

Genes, Crianças e Pediatras

João Silva¹, Cristina Godinho², Carla Moura³, Gabriela Soares¹, Margarida Reis-Lima¹

Criança do sexo masculino referenciada a Consulta de Genética aos 5 anos e 3 meses por suspeita clínica de síndrome polimalformativa. Tratava-se do primeiro filho de uma fratria de dois, a mãe era jovem e proveniente de um meio sócio-familiar desfavorecido. Foi referido que a mãe consumia álcool regularmente e que teria uma dismorfia facial idêntica à do filho. O pai era desconhecido. Não havia informação relativa a outros familiares.

A gestação decorreu “aparentemente” sem intercorrências, tendo nascido de parto eutócico, de uma gravidez de termo, com somatometria correspondente ao percentil 5 para peso (2760g) e estatura (46cm) e entre o percentil 50 e 75

de perímetro cefálico (36cm). O IA foi 3 e 7 respectivamente ao 1º e 5º minuto, estando registado no BSI que teve necessidade de “oxigénio por máscara”.

Foram diagnosticadas ao nascimento estenose valvular pulmonar e criptorquidia bilateral.

Foi detectada surdez neurosensorial profunda, aos 3 anos, corrigida com prótese; aos 4 anos foi corrigida a criptorquidia e aos 5 realizou cirurgia cardíaca para a estenose pulmonar.

À data da primeira observação em consulta de Genética (5 anos e 3 meses) a avaliação e os problemas apresentados pela criança eram os seguintes: peso (15Kg) e estatura (102cm) no percentil 5

com macrocefalia relativa (52cm, percentil 50-75); o desenvolvimento psicomotor era adequado e o exame neurológico normal; apresentava pele seca e eczema da face, sem manchas cutâneas; hematomas frequentes; e dismorfia facial caracterizada por cabelo muito encaracolado, áspero e quebradiço, pavilhões auriculares de implantação baixa, fendas palpebrais inclinadas para baixo, nariz de base alargada, boca grande e micrognatia ligeira.

Realizou cariótipo e estudo por FISH para a deleção 22q11.2 que foram normais.

Qual é o seu diagnóstico?



Figura 1– 5 anos e 3 meses. Dismorfia facial: de notar cabelo encaracolado, fendas palpebrais inclinadas para baixo, nariz de base alargada, boca grande.



Figura 2– Perfil. Implantação baixa dos pavilhões auriculares com rotação posterior.

¹ Unidade Consulta – Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães/INSA

² Serviço de Pediatria – Hospital Distrital de Oliveira de Azeméis

³ Serviço de Cardiologia Pediátrica – Hospital de São João

O diagnóstico deste doente é: Síndrome de Noonan (OMIM #163950). A suspeita de diagnóstico inicial foi posteriormente confirmada por estudo molecular do gene *PTPN11*.

Trata-se de uma doença genética autossómica dominante estando a sua prevalência referenciada entre 1 em 1000 e 1 em 2500 recém-nascidos. É caracterizada por baixa estatura, dismorfia facial característica e anomalia cardíaca congénita. O diagnóstico é clínico.

As características faciais alteram-se com a idade, no adulto pode ser muito difícil estabelecer o diagnóstico. Na infância a dismorfia facial é semelhante à descrita neste doente.

A anomalia cardíaca congénita mais comum é a estenose valvular pulmonar, presente em 50%-62% dos afectados. A cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva com septo assimétrico tem uma prevalência de 20%.

O peso e a estatura são habitualmente normais ao nascimento e o crescimento prepubertal é próximo do percentil 3. O início da puberdade faz-se com atraso médio de dois anos e não existe uma aceleração significativa do crescimento nesta fase.

Existe frequentemente deformação torácica com *pectus carinatum* superior e *excavatum* inferiormente.

No sexo masculino a criptorquidia é um sinal muito comum (77%).

Existe frequentemente uma tendência para o aparecimento de hematomas ou hemorragias, especialmente na infância devido a alterações dos factores da coagulação ou plaquetas.

Em cerca de 20% observam-se alterações dos vasos linfáticos que originam linfedema que pode ser generalizado ou periférico.

As lesões pigmentadas da pele são comuns assim como as alterações das sobrancelhas por *keratosis pilaris* e do cabelo que é muitas vezes grosso e encaracolado.

As anomalias da visão e audição são também frequentes. A otite média é a complicação mais comum, podendo complicar-se com surdez de transmissão. A surdez neurosensorial, que está presente no nosso doente, aparece menos frequentemente mas também está descrita. Dado desconhecermos os antecedentes familiares e dados precisos acerca da gestação não podemos excluir neste doente outras causas para o défice auditivo grave que apresenta.

O desenvolvimento motor é habitualmente ligeiramente atrasado, em parte devido a hipotonia muscular. O atraso mental está presente em 15% a 35% dos doentes sendo habitualmente leve.

O síndrome de Noonan pode ocorrer esporadicamente ou com um modo de hereditariedade autossómico dominante com predominância de transmissão materna. Em cerca de 50% dos doentes é encontrada uma mutação *missense* no gene *PTPN11*. Este gene codifica uma enzima envolvida numa grande variedade de cascatas de sinalização intracelular.

No doente descrito foi detectada a mutação c.923A>G (p.Asn308Ser) em heterozigotia confirmando o diagnóstico. Esta mutação é relativamente rara e, em algumas famílias, foi descrita como síndrome de Noonan associado a lesões múltiplas de células gigantes no osso. Este tipo de lesão não foi observado neste doente até à data.

O único irmão do nosso doente foi também observado em consulta e tem o mesmo diagnóstico clínico. Não

foi possível observar a mãe dos dois irmãos afectados, que nunca compareceu a consultas e não está localizada, estando as crianças entregues a uma instituição. Da informação recolhida é possível afirmar que será muito provavelmente também afectada, pois teve seguimento em cardiologia por estenose valvular pulmonar e apresenta dismorfia facial (sic).

Os principais diagnósticos diferenciais a considerar são: o síndrome de Turner, nas raparigas, e síndromes causados por genes da via de sinalização RAS/MAPK que inclui os síndromes Cardio-Facio-Cutâneo, Costello, LEOPARD e a Neurofibromatose tipo I.

Nascer e Crescer 2008; 17(1): 49-50

BIBLIOGRAFIA

1. Allanson JE. 2007. Noonan syndrome. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 145C:274-279.
2. Van Der Burgt I. Review: Noonan syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:4 (www.orpha.net)
3. Allanson JE (Updated 6 September 2007). Noonan Syndrome. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2006. (www.genetests.org)
4. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformations, 6th edn. Elsevier Saunders, 2006.
5. Firth HV, Hurst JA, Hall J (consulting editor). Oxford Desk Reference Clinical Genetics, Oxford University Press, 2005