

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

SÍNDROME DE NOONAN: UMA REVISÃO SOBRE ETIOLOGIA GENÉTICA, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS CLÍNICAS

**NOONAN SYNDROME: A REVIEW ON GENETIC ETIOLOGY,
DIAGNOSIS AND CLINICAL APPROACHES**

Fabiano de Abreu Agrela Rodrigues

Genômica Centro de Pesquisa e Análises Heráclito (CPAH) Departamento de Neurociências
e Genômica - Portugal

Hitty-ko Kamimura

Centro de Pesquisa e Análises Heráclito (CPAH) - Portugal

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1.16524

Síndrome de Noonan: Uma Revisão sobre Etiologia Genética, Diagnóstico e Abordagens Clínicas

Dr. Fabiano de Abreu Agrela Rodrigues¹

contato@cpah.com.br

<https://orcid.org/0000-0002-5487-5852>

Genômica Centro de Pesquisa e Análises
Heráclito (CPAH)

Departamento de Neurociências e Genômica
Brasil & Portugal

Hitty-ko Kamimura

contato@cpah.com.br

<https://orcid.org/0009-0004-4738-9655>

Centro de Pesquisa e Análises Heráclito
(CPAH)

Brasil & Portugal

RESUMO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma desordem genética heterogênea que afeta múltiplos sistemas orgânicos, sendo uma das mais prevalentes entre as rasopatias. Este estudo revisa a etiologia genética, diagnóstico e abordagens clínicas da SN, destacando as principais mutações genéticas responsáveis, especialmente nos genes da via RAS/MAPK, e a variabilidade fenotípica observada. Também discute a importância do teste genético para a confirmação diagnóstica e manejo adequado dos pacientes, bem como o impacto das manifestações clínicas ao longo da vida, incluindo complicações cardiovasculares, dificuldades cognitivas e saúde mental. Conclui-se que, apesar da ausência de tratamentos curativos, intervenções precoces e acompanhamento multidisciplinar podem melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: síndrome de noonan, genética, RAS/MAPK, diagnóstico, cardiopatias congênitas

¹ Autor Principal

Correspondencia: contato@cpah.com.br

Noonan Syndrome: A Review on Genetic Etiology, Diagnosis and Clinical Approaches

ABSTRACT

Noonan Syndrome (NS) is a heterogeneous genetic disorder that affects multiple organ systems and is one of the most prevalent among RASopathies. This study reviews the genetic etiology, diagnosis, and clinical approaches to NS, highlighting the main genetic mutations involved, especially in the RAS/MAPK pathway, and the phenotypic variability observed. The importance of genetic testing for diagnostic confirmation and appropriate patient management is also discussed, as well as the impact of clinical manifestations throughout life, including cardiovascular complications, cognitive difficulties, and mental health. It is concluded that, despite the lack of curative treatments, early interventions and multidisciplinary follow-up can significantly improve patients' quality of life.

Keywords: noonan syndrome, genetics, ras/mapk, diagnosis, congenital heart diseases

*Artículo recibido 05 diciembre 2024
Aceptado para publicación: 25 enero 2025*



INTRODUÇÃO

A Síndrome de Noonan (SN) é uma condição genética com expressão fenotípica altamente variável, caracterizada por uma série de manifestações clínicas que afetam principalmente o desenvolvimento cardíaco, facial, e o crescimento geral. Descrita inicialmente na década de 1960, a SN tem uma prevalência estimada de 1 em cada 1.000 a 2.500 nascidos vivos, sendo uma das síndromes mais comuns dentro do grupo das rasopatias, que compartilham mutações na via de sinalização RAS/MAPK. A identificação dessas mutações foi um marco significativo na compreensão da patogênese da SN, uma vez que elas desempenham um papel central na regulação do ciclo celular, proliferação, e diferenciação celular. Os avanços no diagnóstico genético molecular permitiram uma melhor caracterização da síndrome, identificando não apenas os genes principais como PTPN11, SOS1, RAF1 e KRAS, mas também outros genes associados, como NRAS, BRAF, MAP2K1 e RIT1. Esta introdução ao conhecimento genético da SN facilita um manejo clínico mais eficiente e personalizado, destacando a necessidade de um diagnóstico precoce e de um acompanhamento contínuo para mitigar as complicações associadas à síndrome, que incluem, além das cardiopatias, problemas cognitivos, distúrbios comportamentais, e riscos aumentados de malignidades.

