

Achados Cardíacos em 31 Pacientes com Síndrome de Noonan

Débora Romeo Bertola, Chong Ae Kim, Sofia M. M. Sugayama, Lilian Maria José Albano, Jaqueline Wagenführ, Regina Lúcia Moysés, Claudette Hajaj Gonzalez

São Paulo, SP

Objetivo – Avaliar os achados cardíacos em 31 pacientes afetados pela síndrome de Noonan.

Métodos - Os 31 pacientes (18 do sexo masculino e 13 do feminino) afetados pela síndrome de Noonan, pertencentes a 26 famílias, foram avaliados do ponto de vista cardíaco realizando-se eletrocardiograma e ecodoppler-cardiograma.

Resultados – Vinte pacientes apresentavam algum tipo de anomalia cardíaca. A mais freqüente foi a estenose pulmonar valvar, seguida da miocardiopatia hipertrófica, comumente associada a defeitos valvares. O desvio superior do eixo do QRS ocorreu em 80% dos pacientes com anomalias cardíacas.

Conclusão - Pela freqüência e diversidade das anomalias cardíacas presentes na síndrome de Noonan, uma avaliação cardíaca da qual constem eletrocardiograma e ecocardiograma deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita diagnóstica desta doença.

Palavras-chave: síndrome de Noonan, estenose pulmonar valvar, miocardiopatia hipertrófica.

A síndrome de Noonan é uma doença gênica de herança autossômica dominante caracterizada pela presença de baixa estatura, dismorfismos craniofaciais, pescoço alado, anomalias cardíacas, criptorquia nos pacientes do sexo masculino, anomalias esqueléticas e diátese hemorrágica.

Esta doença foi reconhecida como entidade distinta em 1963 por Noonan e Ehmke¹ e, desde então, muitos casos têm sido descritos na literatura. Tem uma incidência estimada em 1/1000 a 1/2500 nativos², o que a torna uma das síndromes mais comuns associadas a defeitos cardíacos.

A anomalia cardíaca mais freqüente na síndrome de Noonan é a estenose pulmonar valvar, presente em, aproximadamente, 50% dos afetados³, seguida da miocardiopatia hipertrófica, em 25%⁴ desses pacientes. Ambas as anomalias apresentam peculiaridades na síndrome de Noonan: na estenose pulmonar valvar as valvas são muitas vezes displásicas, diferindo do formato em domo e sem fusão comisural observada na forma não sindrômica; a miocardiopatia hipertrófica está freqüentemente associada a defeitos cardíacos, principalmente, a estenose pulmonar valvar. Apesar destes achados cardíacos, serem os mais comuns na síndrome de Noonan⁵, praticamente todos os tipos de anomalia cardíaca já foram descritos.

No eletrocardiograma do afetado pela síndrome de Noonan são comuns a presença de um desvio superior do eixo do QRS e ondas S profundas nas derivações precordiais, achados esses não associados a uma anomalia cardíaca específica⁵.

O gene responsável pela síndrome de Noonan foi mapeado no braço longo do cromossomo 12⁶, mas em algumas famílias de afetados não foi observada ligação com essa região, indicando que a doença é geneticamente heterogênea.

Nosso objetivo foi estudar os achados cardíacos nos indivíduos com síndrome de Noonan, por tratar-se de uma doença relativamente comum.

Métodos

Estudamos 31 pacientes afetados pela síndrome de

Unidade de Genética do Instituto da Criança
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Correspondência: Chong Ae Kim – Genética – InCor – Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 647
– 05403-000 – São Paulo, SP
Recebido para publicação em 14/10/99
Aceito em 29/12/99

Noonan, pertencentes a 26 famílias, na Unidade de Genética Clínica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

O diagnóstico da síndrome de Noonan nesses indivíduos foi baseado nos critérios, eminentemente clínicos, propostos por van der Burgt e cols.⁷ Para tanto, avaliamos 26 propósitos e seus parentes de 1º grau (pais e irmãos), observando a recorrência da doença em cinco parentes. Um paciente incluído era adotado e, um outro, o pai não se encontrava disponível para avaliação. Portanto, em 29 casos, 8 (28%) constituíam casos familiares e 21 (72%), casos esporádicos. Dezoito afetados eram do sexo masculino e 13 do feminino, com idade variando de 3 meses a 41 anos (média de 12 anos). Um dos afetados já havia falecido por ocasião do nosso estudo; os dados foram obtidos do prontuário e algumas características craniofaciais analisadas através de fotografias. A impossibilidade de verificar alguns distúrbios craniofaciais nesse paciente refletir-se-á no número total desses achados na tabela I.

