

Alterações comportamentais na Síndrome de Noonan: dados preliminares brasileiros

Behavioral disturbances in Noonan Syndrome: Brazilian preliminary data

Recibido: Octubre de 2008
Aceptado: Diciembre de 2009

Érica Regina Mota

Graduada em Psicologia por la Universidade Presbiteriana Mackenzie, Brasil.

Débora Romeo Bertola

Médica y Profesora de la Unidade de Genética do Instituto da Criança do Departamento da Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

Chong Ae Kim

Médica y Profesora de la Unidade de Genética do Instituto da Criança do Departamento da Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil.

Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira

Psicóloga y profesora del Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Presbiteriana Mackenzie, Brasil.

Correspondencia: Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira. Rua Jorge Americano 141. São Paulo, Cep:05083-130. Telefone: (11)3831-2233. Fax: (11) 2114-8451. Correo electrónico: cris@teixeira.org

Resumo

Diferente de outros países de Europa e América do Norte, no Brasil, estudos sobre o perfil comportamental de pacientes com síndrome de Noonan (SN) são inexistentes. O objetivo do estudo foi traçar o perfil de funcionamento comportamental de 10 participantes (quatro do sexo feminino e seis do sexo masculino, sendo 8 adultos e 2 crianças), com mutação do gene PTPN11, compatível com a SN. Para isso, foram utilizados o Inventário de Comportamentos de Crianças e Adolescentes de 6 a 18 anos (CBCL/ 6-18) e o Inventário de Auto-Avaliação para Adultos de 18 a 59 anos (ASR). Os principais resultados apontam que na Escala de Funcionamento Adaptativo todos os participantes encontram-se na faixa de normalidade. Na Escala das Síndromes, os participantes adultos situam-se na normalidade e as crianças apresentam problemas, na faixa clínica, referentes às sub-escalas ansiedade/depressão, queixas somáticas e comportamento agressivo. Na

Abstract

Different from other countries of Europe and North American, studies about the behavioral profile of Noonan syndrome's patients are inexistent. The objective of this study was to report the profiles of behavioral functions of 10 participants (4 females and 6 males), with mutations in the PTPN11 gene. For this assessment it was used the Inventory of Behaviors of Children and Adolescents from 6 to 18 years (CBCL/6-18) and the Inventory of Auto-Evaluation for Adults from 18 to 59 years (ASR). The main results point that in Adaptive Functioning Scale all the participants were in the normality range. In the Syndrome Scale the adult participants were in normality range and the children were in clinical range to the sub-scales anxious/depressed, somatic complaints and aggressive behavior. In the DSM-Oriented Scale, 25% of the adult patients were in the borderline clinical range and clinical range, respectively, for Avoidant Personality

Escala orientada pelo DSM, 25% dos pacientes adultos encontram-se na faixa limítrofe e clínica, respectivamente, quanto a problemas típicos de personalidade evitativa e problemas de personalidade anti-social e, ambas as crianças apresentaram escores dentro da faixa clínica nas sub-escalas problemas afetivos e problemas de ansiedade. Esta amostra que é relativamente homogênea em função do mesmo tipo de gene envolvido (PTPN11) mostrou um perfil comportamental médio, no caso dos adultos, dentro da normalidade. Entretanto, os perfis individuais, tanto dos participantes adultos como das crianças mostram diversos problemas de comportamento internalizantes e externalizantes.

Palavras chave: síndrome de Noonan; fenótipo comportamental, habilidades cognitivas.

Problems and Antisocial Personality Problems. About the both children in this scale were in the clinical range of Affective Problems and Anxiety Problems. This relatively homogenous sample, regarding the PTPN11 gene, shows a normal adult behavioral profile, on the average. However, the individual children and adult profiles show diverse internalizing and externalizing behavioral disturbances.

Keywords: Noonan syndrome; behavioral phenotype, cognitive abilities.

Introdução

Nas últimas décadas ampliaram-se os estudos sobre os chamados fenótipos cognitivos e comportamentais de diversas doenças de origem genética (Duncan et al., 1981; Almeida, Matsumoto, Steiner, Spinola, 2001; Whittington, Holland, Webb, Butler, Clarke et al., 2002; Duarte, Bordin, Oliveira, & Bird, H, 2003; Rosell-Raga, 2003; Ruggieri & Arberas, 2003; Sarimski, 2002; Verhoeven, Hendriks, Doorakkers, Egger, Van der Burgt et al., 2004; Lee, Portnoy, Hill, Gillberg & Patton, 2005; Milner, Craig, Thompson, Veltman, Thomas et al., 2005; Benarroch, Hirsch, Genstil, Landau, Gross-Tsur, 2007; Feinstein & Singh, 2007). Um dos primeiros usos do termo fenótipo comportamental em doenças orgânicas genéticas foi do pesquisador Nyhan, em 1972, ao descrever comportamentos autolesivos de crianças com déficit de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase. Conforme a explicação dada ao termo pelo autor, entendeu-se que eram alterações ou transtornos comportamentais cujas causas não eram aprendidas e dependiam predominantemente de fatores biológicos associados às anormalidades genéticas. Ruggieri e Arberas (2003) publicaram um estudo de revisão teórica sobre diversos fenótipos comportamentais cujos padrões neuropsicológicos são biologicamente determinados e agruparam os padrões de acordo com características biológicas. Assim reconheceram a existência de alguns grupos de fenótipos, por exemplo, os associados a