Etiologia Genética

A Síndrome de Noonan (SN) é uma desordem genética com um fenótipo heterogêneo, cuja patogênese está fortemente associada a mutações que perturbam a via de sinalização RAS/MAPK, uma cascata crucial para a regulação do ciclo celular, proliferação, diferenciação e senescência celular. As mutações identificadas em genes dessa via têm um impacto profundo na funcionalidade celular, resultando em uma série de manifestações clínicas que caracterizam a SN.

Os genes mais comumente envolvidos na etiologia da SN incluem PTPN11, SOS1, RAF1, e KRAS. As mutações nesses genes seguem um padrão de herança autossômica dominante e geralmente resultam na ativação anormal da via RAS/MAPK, levando a um desenvolvimento celular aberrante e, conseqüentemente, aos diversos sinais clínicos observados na síndrome.

- **PTPN11:** Este gene, que codifica a proteína tirosina fosfatase SHP-2, é o mais frequentemente mutado em pacientes com SN, responsável por cerca de 50% dos casos. A mutação no PTPN11 resulta na hiperativação da SHP-2, comprometendo a regulação negativa da via RAS/MAPK. Estudos mostram



que essa alteração promove um ambiente celular propício à desregulação do crescimento e desenvolvimento tecidual (Tartaglia et al., 2001). A robustez das evidências é alta, dado o grande número de casos confirmados e a replicabilidade dos achados em diferentes populações.

- **SOS1:** Mutações em *SOS1* são responsáveis por aproximadamente 10-15% dos casos de SN e também levam à ativação exacerbada da via RAS. Essas mutações estão associadas a um fenótipo que frequentemente inclui características faciais marcantes e problemas cutâneos, além de um risco aumentado para complicações cardíacas (Roberts et al., 2007). A evidência que suporta a implicação de SOS1 na SN é consistente, com várias séries de casos corroborando sua importância.

- **RAF1:** Mutações no gene RAF1, presentes em cerca de 10% dos casos, têm uma forte correlação com a cardiomiopatia hipertrófica, uma condição cardíaca grave que pode ser uma das manifestações mais sérias da SN. A patogênese associada a RAF1 destaca a importância deste gene no desenvolvimento cardíaco, reforçando o risco elevado de cardiopatia em pacientes com estas mutações (Pandit et al., 2007).