A avaliação cardíaca constou de um exame físico especial, do eletrocardiograma e do ecocardiograma. O estudo cromossômico foi realizado em todos os propósitos.

Os indivíduos afetados pela síndrome de Noonan só foram incluídos no estudo após a assinatura de um consentimento pós-informação, próprio, quando adultos ou pelo responsável legal quando menores de idade.

Resultados

Os achados clínicos mais comuns observados nos afetados pela síndrome de Noonan foram: baixa estatura, distúrbios craniofaciais, pescoço curto ou alado, anomalias cardíacas, deformidade esternal e presença de coxins nas pontas dos dedos das mãos e pés (tab. I).

O estudo cromossômico foi normal em todos os propósitos.

Vinte (65%) pacientes apresentavam algum tipo de anomalia cardíaca observada no estudo ecocardiográfico (tab. II).

Sinais de hipertrofia do ventrículo direito estavam presentes em 13 pacientes e sinais de hipertrofia do ventrículo esquerdo em 5 (tab. III).

O desvio superior do eixo do QRS (fig. 1) foi um achado eletrocardiográfico bastante comum (80%).

Discussão

As anomalias cardíacas são achados comuns na síndrome de Noonan e a principal causa de morbimortalidade na doença.

Em nosso estudo, 65% dos afetados apresentavam alguma anomalia cardíaca. Esta frequência é maior do que a estimada em outros trabalhos^{3,8}, ocorrida com grande probabilidade porque a maioria dos nossos pacientes foi encaminhada pelo Instituto do Coração, portanto, reconhecida por portadores de uma anomalia cardíaca e, também, pelo fato de que uma Unidade de Genética em Hospital terciário,

Tabela I - Achados clínicos em 31 pacientes com síndrome de Noonan

Achados clínicos	Nº (%)
Geral	
Baixa estatura	22/31 (71%)
Idade óssea atrasada ¹	12/22 (55%)
Características craniofaciais	
Hipertelorismo	16/30 (53%)
Ptose palpebral	15/31 (48%)
Inclinação ínfero-lateral das fendas palpebrais	14/31 (45%)
Epicanto	12/31 (39%)
Proptose	4/30 (13%)
Palato alto	13/30 (43%)
Má-oclusão dentária	11/30 (37%)
Orelhas baixo-implantadas	6/31 (19%)
Espessamento superior da hélice	8/31 (26%)
Pescoço	
Curto ou alado	27/31 (87%)
Baixa implantação de cabelos na nuca	14/30 (47%)
Tórax	
<i>Pectus carinatum</i> e/ou <i>excavatum</i>	16/31 (52%)
Anomalias cardíacas	20/31 (65%)
Genitália	
Criptorquia	7/18 ² (39%)
Membros	
Coxins nas pontas dos dedos	21/30 (70%)
Unhas curtas e largas	16/30 (53%)
<i>Cubitus valgus</i>	6/30 (20%)
Anomalias hematológicas	
Deficiência dos fatores XI, XII e/ou VIII	5/30 (17%)
Anomalias plaquetárias	3/30 (10%)

(1) Dois desvios-padrão abaixo da média; (2) número total dos afetados do sexo masculino.

Tabela II - Anomalias cardíacas observadas nos pacientes com síndrome de Noonan

Anomalias cardíacas	Nº	%
EPV e/ou EPSV	10	50%
EPV/CIA	3	15%
EPV/PVM	1	5%
MH	4	20%
CIV	1	5%
Espessamento valvar aórtico	1	5%
Total	20	100%

EPV- estenose pulmonar valvar; EPSV- estenose pulmonar supraavalar; CIA- comunicação interatrial; PVM- prolapso da valva mitral; MH- miocardiopatia hipertrófica; CIV- comunicação interventricular.