doenças genéticas cuja base biológica foi identificada (síndromes de Lesch-Nyhan, Rett, X-Frágil, Noonan, Sotos, Aicardi, Angelman, Prader-Willi, Williams, Down, Smith-Magenis, Di George, Pallister-Killian, Turner e esclerose tuberosa). Neste estudo, Ruggieri e Arberas (2003) destacaram uma definição mais precisa de fenótipo comportamental oferecida por Flint e Yale (1994), como um padrão característico de anormalidades motoras, cognitivas, lingüísticas e sociais que se associam de maneira compatível com um transtorno biológico sem, necessariamente, subestimar a importância do ambiente no desenvolvimento.

A síndrome de Noonan (SN) foi reconhecida como uma doença, na década de 60, por Noonan e Ehmke (1963), em um grupo de crianças que apresentavam malformações associadas a defeitos cardíacos. Trata-se de uma doença autossômica dominante caracterizada por baixa estatura, dismorfismos faciais (hipertelorismo ocular, inclinação para baixo das fendas palpebrais, ptose palpebral, palato alto e má oclusão dentária, displasia auricular), pescoço curto e/ou alado, anomalias cardíacas, principalmente a estenose pulmonar valvar, deformidade externa e criptorquidia nos pacientes do sexo masculino (Noonan, 1994). Sua taxa de prevalência é relativamente elevada, entre 1:1000 e 1:2500 nascidos vivos. O gene principal, denominado PTPN11, mapeado na região cromossômica 12q24.1 é responsável por aproximadamente 50% dos casos (Tartaglia Kalidas, Shaw, Song, Musat et al., 2002;

Bertola et al., 2006). Em 3% dos casos há alterações no gene KRAS, localizado no braço curto do mesmo cromossomo 12. (Schubbert, Zenker, Rowe, Boll, Klein et al., 2006). Mais recentemente, descobriu-se que dois outros genes –SOS1 e RAF1– participantes da mesma via de sinalização do RAS MAPK, são também responsáveis pela síndrome, com uma frequência estimada de 20% e 8%, respectivamente (Pandit, Sarkozy, Pennacchio, Carta, Oishi et al., 2007; Tartaglia, Pennacchio, Zhao, Yadav, Fodale et al., 2007; Roberts, Araki, Swanson, Montgomery, Schiripo, et al., 2007).

Do ponto de vista clínico-médico também os pesquisadores se interessam pela relação genótipo-fenótipo. Por exemplo, o trabalho de Zenker, Buheitel, Rauch, Koenig, Bosse et al. (2004). No mesmo foram avaliados do ponto de vista citogenético-molecular e clínico 57 pacientes. Os principais resultados deste trabalho identificaram correlações entre mutações positivas no gene PTPN11 e diferentes anomalias cardíacas, a saber, estenose pulmonar, deformidade externa, baixa estatura, deformidade torácica, dismorfismos faciais, pescoço curto e/ou alado, e criptorquidia

Foram realizados diversos estudos para estabelecer correlações genótipo-fenótipo nesta síndrome, entretanto, ainda não há um consenso quanto a esta associação (Mussante Kehl, Majewski, Meinecke, Schweiger et al., 2002; Tartaglia et al., 2002; Zenker et al., 2004). No mesmo sentido, embora em menor quantidade, há trabalhos que descrevem diversas alterações de comportamento e transtornos psiquiátricos associados à síndrome, por exemplo, estudos clássicos realizados por Wood, Massarano, Super e Harrington (1995) que identificaram a ocorrência de perturbações de humor, problemas sociais e de comunicação em crianças e adolescentes. Lee et al. (2005) também descreveram, em um grupo de 48 crianças de 4 a 16 anos de idade, problemas emocionais e de desatenção.

Diferente dos autores anteriores, Verhoeven, Wingbermuehle, Egger; Van der Burgt, e Tuinier (2008) identificaram como características psicológicas de 10 pacientes, índices elevados de comportamentos de amizade, cooperação e habilidades sociais. Algumas destas discrepâncias nos dados comportamentais também estão presentes nos relatos de pesquisa referentes a habilidades cognitivas e existência de comorbidades psiquiátricas.

Ruggieri e Arberas (2003) dizem que muitas dessas discrepâncias podem ser o produto de anormalidades nos genes ou nas proteínas e enzimas comprometidas.