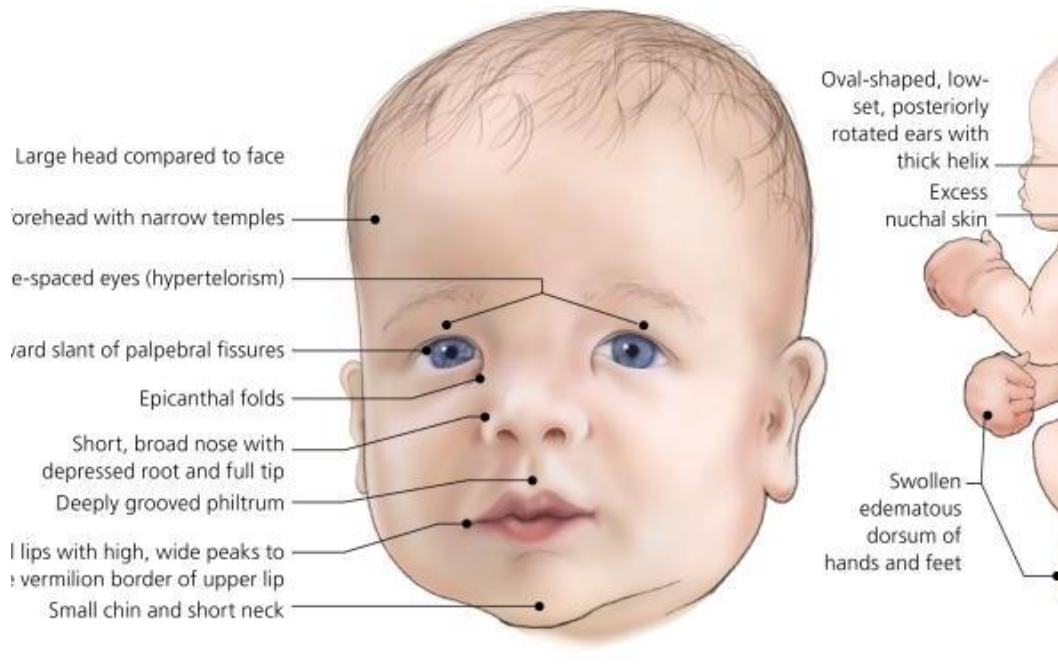
- **KRAS:** Embora menos comuns, as mutações no gene KRAS estão associadas a um quadro clínico mais severo e a uma maior variabilidade fenotípica. Pacientes com mutações em KRAS frequentemente apresentam maior risco de desenvolvimento de malignidades, o que sugere um impacto mais profundo e abrangente da disfunção da via RAS/MAPK (Carta et al., 2006). As evidências, embora limitadas em número de casos, são fortes no que diz respeito à gravidade dos sintomas associados.

Além desses, outros genes como NRAS, BRAF, MAP2K1, e RIT1 têm sido implicados em subgrupos de pacientes com SN, aumentando a complexidade genética e ampliando o espectro clínico da síndrome (Ceccherini et al., 2011). A presença de mutações nesses genes reforça a natureza altamente variável da SN, tornando o diagnóstico genético uma ferramenta essencial para a compreensão e manejo da doença. Esses achados sublinham a importância de um diagnóstico genético preciso, que pode não apenas confirmar a presença da síndrome, mas também fornecer informações críticas sobre o prognóstico e o manejo clínico, especialmente em relação às complicações associadas a mutações específicas. A complexidade genética da Síndrome de Noonan continua a ser um campo de pesquisa ativo, com novos genes e mecanismos patológicos sendo progressivamente identificados, o que potencialmente amplia as opções de intervenção terapêutica e de aconselhamento genético.



Figuras com exemplos para identificação

Figura 1: Newborn with Noonan syndrome. Imagem adaptada de: Bhambhani, V., & Muenke, M. (2014). *Noonan Syndrome*. *American Family Physician*, 89(1), 37–43.



Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099190/>

Diagnóstico e Identificação Clínica

O diagnóstico da Síndrome de Noonan (SN) é primordialmente baseado na avaliação dos critérios clínicos característicos da síndrome, complementado por testes genéticos que são cruciais para a confirmação diagnóstica e identificação do gene específico afetado. Dada a considerável heterogeneidade fenotípica observada na SN, um número significativo de indivíduos permanece sem diagnóstico, especialmente aqueles cujas manifestações clínicas são mais sutis ou atípicas. Os sinais clínicos mais prevalentes incluem anomalias faciais distintas, como hipertelorismo (olhos afastados), ptose palpebral (pálpebras caídas), e pavilhões auriculares de implantação baixa, que contribuem para um fenótipo facial reconhecível. Além disso, defeitos cardíacos congênitos, como estenose pulmonar e cardiomiopatia hipertrófica, são frequentemente observados, juntamente com a baixa estatura. No entanto, é importante salientar que nem todos os pacientes com SN apresentam baixa estatura ou pescoço alargado, características que são frequentemente, mas não universalmente, associadas à síndrome (Roberts et al., 2013; Romano et al., 2010). A variabilidade fenotípica exige uma abordagem diagnóstica

abrangente que combine critérios clínicos e ferramentas moleculares para assegurar a precisão do diagnóstico.