Tabela III - Achados eletrocardiográficos observados nos pacientes com síndrome de Noonan

Achados	Nº	%
SVD	12	57%
SVE	5	24%
SAD	1	5%
BRD	2	9%
Bradycardia sinusal	1	5%
Total	21	100%

SVD- sobrecarga ventricular direita; SVE- sobrecarga ventricular esquerda; SAD- sobrecarga atrial direita; BRD- bloqueio de ramo direito.

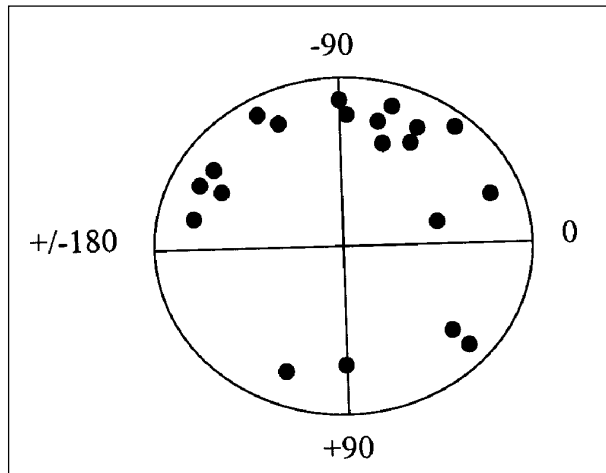


Fig. 1 - Eixo do QRS nos pacientes com anomalias cardíacas.

o Instituto da Criança, tende a receber pacientes mais graves.

Um sopro cardíaco foi auscultado no período neonatal em 12 (60%) dos afetados com problemas cardíacos, permitindo um seguimento precoce e adequado.

À semelhança dos achados da literatura, a anomalia cardíaca mais freqüente foi a estenose pulmonar, presente em 70% dos pacientes com problemas cardíacos. O gradiente de pressão entre o ventrículo direito e o tronco da artéria pulmonar variou de 23 a 121 mmHg nos indivíduos com estenose pulmonar. Três (21%) pacientes apresentavam um gradiente pressórico acima de 60mmHg, caracterizando uma estenose pulmonar importante, 4 (29%), uma estenose pulmonar leve, com gradiente pressórico entre 20 e 40mmHg e 7 (50%), uma estenose pulmonar moderada. Este defeito cardíaco apresentou-se de forma isolada em 9 (50%) pacientes. Quando associado a outras anomalias, as mais comuns foram a presença de comunicação interatrial e a miocardiopatia hipertrófica. Char e cols.⁹, estudando 45 pacientes afetados pela síndrome de Noonan, observaram que a comunicação interatrial era o defeito cardíaco mais comum associado à estenose pulmonar.

A valva pulmonar foi descrita como displásica, pelos achados ecocardiográficos, em 4 (24%) dos nossos pacientes com estenose pulmonar valvar. Burch e cols.⁴, realizando estudo ecocardiográfico em 118 pacientes com síndrome de Noonan, diagnosticaram valvas displásicas em 8 (27%) pacientes dentre 30 com estenose pulmonar.

Apesar da displasia pulmonar valvar estar presente em uma porcentagem considerável de pacientes com síndrome de Noonan (1/3), a maioria não apresentava evidências de displasia detectadas pelo ecocardiograma, o que se refletirá na terapêutica desses indivíduos.

A dilatação percutânea com cateter balão é o tratamento de escolha nos casos de estenose pulmonar moderada e grave, mas raramente é efetiva quando a valva é displásica⁵. Ishizawa e cols.¹⁰ realizaram esse procedimento em quatro pacientes com síndrome de Noonan e valvas pulmonares displásicas, obtendo bons resultados em dois deles. Esses autores postulam que se realize a valvuloplastia,

como procedimento inicial em pacientes com síndrome de Noonan e estenose pulmonar, mesmo os com evidências de displasia valvar. Três pacientes do nosso estudo, um com estenose pulmonar grave e dois com estenose pulmonar moderada, foram submetidos à valvuloplastia e foi obtida uma redução importante do gradiente pressórico naqueles com estenose pulmonar moderada. É importante salientar que nenhum dos três apresentava sinais de displasia valvar ao ecocardiograma. Quatro afetados pela síndrome de Noonan foram submetidos à correção cirúrgica da estenose pulmonar (comissurotomia, plastia da valva pulmonar, miectomia e ampliação da via de saída do ventrículo direito com inserção de enxerto de pericárdio bovino): dois pacientes com um gradiente pressórico acima de 110mmHg, um com estenose pulmonar moderada e um no qual não houve redução do gradiente pressórico pela valvuloplastia.