Por hora, a recente descoberta de quatro genes responsáveis pela doença permitirá avaliar se mutações nesses diferentes genes podem correlacionar com graus distintos de dificuldade de aprendizagem e alterações comportamentais. Comparado a outras síndromes genéticas, não há um vasto campo de estudos sobre as características psicológicas e psiquiátricas dos pacientes com SN conforme o gene envolvido. O primeiro estudo, ainda quando não tinha sido descrito nenhum padrão do fenótipo comportamental da síndrome, foi realizado por Wood e colaboradores (1995). Desta amostra eles identificaram em mais de 50% comportamentos de rigidez, alterações de humor, problemas de comunicação, apetite excessivo, dificuldades para expressar emoções. Poucas crianças apresentaram problemas de sono, comportamento agressivo, comportamentos do espectro autista. Ao avaliar os resultados da aplicação do inventário *Child Behaviour Checklist*, CBCL, os autores destacaram alterações em apenas duas escalas: problemas sociais e problemas de atenção, com diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle.

O relato de caso de um paciente de 19 anos com diagnóstico molecular de SN (mutação no gene PTPN11), publicado por Verhoeven et al. (2004) apresenta também alterações psiquiátricas do tipo ansiedade e transtorno fóbico sem agorafobia e perfil psicológico caracterizado por alexitimia. Também Verhoeven et al. (2008) publicaram um estudo cuja casuística foi composta por 10 pacientes com SN (6 com mutações no gene PTPN11, 1 com mutação no gene KRAS, 1 com mutação no gene SOS1 e 2 sujeitos com diagnóstico clínico apenas). Neste trabalho são divulgadas diferenças estatisticamente significativas entre o quociente de inteligência verbal (QIV) e o quociente de inteligência de execução (QIE), com melhores pontuações neste último. Do ponto de vista psiquiátrico alguns sujeitos desta amostra apresentaram sintomas de ansiedade, problemas de humor e problemas em habilidades cognitivas de reconhecimento de emoções e alexitimia.

Como apontado acima, são poucos os estudos que descrevem características psicológicas e comportamentais de pessoas com a doença. Especificamente no Brasil, não existem estudos que descrevam o perfil comportamental

destes pacientes e conseqüentemente aperfeiçoar formas de manejo individual e familiar destes pacientes. O objetivo deste estudo foi descrever características do perfil comportamental de um grupo de pacientes com diagnóstico genético-clínico de síndrome de Noonan (mutações no gene PTPN11).

Método

Participantes

Fizeram parte do estudo 10 sujeitos com síndrome de Noonan, todos com mutação *missense* no gene PTPN11. No grupo, oito sujeitos são adultos (cinco do sexo masculino e três do sexo feminino, com idade média de 31,5 anos) e dois são crianças (uma criança de cada sexo, cuja idade média é 9,5 anos). Os dados comportamentais referentes às duas crianças foram registrados a partir do relato das mães. No caso dos sujeitos acima de 18 anos, esses dados foram registrados a partir do relato deles próprios. Do total da amostra somente um sujeito não era alfabetizado, dois tinham primeiro grau, quatro tinham o segundo grau incompleto e três o segundo grau completo. Os sujeitos são acompanhados no Serviço de Genética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, especializado no atendimento de crianças e adultos com síndromes mal formativas. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos sob o protocolo CEP/UPM no 1016/11/07 e CAAE-0067.0.272.000-07.

Materiais

Os instrumentos usados para a avaliação comportamental foram as listas de comportamentos contidos nos instrumentos *Child Behavior Checklist* (CBCL/6-18) para os pacientes na faixa etária de seis até 17 anos e 11 meses e *Adult Self-Report*/18-59 (ASR) para pacientes cujas idades oscilam entre 18 e 59 anos. Ambos os instrumentos são de autoria de Achenbach e Rescorla (2001).

As respostas aos problemas de comportamento listados apresentam três formas de codificação que oscilam entre "não é verdadeira", "um pouco verdadeira" e "muito verdadeira". A maior parte das escalas de problemas do ASR tem correspondência com as escalas do CBCL/6-18.

Procedimentos

A coleta iniciou-se com a anamnese seguida da aplicação das listas de comportamentos CBCL/6-18 e ASR/18-59. Depois de avaliar os sujeitos, os dados foram registrados no programa *Assessment Data Manager* (ADM 7.2B) de Achenbach e Rescorla (2001), para a geração de diferentes perfis comportamentais sobre o sujeito avaliado. O programa permite que a pontuação bruta de ambas as escalas (CBCL/6-18 e ASR/18-59) seja convertida em escores T. Estes últimos ao serem comparados com as amostras normativas permitem estabelecer os pontos de corte para três tipos de faixas: clínica, limítrofe e não clínica. Os Escores T com as respectivas classificações por faixas permitem gerar os perfis de cada sujeito avaliado.