Importância do Teste Genético

O teste genético desempenha um papel fundamental na confirmação diagnóstica da SN, permitindo a identificação do gene mutado e auxiliando no aconselhamento genético, especialmente em famílias com histórico de SN. Além disso, o diagnóstico molecular pode orientar a vigilância clínica e o manejo terapêutico, especialmente em relação aos riscos cardiovasculares e ao desenvolvimento de malignidades, que variam dependendo do gene envolvido.

Manifestações Clínicas e Abordagens Terapêuticas

Os indivíduos com Síndrome de Noonan (SN) apresentam uma ampla gama de manifestações clínicas, que vão além dos traços faciais característicos e das anomalias cardíacas. Entre as manifestações físicas adicionais, destacam-se o pectus excavatum, linfedema, escoliose e criptorquidia. Contudo, a apresentação clínica na SN é altamente variável, o que exige uma abordagem personalizada para cada paciente. Em termos comportamentais, a SN pode estar associada a dificuldades de aprendizado, déficits de atenção e, em alguns casos, a problemas de comportamento, embora a inteligência geralmente esteja dentro da faixa normal (Noonan et al., 2005).

À medida que os indivíduos com SN envelhecem, há um aumento no risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares, como hipertensão arterial, e, em menor escala, neoplasias, incluindo leucemia mieloide juvenil e rabdomiossarcoma. A vigilância contínua e o manejo clínico regular são cruciais para mitigar esses riscos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Tartaglia et al., 2011).

O tratamento da Síndrome de Noonan é principalmente sintomático, requerendo uma abordagem multidisciplinar que abranja o manejo cardiológico, endocrinológico e educacional. Para pacientes com baixa estatura significativa, a terapia com hormônio de crescimento pode ser uma opção viável. Além disso, a avaliação pré-natal e os testes genéticos para descendentes são fortemente recomendados, especialmente devido ao risco de transmissão da mutação genética associada à síndrome, que segue um padrão de herança autossômica dominante com uma probabilidade de 50% (Allanson et al., 2013). Os riscos cardíacos nos descendentes variam conforme o gene afetado, sendo mais prevalentes em casos com mutações nos genes *PTPN11* e *RAF1*.



Apesar da ausência de tratamentos genéticos específicos capazes de corrigir ou reverter as mutações associadas à SN, algumas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas com o objetivo de atenuar os riscos e manejar as complicações, baseando-se na compreensão das vias moleculares envolvidas (Roberts et al., 2013).

Abordagens Terapêuticas Baseadas em Alvos Moleculares

Pesquisas recentes têm investigado o potencial terapêutico dos inibidores de vias de sinalização, com foco especial na via RAS/MAPK, que frequentemente apresenta hiperatividade em condições associadas à Síndrome de Noonan (SN). Embora essas terapias estejam ainda em estágios experimentais e sejam aplicadas principalmente em oncologia, há um crescente interesse em explorar sua aplicabilidade no contexto de doenças genéticas como a SN. A utilização de inibidores de MEK, por exemplo, tem sido avaliada em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais, com o objetivo de atenuar a hiperatividade da via RAS/MAPK, que é central na patogênese da SN (Rauen, 2013). A evidência até o momento sugere que, ao modular essa via, é possível mitigar algumas das manifestações clínicas mais graves da síndrome, embora sejam necessários mais estudos para validar a eficácia e segurança dessas abordagens em populações específicas (Jindal et al., 2015).

