



DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

DOCUMENTO CIENTÍFICO

DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE ENDOCRINOLOGIA DA SPSP

SÍNDROME DE NOONAN E TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

RECOMBINANTE HUMANO (rhGH)

Texto divulgado em 22/03/2021

Relatores*

Alexsandra Christianne Malaquias

Alexander Augusto de Lima Jorge

Departamento Científico de Endocrinologia da SPSP

Introdução

A síndrome de Noonan (SN) [OMIM 163950] foi descrita pela primeira vez em 1963 e é caracterizada por dismorfismos faciais, baixa estatura e cardiopatia congênita. A incidência estimada de indivíduos gravemente afetados está entre 1: 1.000 e 1: 2.500. A maioria dos casos é esporádica (mutação *de novo*), mas casos familiares com padrão de herança mendeliana autossômica dominante são descritos em, aproximadamente, 20% dos pacientes. A transmissão materna é mais frequente que a paterna, possivelmente refletindo a fertilidade masculina prejudicada devido à criptorquia.¹

O fenótipo da SN é variado e caracterizado por baixa estatura proporcional de início pós natal; anomalias cardíacas, principalmente a estenose pulmonar valvar e a miocardiopatia hipertrófica; dimorfismos faciais como face triangular, hipertelorismo ocular, fendas palpebrais oblíquas com inclinação para baixo, ptose palpebral, palato alto e má oclusão dentária, baixa implantação das orelhas com rotação incompleta; pescoço curto e/ou alado; deformidade torácica, especialmente *pectus carinatum* e/ou *pectus excavatum*; distúrbios de coagulação; e criptorquia nos pacientes do sexo masculino² (Figura 1). Os pacientes afetados também podem apresentar atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, retardo mental ou dificuldade de aprendizado. As características faciais atenuam-se com o avançar da idade, dificultando o reconhecimento da SN na idade adulta.²



DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Tabela 1 - Características clínicas

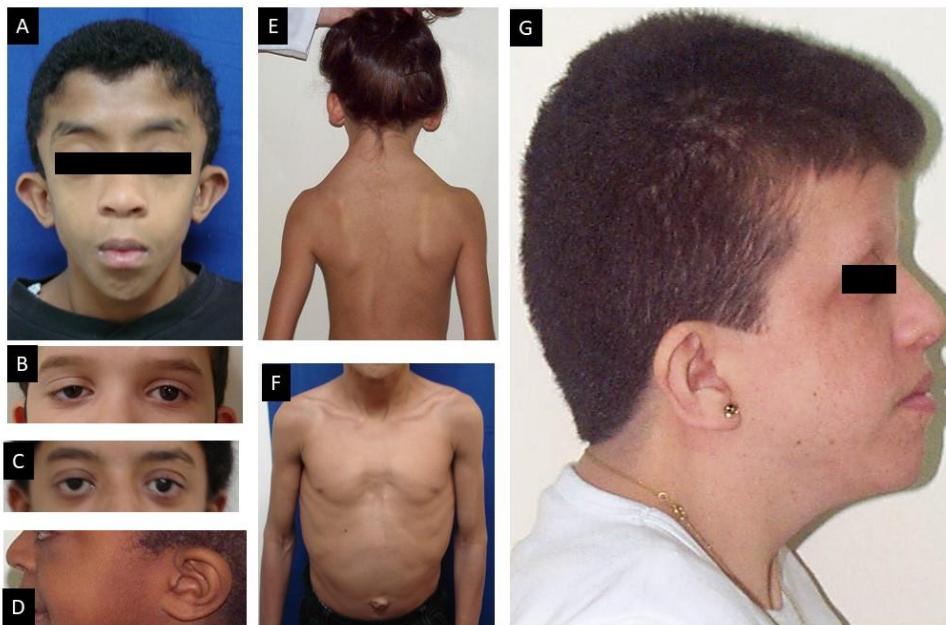
CARACTERÍSTICAS	A=MAIORES	B=MENORES	
1. FACIAIS	Típica	Sugestiva	
2. CARDÍACAS	Estenose valvar pulmonar Miocardiopatia hipertrófica e/ou ECG típico de SN	Outras	
3. ALTURA	< 3º percentil	< 10º percentil	
4. TORÁCICAS	Pectus carinatum e/ou excavatum	Alargado	
5. HISTÓRIA FAMILIAR	Parente de 1º grau com diagnóstico definitivo	Parente de 1º grau com diagnóstico sugestivo	
6. OUTROS:	Retardo mental Criotorquidíia Displasia linfática	Todos	Qualquer