Na literatura, a segunda anomalia cardíaca mais comum na síndrome de Noonan é a miocardiopatia hipertrófica, que também foi observada em nosso estudo. Diferentemente da forma não síndrômica, na síndrome de Noonan a miocardiopatia hipertrófica está freqüentemente associada a uma anomalia valvar, principalmente a estenose pulmonar. Quatro dos nossos cinco afetados com miocardiopatia hipertrófica apresentavam, associadamente, envolvimento de outras valvas: pulmonar, aórtica ou tricúspide.

Outros achados cardíacos diagnosticados pelo ecocardiograma em nosso estudo foram a comunicação interventricular e um espessamento valvar aórtico.

O eletrocardiograma mostrou um desvio superior do eixo do QRS em 16 (80%) dos nossos pacientes com anomalias cardíacas. Esse desvio foi observado em casos com estenose pulmonar valvar, estenose pulmonar supravalvar, miocardiopatia hipertrófica e comunicação interventricular. Não foi, entretanto, encontrado em pacientes afetados pela síndrome de Noonan sem anomalias cardíacas. Não observamos também correlação direta entre o grau de obstrução à via de saída do ventrículo direito e o desvio do eixo. Sua fisiopatologia não é totalmente conhecida, mas parece envolver não apenas uma rotação anti-horária do coração nos afetados, como também um distúrbio do sistema de condução¹¹. Esse achado eletrocardiográfico pode auxiliar o diagnóstico da síndrome de Noonan.

O envolvimento cardíaco nos pacientes com síndrome de Noonan é um achado bastante comum e apresenta peculiaridades, quando comparado aos casos não síndrômicos. Acresce que esses indivíduos freqüentemente apresentam deformidades torácicas, com *pectus carinatum*, superiormente, e *excavatum*, inferiormente, o que pode interferir na ausculta cardíaca. Uma avaliação cardíaca detalhada, com a realização de eletrocardiograma e ecodopplercardiograma é recomendada em todo paciente com suspeita diagnóstica de síndrome de Noonan.

A síndrome de Noonan é uma doença gênica de herança autossômica dominante relativamente freqüente e o amplo espectro de suas manifestações clínicas ou variabilidade fenotípica faz com que seus afetados necessitem de diversos especialistas, como pediatras, endocrinologistas,

oftalmologistas, cardiologistas e hematologistas. Uma melhor compreensão desta síndrome tão heterogênea poderá

permitir acompanhamento e tratamento mais adequados aos afetados.

Referências

1. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963; 63: 468-70.
2. Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 1974; 127: 48-55.
3. Allanson JE - Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 9-13.
4. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, Smith G, Patton M, McKenna W. Cardiac abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1189-92.
5. Noonan J, O'Connor W. Noonan syndrome: a clinical description emphasizing the cardiac findings. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 76-83.
6. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nature Genet* 1994; 8: 357-60.
7. van der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al. Clinical and molecular studies in a large dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53: 187-91.
8. Mendez HMM, Opitz JM. Noonan Syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985; 21: 493-506.
9. Char F, Rodriguez-Fernandez HL, Scott CI, Borgaonkar DS, Bell BB, Rowe RD. The Noonan syndrome - a clinical study of forty-five cases. *BD: OAS* 1972; VIII: 110-8.
10. Ishizawa A, Oho SI, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 84-90.
11. Armengol AJ, Brohet CR, Intermans JP, Vliers A. Le ventricule gauche dans le syndrome de Noonan. Aspects électro-vec-to-écho et angio-cardiographiques. *Arch Mal Coeur* 1987; 4: 445-53.