagnostic exome sequencing in 100 consecutive patients with both epilepsy and intellectual disability. **Epilepsia Journal**, v. 60, n. 1, p. 155-164, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.14618>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.14618>. Acesso em: 01 nov. 2021.

TARTAGLIA, M. *et al.* PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. **The American Journal of Human Genetics**, v. 70, n. 6, p. 1555-1563, 2002.

UMEKI, Ikumi, *et al.* Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. **Human genetics**, v. 138, n. 1, p. 21-35, 2019.

VERDEZOTO, G.; RUGEL, R.; GUZMÁN, A. A. Relato de caso clínico: síndrome de Noonan. **Medicine**, v. 17, n. 3, p. 209-214, 2012.

VICKERS, R. R.; GIBSON, J. S. A review of the genomic analysis of children presenting with developmental delay/intellectual disability and associated dysmorphic features. **Cureus**, v. 11, n. 1, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.7759%2Fcureus.3873>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420327/>. Acesso em: 29 out. 2021.

YAMAMOTO, G. L. *et al.* Rare variants in *SOS2* and *LZTR1* are associated with Noonan syndrome. **Journal of Medical Genetics**, v. 52, n. 6, p.413-421, 2015.

YART, A.; EDOUARD, T. Noonan syndrome: an update on growth and development. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 25, n. 1, p. 67-73, 2018.

## APÊNDICE A



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
 PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO  
 Av. Universitária, 1069 | Setor Universitário  
 Caixa Postal 86 | CEP 74605-010  
 Goiânia | Goiás | Brasil  
 Fone: (62) 3946 1020 ou 1021 | 0  
 www.pucgoias.edu.br | prograd@pucgoias.edu.br

## RESOLUÇÃO n°038/2020 – CEPE

ANEXO I  
 APÊNDICE ao TCC

## Termo de autorização de publicação de produção acadêmica

O(A) estudante Luciana Alves Diamantino do  
 Curso de Ciências Biológicas licenciatura, matrícula 20181005100064,  
 telefone: (62) 986003781 e-mail lucanadiamantino@hotmail.com na qualidade de titular dos  
 direitos autorais, em consonância com a Lei n° 9.610/98 (Lei dos Direitos do autor), autoriza a  
 Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) a disponibilizar o Trabalho de  
 Conclusão de Curso intitulado  
Síndrome de Alagado: um relato de caso  
 gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos,  
 conforme permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no  
 formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG, AIFF,  
 SND); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de leitura e/ou  
 impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada nos cursos de  
 graduação da PUC Goiás.

Goiânia, 04 de novembro de 2021.

Assinatura do autor: Luciana Alves Diamantino

Nome completo do autor: Luciana Alves Diamantino

Assinatura do professor-orientador: Rayza Bernardes Mironi

Nome completo do professor-orientador: Rayza Bernardes Mironi