Diagnóstico Definitivo:

Face típica + 1 critério maior ou 2 menores

Face sugestiva + 2 critérios maiores ou 3 menores

Fonte: Adaptado de Malaquias AC, et al.²

Figura 1 - Fenótipo da Síndrome de Noonan

A: Face triangular, micrognathia, baixa implantação de orelhas. B e C: Ptose palpebral, fenda palpebral oblíqua voltadas para baixo. D: Orelhas com implantação baixa, rotação incompleta e hélix espessada. E: Pescoço curto e alado. F: *Pectus carinatum* (superior) e *excavatum* (inferior). G: Face típica, vista lateral.

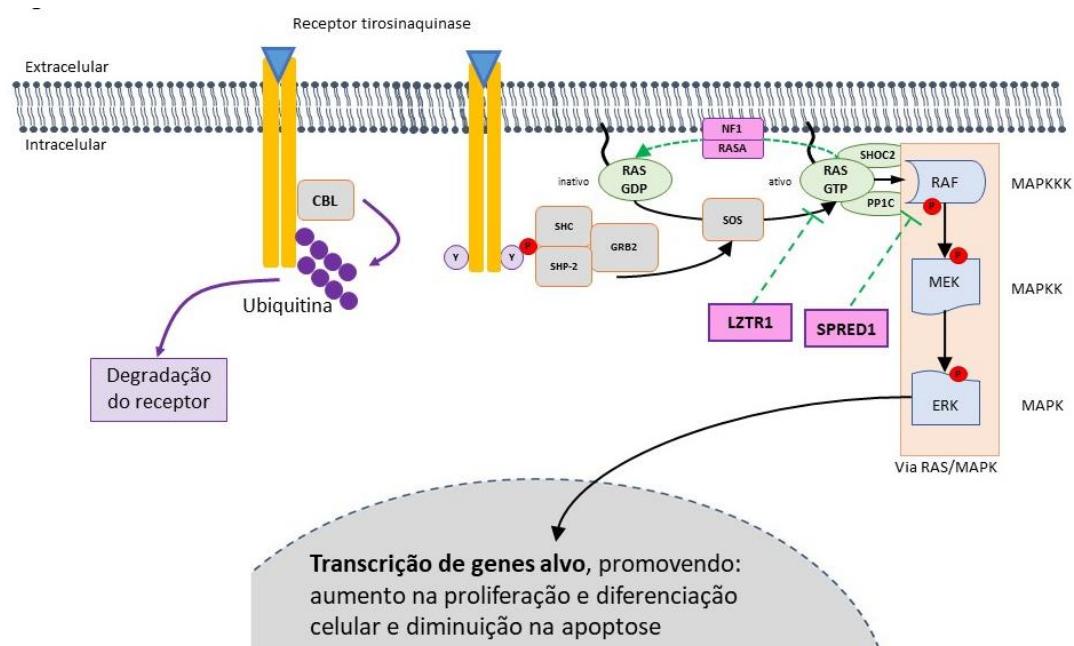
Fonte: Arquivo pessoal da autora.

O diagnóstico da SN é predominantemente clínico e baseado no sistema de pontuação proposto por Van de Burgt, em 1994.² As características relevantes analisadas nesse sistema de pontuação são: a face típica, altura, anomalias cardíacas, deformidades torácicas, histórico familiar, retardo mental, criotorquidia e displasia linfática (Tabela 1). Em alguns indivíduos com fenótipo atípico ou leve, o diagnóstico clínico não é possível, sendo que para estes pacientes, exames genético-moleculares passam a ter uma maior importância para estabelecer o diagnóstico definitivo.