Em relação ao CBCL/6-18, os perfis gerados pelo programa são: * Perfil da escala global de competência em atividades, no social e na escola; * Perfil das síndromes que inclui as sub-escalas ansiedade/depressão, isolamento/depressão, queixas somáticas, problemas sociais, problemas de pensamento, problemas de atenção, comportamento de quebrar regras, comportamento agressivo; * Perfil das escalas orientado pelo DSM composto pelas sub-escalas problemas afetivos, problemas de ansiedade, problemas somáticos, déficit de atenção/problemas de hiperatividade, problemas de oposição e desafio e transtorno de conduta e; * Perfil dos Problemas Internalizantes, Externalizantes e Totais. Os problemas internalizantes são a soma dos problemas ansiedade/depressão; isolamento/depressão e queixas somáticas, incluídos no perfil das síndromes. Os Problemas Externalizantes são a soma dos problemas comportamento de quebrar regras e comportamento agressivo que estão incluídos também no perfil das síndromes e, a escala de Problemas Totais é a soma das escalas de problemas Externalizantes e Internalizantes. Vale esclarecer que a terminologia internalizante/internalização é utilizada por compreender principalmente problemas de natureza privada, enquanto a externalização envolve predominantemente conflitos interpessoais (Achenbach e Rescorla, 2001). O CBCL/6-18 apresenta dados brasileiros na sua forma anterior preliminares de validação (Bordin, Mari e Caiero, 1995).

No caso do ASR/18-59, os perfis e escalas gerados pelo programa são: * Escala das funções adaptativas relacionadas com os itens amigos, companheiro, família,

trabalho e educação; * Perfil das síndromes que inclui ansiedade/depressão, isolamento/depressão, queixas somáticas, problemas de pensamento, problemas de atenção, comportamento agressivo, comportamento de quebrar regras e comportamento intrusivo; * Perfil das escalas orientadas pelo DSM que incluem problemas de depressão, problemas de ansiedade, problemas somáticos, problemas de personalidade evitativa, transtorno de déficit de atenção/problemas de hiperatividade, problemas de personalidade anti-social; * Escala de Problemas Internalizantes composta pela soma dos escores dos problemas ansiedade/depressão, isolamento/depressão e queixas somáticas que estão incluídos no perfil das síndromes; * Escala dos Problemas Externalizantes que inclui a soma dos problemas referentes a comportamento agressivo, comportamento de quebrar regras e comportamento intrusivo, também incluídos no perfil das síndromes e, finalmente, a Escala sobre abuso de substâncias.

Resultados

Na Tabela 1 sumarizam-se as características do quadro clínico do grupo. Todos os escores T médios obtidos nas escalas de funcionamento adaptativo dos participantes adultos se localizaram na faixa de normalidade em relação a interações sociais, familiares e no trabalho. O item da escala companheiro não pontuou média já que, da presente amostra, apenas um sujeito possui parceiro (mãe de dois participantes). Em estudo realizado por Shaw, Kalidas, Crosby, Jeffery e Patton. (2007), encontrou-se que os sujeitos apresentavam déficits de sociabilidade, embora isto não afetasse a qualidade de vida que, de forma geral, foi avaliada como satisfatória. Resultados semelhantes foram obtidos neste estudo, pois de acordo com os dados, 90% dos sujeitos declararam não ter parceiro nem companheiro. Em contraposição, o item 'família' pontuou o maior escore T médio do grupo de adultos com 52 pontos, ou seja, o valor corresponde co a faixa de normalidade para esta escala. Também dentro da normalidade identificou-se a pontuação da média de adaptação obtida nos oito adultos conforme ASR/18-59 (48 pontos). Duas explicações são possíveis para explicar esta média elevada obtida na escala desadaptação social. São elas: a) Os contatos sociais, o trabalho e a satisfação geral destes participantes parecem ser suficientes para se adaptarem ao ambiente social e, b) De acordo com estudos anteriores, alguns pacientes com SN mostram dificuldades leves a moderadas no

reconhecimento de emoções com alterações dentro do espectro da alexitimia (Verhoeven et al., 2008). A alexitimia como dificuldade na capacidade de expressar emoções pode ser de causa biológica e ambiental (Guimarães e Yoshida, 2008). No entanto, independentemente da causa, trata-se de uma habilidade deficitária que pode ter interferido nas respostas dos participantes adultos ao inventário ASR/18-59. Pressupõe-se que do ponto alexitímico, alguns deles podem ter apresentado problemas para identificar e descrever alguns sentimentos e emoções. E isto pode ter contribuído com a obtenção de um perfil comportamental com poucas alterações, diferente de estudos anteriores (Wood, Massarano, Super e Harrington, 1995; Lee et al., 2005).