Tratamentos Sintomáticos e Preventivos

O manejo clínico da Síndrome de Noonan (SN) é centrado em tratamentos sintomáticos e na prevenção de complicações associadas. As intervenções variam conforme as manifestações clínicas e incluem monitoramento regular e terapias específicas para diferentes sistemas afetados:

- 1. Cardiovascular:** Pacientes com cardiopatias congênitas, como estenose pulmonar ou cardiomiopatia hipertrófica, necessitam de acompanhamento contínuo por um cardiologista. Dependendo da gravidade da condição, pode ser necessária intervenção cirúrgica ou tratamento medicamentoso, a fim de prevenir ou minimizar complicações cardíacas (Allanson et al., 2013).
- 2. Endocrinológico:** A terapia com hormônio de crescimento é uma opção para tratar a baixa estatura, especialmente em pacientes com deficiência significativa de crescimento. Essa abordagem terapêutica requer uma avaliação rigorosa dos riscos e benefícios, levando em consideração o perfil individual do paciente e o potencial impacto a longo prazo (Noonan et al., 2003).



3. **Neurológico e Comportamental:** Intervenções precoces são cruciais para crianças com dificuldades de aprendizado ou problemas comportamentais. Essas intervenções podem incluir terapia ocupacional, fonoaudiologia e suporte educacional personalizado, que são essenciais para melhorar os resultados cognitivos e comportamentais dos pacientes com SN (Pierpont et al., 2009).
4. **Genético e Aconselhamento Familiar:** O aconselhamento genético desempenha um papel vital ao ajudar as famílias a compreenderem os riscos de transmissão da SN e a importância do diagnóstico precoce em descendentes. A realização de testes genéticos é fundamental não apenas para a confirmação diagnóstica, mas também para a identificação precoce de indivíduos em risco, o que permite a implementação de medidas preventivas e um monitoramento contínuo para complicações associadas à síndrome. Essas complicações incluem problemas cardíacos, dificuldades de aprendizado, risco aumentado de malignidades, como leucemia mieloide juvenil, e distúrbios de crescimento (Roberts et al., 2013). O diagnóstico precoce por meio de testes genéticos possibilita o desenvolvimento de estratégias de manejo personalizadas, visando minimizar o impacto dessas complicações ao longo da vida do paciente. Em alguns casos, o diagnóstico pré-natal pode ser considerado, permitindo um planejamento antecipado e uma vigilância mais atenta ao recém-nascido (Tartaglia et al., 2010).

Percentual de Chances do Filho Nascer Cardiopata

A probabilidade de um filho nascer com uma cardiopatia no contexto da Síndrome de Noonan (SN) está diretamente relacionada ao gene específico envolvido na mutação. Estudos indicam que entre 50% e 80% das pessoas com SN apresentam alguma forma de cardiopatia congênita. As condições cardíacas mais frequentemente associadas à síndrome são a estenose pulmonar e a cardiomiopatia hipertrófica (Tartaglia et al., 2010).

- **Herança Autossômica Dominante:** A SN é uma condição autossômica dominante, o que implica que se um dos pais possui a síndrome, há uma chance de 50% de que a mutação genética seja transmitida ao filho. Dos indivíduos que herdam a mutação, estima-se que entre 50% e 80% desenvolvem algum tipo de cardiopatia, dependendo da mutação específica e do gene afetado (Allanson et al., 2013).



- **Mutações Específicas:** A associação entre genes específicos e tipos de cardiopatias é bem estabelecida na literatura. Por exemplo, mutações no gene *PTPN11* estão frequentemente associadas à estenose pulmonar, uma condição caracterizada pelo estreitamento da válvula pulmonar, que dificulta o fluxo sanguíneo do coração para os pulmões. Por outro lado, mutações no gene *RAF1* têm uma forte correlação com a cardiomiopatia hipertrófica, uma doença caracterizada pelo espessamento das paredes do coração. Em casos de mutação em *RAF1*, a probabilidade de desenvolver cardiomiopatia hipertrófica ultrapassa os 90% (Pandit et al., 2007).

