

新生儿Noonan综合征1例并文献复习

冯婷婷¹, 沈鑫¹, 李尚滨^{1,2*}

¹山东第一医科大学附属省立医院全科医学科, 山东 济南

²山东第一医科大学附属省立医院老年医学科, 山东 济南

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月25日

摘要

Noonan综合征(NS)是一种丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路(RAS-MAPK)相关基因突变导致的一种遗传性疾病, 以常染色体显性遗传为主, 个别基因突变会导致常染色体隐性遗传。目前国内针对NS的诊治仍然缺乏经验, 诊断大多依赖患者随年龄增长而逐渐明显的临床特征以及NS相关基因检测。这就意味着在临床工作中可能无法及时发现并作出诊断, 无法尽早对NS的疾病进展做出有效干预, 以致当患者因各种NS相关并发症就诊时, 已经产生了无法逆转的器质性损害。本文中我们对山东第一医科大学附属省立医院收治的1例新生儿Noonan综合征的患者进行回顾性分析并针对相关文献进行复习归纳。旨在为临床工作者提供早期识别诊断的经验, 提高临床医生对于NS的认知水平与了解。

关键词

Noonan综合征, 遗传性疾病, 特殊面容, 新生儿

A Case Report of Noonan Syndrome in Newborn Infant and Literature Review

Tingting Feng¹, Xin Shen¹, Shangbin Li^{1,2*}

¹Department of General Practice, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Department of Geriatric Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Nov. 25th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 25th, 2024

Abstract

Noonan syndrome (NS) is a hereditary disease caused by mutations in genes related to the RAS-mitogen-activated protein kinase signalling pathway (RAS-MAPK), which is predominantly inherited

*通讯作者。

文章引用: 冯婷婷, 沈鑫, 李尚滨. 新生儿 Noonan 综合征 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1072-1077.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123188

in an autosomal dominant manner, with individual mutations leading to autosomal recessive inheritance. At present, there is still a lack of experience in the diagnosis and treatment of NS in China, and most of the diagnosis relies on the clinical features of the patient that become obvious with age and the NS-related gene test. This means that it may not be possible to detect and diagnose NS in time and intervene in the disease progression of NS as early as possible, so that by the time the patient seeks treatment for various NS-related complications, irreversible organic damage has already occurred. A case of neonatal Noonan syndrome admitted to the Provincial Hospital of Shandong First Medical University was retrospectively analysed and the relevant literature was reviewed and summarized. The aim is to provide clinicians with relevant diagnostic experience and improve their knowledge and understanding of NS.

Keywords

Noonan Syndrome, Hereditary Disorders, Special Facial Features, Neonatal

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Noonan 综合征(Noonan syndrome)是一种可由不同的基因突变所致的具有相似临床表现的常染色体显性遗传病,仅有少数病例呈常染色体隐性遗传,是先天性心脏病的第二大常见综合征原因,发病率仅次于 21 三体,典型临床表现包括特征性面容、身材矮小、颈蹼、胸廓畸形、先天性心脏病、骨骼发育异常、出血倾向、淋巴管发育不良、喂养困难、隐睾[1] [2]。于 1968 年由 Jacqueline Noonan 首次报道,国外文献报道发生率 1/2500~1/1000 活产儿[3],国内暂无准确的流行病学数据。本文详细介绍了本院 1 例伴有先心病、血小板减少的 Noonan 综合征患儿,结合国内外相关文献回顾复习,探讨该病已知的基因突变位点,总结不同基因突变临床特征的共同点及区别,提供临床经验,提高该病早期诊断及医务工作者对该病的整体认识水平。

2. 病例资料

2.1. 一般资料

患儿,男,8 d;系 G5P3,胎龄 37⁺1 周,剖宫产娩出,出生体重 3400 g,患儿生后第 3 天测黄疸值 21.9/16.2/13.9 mg/dl,收入 NICU 住院治疗,入院后查血常规发现血小板减低($21 \times 10^9/L$),遂予补充去白机采血小板、人免疫球蛋白治疗,后转入新生儿科。辅助检查:血常规 + 超敏 CRP:白细胞计数 $29.81 \times 10^9/L$,红细胞计数 $4.89 \times 10^{12}/L$,血小板计数 $38 \times 10^9/L$,超敏 C 反应蛋白 1.60 mg/L。心脏超声检查:先天性心脏病、室间隔缺损(膜周部)、房间隔缺损(筛孔型)、动脉导管未闭。腹部、双侧睾丸及阴囊超声:右肾积水、双侧睾丸下降不全。骨髓常规检查结果:骨髓增生尚活跃,未见巨核细胞,血小板少见。颅脑 M 平扫 + 弥散成像检查:左侧额叶髓质长 T1 长 T2 信号;左侧颞顶部脑外间隙增宽。患儿吸吮能力较同龄儿差,喂养较困难;反应差,原始反射减弱,少哭少动;血小板低,有出血风险。