Em 2001, foram identificadas variantes patogênicas do tipo *missense*, em heterozigose, no gene *PTPN11* (OMIM 176876) em pacientes com SN. O gene *PTPN11* codifica a proteína citoplasmática SHP-2, que regula positivamente o fluxo de sinal através da via de sinalização RAS/MAPK, envolvida no controle de diversas funções celulares, incluindo crescimento, diferenciação, migração e apoptose celular. Mutações no gene *PTPN11* estão presentes em quase 50% dos pacientes com SN.³

Além do *PTPN11*, outros genes que codificam proteínas presentes na via RAS/MAPK também podem ser afetados na SN (Figura 2) e em outras condições intimamente relacionadas, como a SN com múltiplas lentigines (anteriormente conhecida como síndrome Leopard; OMIM 151100), além de outras síndromes com o fenótipo sobreposto, como a síndrome de Costello (CS; OMIM 218040), síndrome cardiofaciocutânea (CFC; OMIM 115150), neurofibromatose tipo 1 (OMIM 162200) e síndrome de Legius (OMIM 611431). Esse conjunto de síndromes com fenótipo e causa molecular semelhantes foi recentemente designado de “RASopatias”.⁴ As mutações descritas nas RASopatias resultam na ativação constitutiva das proteínas afetadas promovendo o aumento da sinalização na via RAS/MAPK.³ Apesar da descoberta de mais de uma dúzia de genes causadores, o diagnóstico molecular da SN ainda permanece um desafio em 20 a 30% dos pacientes. Devido à grande heterogeneidade genética, é recomendado fazer a pesquisa molecular por sequenciamento utilizando painel de genes ou sequenciamento completo do exoma para confirmação do diagnóstico molecular da SN por meio da técnica de sequenciamento paralelo em larga escala.

Figura 2 - Via RAS/MAPK. Representação esquemática da ativação do Receptor Tirosina Quinase (RTK) e sinalização por meio da via RAS/MAPK



Fonte: Adaptado de Malaquias AC, et al.³



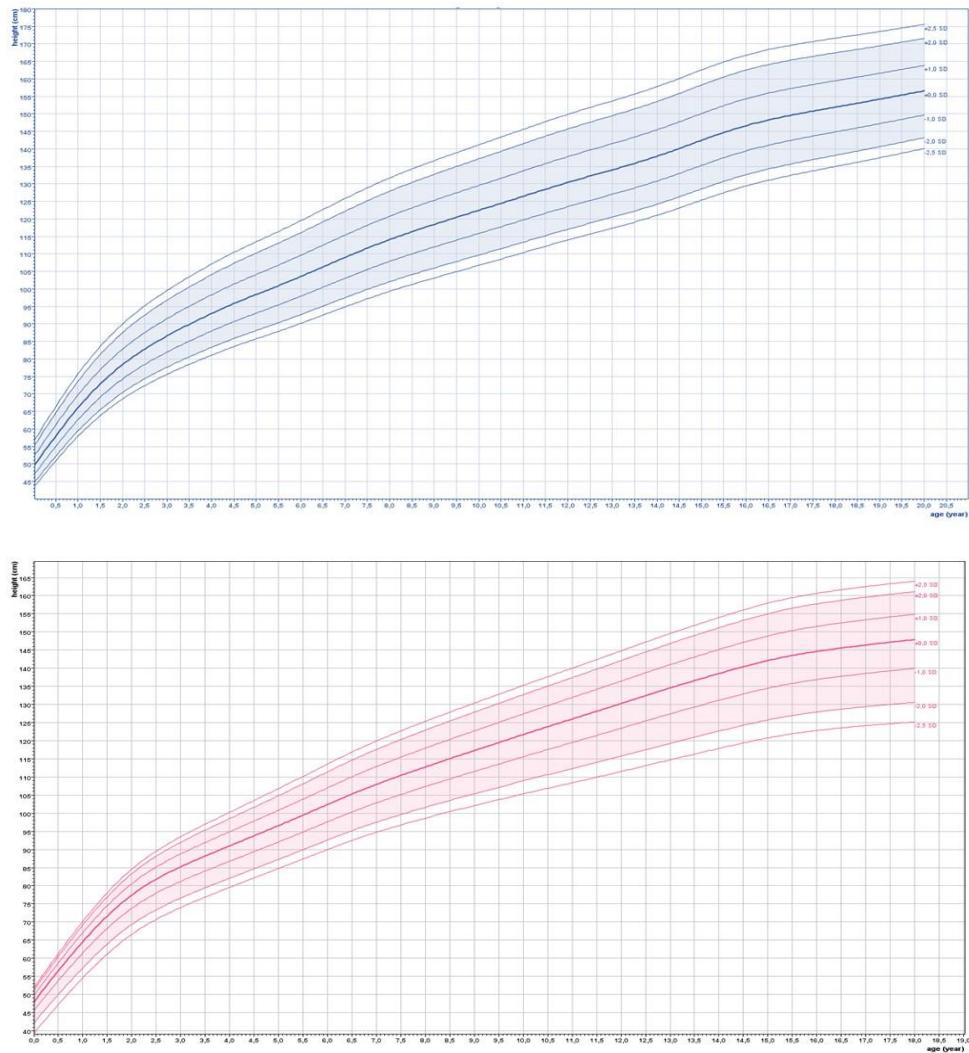
DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Padrão de crescimento natural da SN