Relação entre Cardiopatia e Síndrome de Noonan

Nem todas as pessoas que nascem com cardiopatias congênitas apresentam Síndrome de Noonan (SN). Cardiopatias congênitas são condições relativamente comuns e podem ocorrer de forma isolada, sem estarem necessariamente associadas a síndromes genéticas específicas. No entanto, quando uma cardiopatia, como estenose pulmonar ou cardiomiopatia hipertrófica, é identificada em conjunto com outros sinais clínicos característicos de SN — como hipertelorismo (olhos afastados), ptose (pálpebras caídas) e, em alguns casos, baixa estatura — a Síndrome de Noonan deve ser considerada como uma possível causa no diagnóstico diferencial (Roberts et al., 2013). Para alcançar um diagnóstico preciso, especialmente em casos suspeitos de SN, é altamente recomendável a realização de testes genéticos. Esses testes não só confirmam a presença da síndrome, mas também fornecem informações cruciais para prever a probabilidade de outras complicações associadas, incluindo complicações cardíacas. Além disso, o diagnóstico genético permite um manejo mais direcionado e precoce da condição, possibilitando intervenções terapêuticas mais eficazes e um acompanhamento médico ajustado às necessidades específicas do paciente (Tartaglia et al., 2011).

Variabilidade Fenotípica da Síndrome de Noonan

A Síndrome de Noonan (SN) é amplamente reconhecida por sua significativa variabilidade fenotípica. Essa variabilidade implica que indivíduos com SN podem exibir um espectro vasto de características clínicas, e os sinais clássicos da síndrome podem não estar presentes em todos os casos (Tartaglia et al., 2010). Entre as características fenotípicas frequentemente observadas, a baixa estatura e o pescoço alado são comuns, mas não são universais. Em alguns casos, indivíduos com SN podem ter estatura normal e um pescoço sem alterações visíveis (Allanson et al., 2013). Outros traços fenotípicos, como



hipertelorismo (olhos afastados), ptose (pálpebras caídas), e características cardíacas, como estenose pulmonar ou cardiomiopatia hipertrófica, tendem a ser mais consistentes e estão frequentemente presentes em um maior número de casos (Roberts et al., 2013). Essa variabilidade sublinha a necessidade de uma abordagem diagnóstica abrangente e personalizada para cada paciente.

Condições como hipertensão arterial, hipertireoidismo e depressão na fase adulta

A hipertensão arterial, por exemplo, pode se desenvolver em adultos com Síndrome de Noonan, especialmente naqueles com cardiopatias congênitas como a estenose pulmonar ou a cardiomiopatia hipertrófica, condições que podem levar a alterações hemodinâmicas e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de hipertensão (TARTAGLIA et al., 2011). O tratamento da hipertensão nesses pacientes deve seguir as diretrizes padrão, mas deve ser adaptado para levar em conta as cardiopatias subjacentes, que podem influenciar a resposta ao tratamento (ROBEYNS et al., 2020).

No caso do hipertireoidismo, embora não seja uma condição comumente associada diretamente à Síndrome de Noonan, disfunções da tireoide, incluindo hipotireoidismo, têm sido relatadas em algumas pessoas com a síndrome (NOONAN, 2005). O hipertireoidismo, por sua vez, é menos frequentemente documentado, mas pode ocorrer independentemente da síndrome. Uma avaliação endocrinológica completa é essencial para determinar a causa do hipertireoidismo em pacientes com Síndrome de Noonan e ajustar o tratamento de acordo com as necessidades individuais (TARTAGLIA; GELB, 2005). Em relação à saúde mental, indivíduos com Síndrome de Noonan têm um risco aumentado de desenvolver distúrbios psiquiátricos, como depressão e ansiedade, frequentemente relacionados às dificuldades de adaptação social, problemas de aprendizado e o estresse crônico decorrente das complicações médicas e sociais associadas à síndrome (LEE et al., 2014). A presença dessas condições em pessoas com doenças crônicas, como a Síndrome de Noonan, pode ser mais prevalente devido à carga psicológica associada às limitações funcionais e ao impacto das complicações físicas ao longo da vida (AXELRAD et al., 2011).