Tabela 1
Características clínicas dos participantes

Características clínicas	Freq/Total (%)
Baixa estatura	9/10 (90%)
Face típica	9/10 (90%)
Pescoço curto	8/10 (80%)
Deformidade externa	4/10 (40%)
Cardiopatia congênita	8/10 (80%)
Criptorquidia	5/06 (83%)
Atraso do DNPM/dificuldade escolar	5/10 (50%)
DNPM: Desenvolvimento Neuropsicomotor	

A Figura 1 mostra os escores T médios das escalas das síndromes nos pacientes adultos e crianças e, ao compará-los observa-se que, com exceção das escalas de crianças referentes à ansiedade/depressão (representada pelos itens chorar freqüentemente, sentir medo, achar que deve ser perfeito, reclamar que ninguém gosta deles, tensão e preocupar-se em demasia), queixas somáticas e comportamento agressivo (representada pelos itens depender de adultos, reclamar de solidão, ser alvo de provocações, sentir ciúmes com facilidade), as escalas restantes de todos os sujeitos atingiram valores dentro da normalidade abaixo de 65 pontos. A identificação destes problemas relativos às síndromes nas duas crianças refletiu-se também nas médias de escores T obtidas para problemas internalizantes (70,5 - faixa clínica) e problemas totais (69,5 - faixa clínica). Parece que estas alterações de comportamento que foram registradas a partir do relato das mães coincidem com alguns dos transtornos de humor citados por outros autores cujas casuísticas foram

crianças e adolescentes com SN (Ruggieri & Arberas, 2003; Verhoeven et al, 2004; Verhoeven et al, 2008). Embora a média das pontuações na escala de competências tenha sido normal nas três escalas (Atividades: 44,5; Social: 37 e Escola: 52,5), dados qualitativos obtidos com a aplicação do CBCL/6-18 indicam a presença de problemas de adaptação, sobretudo o que diz respeito à socialização. As mães informantes declararam que ambas as crianças diariamente sofrem provocações na escola. Neste último caso, caberia supuser se os mesmos podem ser alvo de fenômeno *bullying* devido à aparência física própria do fenótipo da SN (Lopes Neto, 2005).

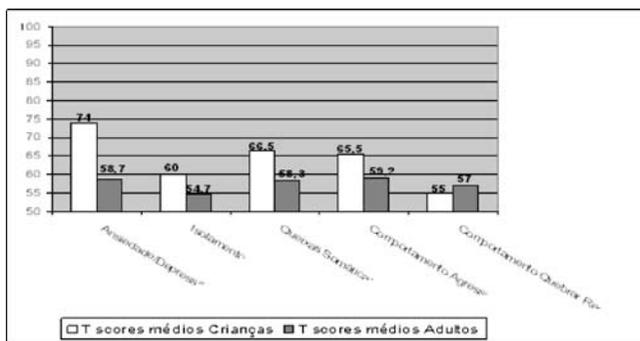


Figura 1. Escores T médios de crianças e adultos nas Escalas das Síndromes. São Paulo, 2009.

No grupo de pacientes adultos, em todas as escalas orientadas pelo DSM, as médias obtidas se localizam dentro do limite da normalidade, como mostra a Figura 2. Uma análise de alguns dos escores T individuais dos participantes permite destacar que apenas dois sujeitos adultos mantinham um relacionamento amoroso, entretanto a socialização era restrita ao âmbito familiar. Dos oito pacientes adultos, 25% deles pontuaram positivamente dentro da faixa limítrofe, para problemas típicos de personalidade evitativa expressa nos seguintes itens do instrumento: não se dar bem com outras pessoas; preferir estar sozinho a ficar na companhia de outros; ter falta de confiança em si mesmo; ter dificuldades em fazer e manter amigos; ficar pouco à vontade e facilmente se sentir envergonhado e, por último evitar se relacionar com o sexo oposto. Também 25% pontuaram dentro da faixa clínica para os problemas de personalidade anti-social a partir dos itens: discutir muito; culpar os outros pelos próprios problemas; desrespeitar as regras sociais; mentir ou enganar os outros; agredir fisicamente outras pessoas; se envolver em muitas brigas e tiver dificuldades em manter um emprego. Devido ao número amostral

restrito a oito participantes adultos e dois crianças não foi adequado realizar análises estatísticas correlacionais entre os dados das escalas. Entretanto as pontuações clínicas encontradas nos perfis individuais alertam sobre a existência de maior número de comportamentos problemáticos em comparação com a amostra normativa que parecem repercutir nos ambientes em que esses sujeitos estão inseridos. Isto se aplica tanto aos adultos como às crianças que pontuaram dentro da faixa clínica.