A baixa estatura pós-natal está presente em aproximadamente 80% dos indivíduos com essa síndrome. O comprometimento da altura é observado já no primeiro ano de vida e se estabiliza abaixo do limite inferior da população de referência durante a infância. O estirão do crescimento durante a puberdade é atenuado na SN e mais da metade dos pacientes atinge uma altura adulta abaixo da média no final da puberdade.⁵ Esse padrão de crescimento descrito previamente^{6,7} foi confirmado na população brasileira em um estudo que avaliou 137 pacientes com diagnóstico clínico e molecular de SN e resultou em curvas de crescimento nacional para a SN que mostram a altura/idade (Figura 3) e o índice de massa corpórea (IMC)/idade, de 2 a 20 anos. A média da altura adulta obtida foi de 157,4cm (escore-z = -2,7, CDC) e 148,4cm (escore-z = -2,3, CDC) para homens e mulheres, respectivamente.⁵

Figura 3: Curvas de crescimento de Noonan. Gráfico de altura/idade específico para Síndrome de Noonan – sexo masculino (azul) e feminino (rosa)



Fonte: Adaptado de Malaquias AC.⁵

Do ponto de vista molecular, a frequência de baixa estatura na SN é descrita como 73% em pacientes com mutações no gene *PTPN11*, 85% com *RAF1*, 84% com *KRAS* e 35% com *SOS1*.⁸ Pacientes com as mutações *PTPN11* relacionadas a NSML são menos afetados pela baixa estatura, em uma frequência de 18%.⁸ A coorte brasileira revelou que os pacientes com mutações *SHOC2*, seguidos por aqueles com mutações *RAF1*, eram mais baixos do que pacientes com mutações nos genes *BRAF*, *KRAS*, *PTPN11* e *SOS1*.⁵



DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

Mecanismos fisiopatológicos do retardo de crescimento na SN

O mecanismo fisiopatológico do retardo de crescimento na SN ainda não está completamente esclarecido. O papel do eixo GH-IGF-1 foi investigado por vários pesquisadores dada sua importância para o crescimento pós-natal normal. A secreção de GH estimulada ou espontânea é normal na maioria dos pacientes, embora um pequeno número possa mostrar uma resposta subnormal,⁹ dependendo do ponto de corte considerado do pico de GH. Pacientes com SN e mutações no gene *SHOC2* apresentam características típicas da SN associadas a anormalidades ectodérmicas, cabelo esparso, fino e de crescimento lento na fase anágena (de produção do fio de cabelo) e deficiência de hormônio do crescimento (GHD).¹⁰ O tratamento com rhGH leva a um aumento da taxa de crescimento e normalização parcial dos níveis de IGF-1, mas sem o *catch-up growth* observado em crianças com GHD.¹⁰