Além disso, a Síndrome de Noonan pode estar associada a outros problemas, como dificuldades cognitivas, distúrbios do sono, anomalias musculoesqueléticas, e problemas de coagulação sanguínea, como a tendência a sangramentos excessivos (TARTAGLIA et al., 2010). A coexistência dessas condições em um adulto com suspeita de Síndrome de Noonan justifica uma avaliação médica



abrangente, com a confirmação do diagnóstico por meio de testes genéticos, o que permite uma melhor compreensão das interações entre essas condições e o desenvolvimento de um plano de tratamento integrado (ROBEYNS et al., 2020). A avaliação genética é crucial para confirmar o diagnóstico da Síndrome de Noonan e orientar o manejo clínico adequado. Além disso, é recomendada a consulta com um cardiologista para monitorar e tratar a hipertensão arterial, com um endocrinologista para manejar o hipertireoidismo e outras possíveis disfunções hormonais, e com um psiquiatra ou psicólogo para o tratamento da depressão, considerando o impacto global da síndrome na vida do paciente (LEE et al., 2014). Cada uma dessas condições deve ser gerida de forma integrada, com a colaboração de diferentes especialistas, visando otimizar a qualidade de vida do paciente.

Perspectivas Futuras

Embora os tratamentos atuais para a Síndrome de Noonan (SN) sejam principalmente voltados para o manejo dos sintomas, a pesquisa científica continua a explorar intervenções que possam abordar diretamente as causas genéticas subjacentes à condição. Entre as áreas mais promissoras estão as terapias gênicas e as técnicas de edição genética, como a tecnologia CRISPR-Cas9. Essas abordagens inovadoras oferecem um potencial significativo para corrigir as mutações genéticas responsáveis pela SN. No entanto, essas terapias ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento e enfrentam desafios técnicos e éticos substanciais antes de poderem ser amplamente aplicadas em contextos clínicos (Doudna; Charpentier, 2014).

Atualmente, embora um tratamento curativo que modifique o curso genético da Síndrome de Noonan não esteja disponível, as intervenções médicas podem, de fato, reduzir de maneira significativa os riscos associados e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa contínua em terapias baseadas em alvos moleculares, incluindo inibidores da via RAS/MAPK, alimenta a esperança de que tratamentos mais específicos e eficazes sejam desenvolvidos no futuro, proporcionando uma abordagem mais personalizada e direcionada para o manejo da SN (Tartaglia et al., 2011).

CONCLUSÃO

A Síndrome de Noonan representa um desafio clínico e genético devido à sua variabilidade fenotípica e à diversidade genética subjacente. A compreensão aprofundada das bases moleculares da síndrome, aliada ao diagnóstico precoce por meio de testes genéticos, é crucial para o manejo adequado e para a