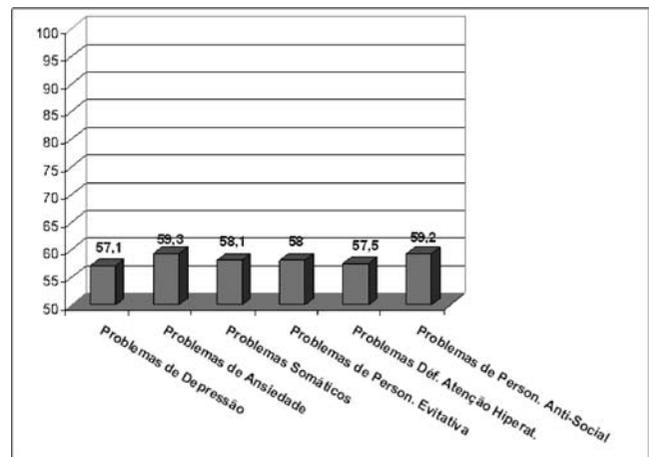


Figura 2. Escores T médios de adultos nas Escalas orientadas pelo DSM. São Paulo, 2009.

Segundo a percepção das mães, nas escalas orientadas pelo DSM, as duas crianças apresentaram escores dentro da faixa clínica na metade das sub-escalas (problemas afetivos, problemas de ansiedade, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade e comportamento desafiante e de oposição). Embora sejam apenas duas crianças, a existência destas alterações de comportamento permitem estabelecer um prognóstico reservado em relação à saúde mental de ambas as crianças da amostra, caso não existam intervenções psicológicas adequadas. Faz-se necessário uma orientação e tratamento psicoterapêutico que previna o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na idade adulta. Devido à inexistência de estudos descritivos atuais sobre o perfil comportamental de crianças com SN, compara-se este resultado obtido nos dois participantes com um estudo anterior que data de 1995 de Wood e colaboradores em que também é utilizado o CBCL/6-18. A amostra de crianças do estudo teve média de idade 9,3 anos e conforme a percepção materna das mães do estudo os principais padrões comportamentais considerados alterados foram irritabilidade, dificuldades de comunicação, ecolalia, falta de iniciativa,

comportamento agressivo com seus pares, problemas de alimentação e dificuldades para expressar emoções. A hiperatividade não foi o padrão comportamental mais referido pelas mães e sim a hipoatividade, o que difere dos resultados das duas crianças participantes de nosso estudo. É importante reiterar que a escassez de trabalhos sobre perfil comportamental de pacientes com SN limita o desenvolvimento de uma caracterização de perfil homogêneo entre os pesquisadores, inclusive uma caracterização que abranja as anormalidades gênicas dos pacientes (Sarimski, 2000; Zenker et al., 2004).

Discussão

Estudos sobre caracterizações psicológicas de pacientes com SN e variantes malformativas semelhantes são praticamente inexistentes no Brasil (Suzigan, Silva, Marini, Baptista, Guerra Júnior et al., 2004; Suzigan, Silva, Guerra, 2005). Isto se comprovou ao efetuar uma busca bibliográfica sobre o tema do trabalho. Os estudos brasileiros registrados em bases científicas, como *Scientific Electronic Library Online* - Scielo; Literatura Internacional em Ciências da Saúde – MEDLINE; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS e, National Library of Medicine and the National Institute of Health – Pubmed, pertenciam exclusivamente à área médica-genética (Bertola et al., 2007; Cancino Gaião, Sant'Ana Filho, & Oliveira, 2007; Ortega Guaré, Kawaji, & Ciamponi, 2008; Ferreira, Souza, Montenegro, Malaquias, Arnhold et al, 2008).

Houve homogeneidade da amostra em relação ao mesmo tipo de gene envolvido (PTPN11), embora seja conhecido que as mutações neste gene podem ser distintas (Bertola et al., 2006). Observou-se que, quanto às alterações comportamentais nos oito participantes adultos, há predomínio de um perfil comportamental médio localizado dentro da faixa da normalidade. Entretanto, quando as análises são individuais, cinco dos oitopacientes avaliados pontuaram individualmente dentro da faixa clínica em diversas sub-escalas das síndromes e em escalas orientadas pelo DSM. A saber, problemas de ansiedade e depressão, queixas somáticas, problemas de personalidade evitativa e agressiva, comportamentos agressivos e comportamentos de quebrar regras. Isto demonstra que os participantes do presente estudo apresentam alterações de comportamento que devem repercutir na interação social e se supõe que alguns desses

transtornos comportamentais possam estar associados às características físicas do quadro clínico, por exemplo, aparência física e baixa estatura. Algumas das pontuações positivas nas escalas individuais do DSM podem indicar um prognóstico reservado tanto em relação a problemas internalizantes quanto a problemas externalizantes.