Em razão das baixas concentrações de IGF-1, secreção de GH normal e resposta parcial ao tratamento com rhGH, uma das hipóteses mais estudadas como causa da baixa estatura na SN é a insensibilidade parcial ao GH (GHI).³ É importante ressaltar que a maioria dos pacientes estudados carregam variantes patogênicas no gene *PTPN11*. Fisiologicamente, a proteína SHP-2, codificada pelo gene *PTPN11*, participa da desfosforilação da sinalização do GH e, consequentemente, resulta na regulação negativa da atividade do receptor de GH.³ Dessa forma, a hiperatividade da SHP-2, observada nos pacientes com SN e mutações no gene *PTPN11*, pode resultar em defeito pós-receptor na ação do GH, justificando as concentrações de IGF-1 abaixo ou no limite inferior da normalidade.³

Independentemente do eixo GH-IGF-1, a via RAS/MAPK também exerce um efeito direto na placa de crescimento por meio de uma diminuição na proliferação de condrócitos e diferenciação terminal e síntese de matriz de cartilagem.¹¹ Conforme mencionado, mutações em genes relacionados à SN e outras RASopatias aumentam a ativação de ERK1/2³ e podem resultar em prejuízo no crescimento da placa de crescimento, levando à baixa estatura.

Terapia de hormônio de crescimento recombinante humano (rhGH)

O tratamento com hormônio de crescimento (rhGH) foi proposto para tratamento da baixa estatura em indivíduos com SN desde o final da década de 80.¹² O tratamento foi aprovado pela agência americana (*Food and Drug Administration*, FDA) desde 2007, na dose de 33 a 66µg/kg/dia. Em 2020, a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) aprovou o uso de rhGH para crianças com SN e baixa estatura (<https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/14639>). Brasil, Israel, Filipinas, Japão, Coreia do Sul e Suíça também aprovaram o uso de rhGH para SN.¹²

Vários estudos clínicos e relatos de caso descreveram melhora da velocidade de crescimento em pacientes com SN tratados com rhGH durante um período de acompanhamento menor que



DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

5 anos.⁹ Estudos que avaliaram a altura quase-adulta ou altura adulta^{9,13-14} mostraram incremento de 0,6 a 1,7 no escore-z da altura adulta, de acordo com a população de referência.

A inibição farmacológica da via RAS/MAPK em células-alvo pode representar uma opção terapêutica para a baixa estatura na SN e um novo campo de pesquisa. Uma perspectiva de tratamento da baixa estatura da SN no futuro é o uso do análogo do peptídeo natriurético do tipo C (CNP). O CNP (ou NPPC) se liga ao receptor NPR-B nos condrócitos e é um potente estimulador do crescimento endocondral ao inibir a sinalização da via RAS/MAPK ativada pelo receptor de crescimento de fibroblasto tipo 3 (FGFR3).¹⁷

Recentemente foi iniciado o recrutamento de crianças com baixa estatura sindrômica para uso do análogo de CNP. O ensaio clínico está disponível na página ClinicalTrials.gov:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04219007?term=vosoritide&draw=2&rank=1>

Efeitos adversos da terapia com rhGH:

Nos pacientes com SN e defeitos cardíacos ou função cardíaca anormal, é importante considerar os efeitos deletérios do rhGH na hipertrofia miocárdica. Estudos anteriores não indicaram piora da hipertrofia miocárdica em pacientes com SN tratados com rhGH.⁹ No entanto, em poucos pacientes foram relatados eventos cardíacos durante a terapia com rhGH: hipertrofia biventricular aumentada, cardiomiopatia hipertrófica e estenose aórtica supravalvar e¹⁸ Em outro estudo, dois pacientes interromperam o tratamento devido à deterioração da função cardíaca: um paciente com variante patogênica no *RAF1* apresentou piora da miocardiopatia hipertrófica, e outro, com *SOS1*, apresentou aumento da regurgitação pulmonar.¹⁴ Por essas razões, é recomendada ecocardiografia basal e anual em todos os pacientes SN em tratamento com rhGH.