melhora da qualidade de vida dos pacientes. O reconhecimento de sua manifestação clínica heterogênea é vital para evitar diagnósticos tardios, especialmente em indivíduos com fenótipos menos evidentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLANSON, J. E.; ROBERTS, A. E.; GELB, B. D.; TARTAGLIA, M. *Noonan Syndrome: Genetics and Clinical Spectrum. Journal of Medical Genetics*, v. 50, n. 7, p. 470-475, 2013.
- AXELRAD, M. E., SCHWARTZ, D. D., SPERO, R. J., & KOPPEKIN, A. (2011). Neurocognitive, psychosocial, and adaptive functioning of children with Noonan syndrome. *Journal of Pediatric Psychology*, 36(2), 218-229.
- CARTA, C.; KOBAYASHI, Y.; ROBERTS, A. E.; AVERSA, M.; GILLIS, E.; CLARKE, L. A.; ... & GELB, B. D. *Mutations in KRAS Are Associated with a Severe Noonan Syndrome Phenotype. American Journal of Human Genetics*, v. 79, n. 1, p. 129-135, 2006.
- CECCHERINI, I.; SCIUTO, A.; GUERRINI, G.; NOELLI, S.; BARBIERI, C.; ROSELLI, E.; ... & CANTANI, A. *Noonan syndrome and related disorders: an update on clinical and molecular aspects. European Journal of Medical Genetics*, v. 54, n. 6, p. 373-384, 2011.
- DOUDNA, J. A.; CHARPENTIER, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, v. 346, n. 6213, p. 1258096, 2014.
- JINDAL, A. K.; PILANIA, R. K.; DUTTA, V.; SINGH, S. *RASopathies: Clinical Diagnosis and Molecular Mechanisms. Indian Journal of Pediatrics*, v. 82, n. 8, p. 702-707, 2015.
- LEE, K. A., STEVENS, S. E., MARIE-CLARK, D. J., & PRITCHARD, M. A. (2014). The health-related quality of life of children with Noonan syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 35(4), 217-223.
- NOONAN, J. A. (2005). Noonan syndrome revisited. *Journal of Pediatrics*, 147(6), 725-729.
- NOONAN, J. A.; ALLANSON, J. E.; ROBERTS, A. E.; TARTAGLIA, M. *Noonan Syndrome: The Complete Spectrum of Clinical Features. European Journal of Human Genetics*, v. 13, n. 4, p. 321-330, 2005.
- NOONAN, J. A.; ALLANSON, J. E.; ROBERTS, A. E.; TARTAGLIA, M. Growth hormone therapy in Noonan syndrome: A longitudinal study. *Journal of Pediatrics*, v. 142, n. 4, p. 356-360, 2003.



- PANDIT, B.; SARKOZY, A.; PENDE, M.; NEBEL, A.; MOLINARO, E.; SCHNEIDER, M.; ... & TARTAGLIA, M. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Genetics*, v. 39, n. 8, p. 1007-1012, 2007.
- PIERPONT, E. I.; TWOROG-DUBE, E.; ROBERTS, A. E. Neurocognitive and behavioral profile of children with Noonan syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, v. 30, n. 2, p. 79-84, 2009.
- RAUEN, K. A. The RASopathies. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, v. 14, n. 1, p. 355-369, 2013.
- ROBERTS, A. E.; ALLANSON, J. E.; TARTAGLIA, M.; GELB, B. D. *Noonan Syndrome. The Lancet*, v. 368, n. 9545, p. 1387-1399, 2007.
- ROBERTS, A. E.; ALLANSON, J. E.; TARTAGLIA, M.; GELB, B. D. Noonan Syndrome: Phenotypic Spectrum and Genotypic Correlations. *Journal of Pediatrics*, v. 162, n. 1, p. 35-40, 2013.
- ROBEYNS, K., CREYDT, T., FRANSSSENS, K., SWERON, I., LEYSSENS, B., & PAREYN, I. (2020). Comprehensive management of adult patients with Noonan syndrome. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*, 2, 100036.
- ROMANO, A. A.; ALLANSON, J. E.; GRIPP, K. W.; SCHUBERT, A.; KANG, X.; LOUIS, D. S.; ... & LAXOVA, R. *Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. Pediatrics*, v. 126, n. 4, p. e954-e964, 2010.
- TARTAGLIA, M., & GELB, B. D. (2005). Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 6, 45-68.
- TARTAGLIA, M., MECHERI, G., SARKOZY, A., PIZZO, A., OCONE, P., BORNOLO, G., LEPRI, F., & FRANCIOSO, G. (2010). Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome: the PTPN11 gene. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152A(2), 276-283.
- TARTAGLIA, M., ZAMPINO, G., & GELB, B. D. (2011). Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Molecular Syndromology*, 1(1), 2-26.