Uma limitação do estudo foi o tamanho amostral, entretanto, um fato tornou-se relevante. De um lado um perfil comportamental dos oito adultos cujas médias nas escalas do ASR/18-59 localizam-se preferencialmente dentro da normalidade. De outro, dois perfis de crianças provenientes do informe das mães com alterações expressivas em muitas escalas. Isto permite uma alerta: quando estes pacientes sejam avaliados do ponto de vista psicológico e comportamental, recomenda-se que sejam efetuadas, além de avaliações baseadas no auto-relato, outras avaliações que abranjam o informe de familiares. Isto poderá garantir um perfil mais acurado de alterações de comportamento caso as mesmas existam. A mesma recomendação caberá a grupos de crianças.

Este trabalho tem o intuito de estimular futuros estudos brasileiros com avaliação detalhada sobre aspectos comportamentais e funções neuropsicológicas para que haja dados de comparação do fenótipo comportamental em pacientes com esta doença, assim como desenvolver estratégias de manejo adequadas a cada caso.

Como assinalam Sarimski (2000) e Suzigan et al. nos trabalhos de 2004 e 2005, novos estudos com avaliação detalhada sobre aspectos comportamentais e cognitivos são necessários. Eles poderão fornecer relações importantes sobre possíveis fenótipos em associação com o tipo de anomalia genética e com as proteínas e enzimas envolvidas, assim como estabelecer as principais alterações de comportamento e de ajustamento social que poderão ser passíveis de orientações e de intervenções psiquiátricas, psicológicas e sociais.

Referências

Achenbach, T.M. & Rescorla, L.A. (2001). *Mental health practitioners guide for the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA)*. (4th ed.). Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.

- Almeida, L.A.B; Matsumoto, M.S; Steiner, A.L.F. & Spinola, A.M.C. (2001). Síndrome de Turner: Avaliação psicológica e repercussões sobre a imagem corporal de pacientes pré púberes. In <http://www.brazilpednews.org.br/deze2001/bnp111.htm>.
- Benarroch, F; Hirsch, H.J; Genstil, L; Landau, Y.E. & Gross-Tsur, V. (2007). Prader-Willi syndrome: medical prevention and behavioral challenges. *Child Adolescent Psychiatry Clin N Am*, 16(3), 695-708.
- Bertola, D.R; Pereira, A.C; Albano, L.M; Oliveira, P.S; Kim, C.A. & Krieger, J.E. (2006). PTPN11 Gene Analysis in 74 Brazilian Patients with Noonan Syndrome or Noonan-like Phenotype. *Genet Test*, 10, 186-191.
- Bertola, D.R; Pereira, A.C; Brasil, A.S; Albano, L.M; Kim, C.A. & Krieger, J.E. (2007). Further evidence of genetic heterogeneity in Costello syndrome: involvement of the KRAS gene. *J Hum Genet*, 52(6), 521-6.
- Bordin, I.A; Mari, J.J. & Caeiro, M.F. (1995). Validação da Versão Brasileira do Child Behavior Checklist (CBCL) (Inventário de Comportamentos da Infância e Adolescência): Dados Preliminares. *Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria*, 17;55-66.
- Cancino, C.M; Gaião, L; Sant'Ana Filho, M. & Oliveira, F.A. (2007). Giant cell lesions with a Noonan-like phenotype: a case report. *J Contemp Dent Pract*, 8(4), 67-73.
- Duarte, C.S; Bordin, I.A.S; Oliveira, A. & Bird, H. (2003). The CBCL and the Identification of Children with Autism and Related Conditions in Brazil: Pilot Findings. *J Autism Dev Disord*, 33, 1573-3432.
- Duncan, W.J; Fowler, R.S; Farkas, L.G; Ross, R.B; Wright, A.W; Bloom et al. (1981). A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet*, 10(1), 37-50.
- Feinstein, C. & Singh, S. (2007). Social phenotypes in neurogenetic syndromes. *Child Adolescent Psychiatry Clin N Am*, 16(3), 631-47.
- Ferreira, L.V; Souza, S.C; Montenegro, L.R; Malaquias, A.C; Arnhold, I.J; Mendonca et al. (2008). Analysis of PTPN11 gene in idiopathic short stature children and Noonan syndrome patients. *Clin Endocrinol* (a publicar).
- Flint, J. & Yale, W. (1994). Behavioural phenotypes. In Rutter M, Taylor E, Hersov L, eds. *Child and adolescent psychiatry*. 3 ed. Oxford: Blackwell Scientific, p. 666-687.
- Guimarães, L P M & Yoshida, E M P. (2008). Doença de Crohn e retocolite ulcerativa inespecífica: alexitimia e adaptação. *Psicol. teor. Prat.*, 10(1), 52-63.
- Lee, D; Portnoy, S; Hill, P; Gillberg, C. & Patton, M.A. (2005). Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 47, 35-38.
- Lopes Neto, A. (2005). Bullying: Comportamento agressivo entre estudantes. *Jornal de Pediatria*, 81(5), 164-172.
- Milner, M; Craig, E.E; Thompson, R.J; Veltman, M.W.M; Thomas, N.S; Roberts, S. et al. (2005). Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioral features by genetic subtype. *J Child Psychol Psychiatry*, 89, 1096.
- Musante, L; Kehl, H.G; Majewski, F; Meinecke, P; Schweiger, S; Gillessen-Kaesbach, G. et al. (2002). Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet.*, 11, 201-206.
- Nyhan, W.L. (1972). Behavioral phenotypes in organic genetics diseases. Presidential address to the Society for pediatric research. *Pediatr Res.*, 6(1), 1-9.
- Noonan, J. & Ehmke, D.A. (1963). Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr.*, 63, 468-70.
- Noonan, J.A. (1994). Noonan syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*, 33, 548-555.
- Ortega, A.O; Guaré, R.O; Kawaji, N.S. & Ciamponi, A.L. (2008). Orofacial aspects in Noonan syndrome: 2 case report. *J Dent Child*, 75(1), 85-90.
- Pandit, B; Sarkozy, A; Pennacchio, L.A; Carta, C; Oishi, K; Martinelli, S. et al. (2007). Gain-Of-Function Raf1 Mutations Cause Noonan and Leopard Syndromes With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Nat Genet*, 39, 1007-1012.