Outro ponto a considerar é o agravamento da escoliose durante a terapia com rhGH. A escoliose é frequente em pacientes com SN (30–54%)¹⁹ e foi relatada como um efeito adverso associado à terapia com rhGH.^{14,18} Por isso, evita-se iniciar terapia com rhGH em crianças com SN e escoliose grave. Recomenda-se triagem clínica e radiológica para detectar a piora da escoliose durante a terapia com rhGH.

Existe um risco pequeno, mas bem estabelecido, de malignidade em indivíduos com SN. Os cânceres mais comuns na SN são o neuroblastoma, glioma de baixo grau, rhabdomicossarcoma e leucemia aguda.⁹ Pacientes com variantes patogênicas no gene *PTPN11* (principalmente códon 61 e a variante p.T73I) e no *KRAS* (particularmente a variante p.T58I) estão em risco de desenvolver distúrbios mieloproliferativos semelhante à leucemia mielomonocítica juvenil nos primeiros 5 anos de vida. Nenhuma vigilância de rotina é recomendada para outras mutações no gene *PTPN11* e *KRAS* e outros genes relacionados à SN.²⁰ Aconselha-se teste molecular para pesquisa de variantes patogênicas em todos os pacientes com diagnóstico clínico de SN e indicação de terapia com rhGH. Naqueles com mutações associadas a alto risco de distúrbios



DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

mieloproliferativos, recomenda-se que a decisão de tratamento com rhGH seja cuidadosamente discutida com os pais e que este só comece após a idade de 5 anos.

Conclusões

Desde a descoberta da causa molecular da SN, muito conhecimento foi acumulado sobre o papel da via de sinalização RAS/MAPK no crescimento linear dos pacientes afetados. No momento, a terapia com rhGH apresenta boa eficácia e segurança e é o tratamento de escolha para pacientes com SN e baixa estatura, mas outras opções terapêuticas podem ser consideradas no futuro.

Referências

01. Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25:67-73.
02. Malaquias AC, Ferreira LV, Souza SC, Arnhold IJ, Mendonça BB, Jorge AA. Noonan syndrome: from phenotype to growth hormone therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:800-8.
03. Malaquias AC, Jorge AA. Activation of the MAPK pathway (RASopathies) and partial growth hormone insensitivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;519:111040.
04. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-69.
05. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonça BB, Bertola DR, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:2700-6.
06. 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.
07. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet.* 1986;30:150-3.
08. Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:641-50.
09. Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:157-66.
10. Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, Perri A, Vestrucci B, Guidetti M, et al. GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome). *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2756-61.
11. Vasques GA, Arnhold IJ, Jorge AA. Role of the natriuretic peptide system in normal growth and growth disorders. *Horm Res Paediatr.* 2014;82:222-9.



DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

12. Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in Noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:167-76.
13. Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:2786-94.
14. Malaquias AC, Noronha RM, Souza TT, Homma TK, Funari MF, Yamamoto GL, et al. Impact of growth hormone therapy on adult height in patients with PTPN11 mutations related to Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2019;91:252-61.
15. Şiklar Z, Genens M, Poyrazoğlu Ş, Baş F, Darendeiler F, Bundak R, et al. The growth characteristics of patients with Noonan Syndrome: results of three years of growth hormone treatment: a nationwide multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8:305-12.
16. Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:203-8.
17. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, et al. Once-daily, subcutaneous vasoconstrictor therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;396:684-92.
18. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2338-44.
19. Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A:1495-502.
20. Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, et al. Recommendations for cancer surveillance in individuals with RASopathies and other rare genetic conditions with increased cancer risk. *Clin Cancer Res.* 2017;23:e83-90.

Relatores:

Alexsandra Christianne Malaquias

Médica da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Membro do Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

Alexander Augusto de Lima Jorge

Médico responsável pela Unidade de Endocrinologia-Genética (LIM/25), Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).