- Roberts, A.E; Araki, T; Swanson, K.D; Montgomery, K.T; Schiripo, T.A; Joshi, V.A. et al. (2007). Germline Gain-Of-Function Mutations In Sos1 Cause Noonan Syndrome. *Nat Genet*, 39, 70-74.
- Rosell-Raga, L. (2003). Fenótipos conductuales en el síndrome de Prader Willi. *Rev Neurol*, 36 (Supl 1), S153-S157.
- Ruggieri, V.L. & Arberas, C.L. (2003). Behavioral phenotypes. Biologically determined neuropsychological patterns. *Rev Neurol*. 37(3), 239-53.
- Sarimski, K. (2000). Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genetic Counseling*, 11(4), 383-90.
- Sarimski, K. (2002). Analysis of intentional communication in severely handicapped children with Cornelia-de-Lange syndrome. *J Commun Disord*, 35(6), 483-500.
- Schubbert, S; Zenker, M; Rowe, S.L; Boll, S; Klein, C; Bollag, G. et al. (2006). Germline Kras Mutations Cause Noonan Syndrome. *Nat Genet*, 38, 331-336.
- Shaw, A.C; Kalidas, K; Crosby, A.H; Jeffery, S. & Patton, M.A. (2007). The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Archives of Disease in Childhood*, 92, 128-132.
- Suzigan, L.Z.C; Silva, R.B.P; Marini, S.H.V.L; Baptista, M.T.M; Guerra Júnior, G; Magna, L.A. & Guerra, A.T.M. (2004). A percepção da doença em portadoras da síndrome de Turner. *J pediatr*, 80(4), 309-314.
- Suzigan, L.Z.C; Silva, R.B.P. & Guerra, A.T.M. (2005). Aspectos psicossociais da síndrome de Turner. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 49 (1).
- Tartaglia, M; Kalidas, K; Shaw, A; Song, X; Musat, D.I; Van Der Burgt, I et al. (2002). Ptpn11 Mutations In Noonan Syndrome: Molecular Spectrum, Genotype-Phenotype Correlation and Phenotypic Heterogeneity. *Am J Hum Genet.*, 70, 1555-63.
- Tartaglia, M; Pennacchio, L.A; Zhao, C; Yadav, K.K; Fodale, V; Sarkozy, A et al. (2007). Gain-Of-Function Sos1 Mutations Cause a Distinctive Form Of Noonan Syndrome. *Nat Genet*. 39, 75-9.
- Verhoeven, W.M; Hendriks, J.I; Doorakkers, M.C; Egger, J.I; Van der Burgt, I. & Tuinier, S. (2004). Alexithymia in Noonan syndrome. *Genet Couns*, 15(1), 47-52.
- Verhoeven, W.M; Wingbermühle, E; Egger, J.I; Van der Burgt, I. & Tuinier, S. (2008). Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet A*. 146A(2), 191-6.
- Whittington, J; Holland, A; Webb, T; Butler, J; Clarke, D. & Boer, H. (2002). Relationship between clinical and genetic diagnosis of Prader Willi syndrome. *Journal Medicine Genetic*, 39, 926-932.
- Wood, A; Massarano, A; Super, M. & Harrington, R. (1995). Behavioural Aspects and Psychiatric Findings In Noonan's Syndrome. *Arch Dis Child.*, 72(2), 153-155.
- Zenker, M; Buheitel, G, Rauch R; Koenig, R; Bosse, K. & Kress W. (2004). Genotype-Phenotype Correlations In Noonan Syndrome. *The Journal Of Pediatrics*, 144, 368-374.