2.2. 入院查体

出生体重 3400 g,身长 50 cm,足月儿貌,反应好,面色黄染,呼吸平稳,无呼吸暂停,无呻吟。头颅无畸形,前额宽,前囟 $1.0 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm}$,平软。眼距宽,低耳位,鼻子短而宽,根部凹陷,人中沟深,小下巴,短颈。胸廓无畸形,无三凹征,双肺呼吸音粗。心音有力,心前区可闻及 3/6 级收缩期杂音。腹

软，无胃肠型，脐带未脱落，肝脾未触及。脊柱四肢无畸形。指(趾)甲过指(趾)端，双手通贯掌。外生殖器男婴型，阴茎短小，双侧阴囊空虚。

2.3. 遗传基因检测报告

PTPN11(NM_002834.5):HG19 位置: chr12:112915455; 转录本: NM002834.5Exon8; 核苷酸与氨基酸改变: c.854T>C(p.F285S); ACMG 变异分类: 1 类——致病突变; 家系分析: 二代测序数据显示, 患儿父母没有携带该变异, 该变异可能为新发。

3. 诊断结果

根据 Noonan 综合征的诊断标准[4]: 若存在典型的特殊面容, 并满足主要标准中的 1 条或次要标准中的 2 条; 若面容特殊但不典型, 则需满足主要标准中 2 条或次要标准中的 3 条。主要标准见图 1。

特征	主要标准	次要标准
面容	典型的特殊面容	特殊面容
心脏	PVS、HCM、NS典型的心电图改变	其他心脏缺陷
身高	<同性别同年龄的第3百分位	<同性别同年龄的第10百分位
胸廓	鸡胸或漏斗胸	胸廓宽
家族史	一级亲属确诊NS	一级亲属拟诊NS
其他	以下条件同时具备: 智力落后、隐睾和淋巴管发育不良	具备以下条件之一: 智力落后、隐睾和淋巴管发育不良

Figure 1. Diagnostic criteria for Noonan syndrome

图 1. Noonan 综合征诊断标准

该患儿有典型的特殊面容: 前额宽大、宽眼距、短鼻、鼻根宽、低耳位、鼻唇沟深、上唇饱满呈噘嘴样、短颈、隐睾、阴茎短小等特征, 见图 2, 伴有房间隔及室间隔缺损、喂养困难等临床表现, 且遗传基因检测提示 PTPN11 基因的突变, 满足 NS 的诊断。



Figure 2. Specific clinical presentation of the child

图 2. 患儿特殊的临床表现

4. 讨论

Noonan 综合征由基因突变导致,不同位置的基因突变导致的 Noonan 综合征的表型不尽相同,基因检测对于 Noonan 综合征患儿的早期诊断、后续治疗和随访预后都具有一定的指导意义[5]。目前已知的致病基因包括 PTPN11、SOS1、RAF1、BRAF、HRAS、KRAS、NRAS、SHOC2、MAP2K1、MAP2K2、CBL、RIT1、RASA2、A2ML1、SOS2、LZTR1 和 SPRED2 等 16 种基因变异与 Noonan 综合征的发病相关[6] [7]。而不同的致病基因所导致的 Noonan 综合征之间的表型是有差异的,各有不同特点。

NS 患者中约 50%的患者是由于 PTPN11 突变所致[1] [3], PTPN11 为 Noonan 综合征最常见的致病基因,与酪氨酸磷酸酶 SHP-2 表达有关,参与调节真核细胞对多种细胞外刺激的反应,如激素、细胞因子和生长因子[5]。已被证实该突变与胸部畸形、隐睾、面部特征和身材矮小有关,由 PTPN11 错义突变导致的患者更有可能患有肺动脉狭窄(PVS)和房间隔缺损(ASD),而患有肥厚型心肌病可能性小[1]。该患儿恰为 PTPN11 基因突变,目前已经存在隐睾、特殊面容、房室间隔缺损等表现,随着年龄增长很有可能出现肺动脉狭窄,因此针对此患儿,后期应更加关注心血管相关的并发症。SOS1 基因为 Noonan 综合征次常见的致病基因,具有致病性 SOS1 突变的儿童更有可能患有肺动脉狭窄(PVS)、主动脉瓣膜疾病及多瓣膜发育不良,但身材矮小较少见[8]。SOS2 基因突变的表型与 SOS1 突变的表型相差不大,也主要表现为心血管异常,以间隔缺损最常见。3.5%~15%的患儿携带 RAF1 基因突变,80%到 95%的 RAF1 突变的患儿几乎都患有肥厚性心肌病(HCM) [9]。约 2%的患儿携带 KRAS 突变,其表现为严重的生长障碍和认知障碍。SHOC2 突变所致 Noonan 综合征患儿伴有 NS 样面部特征,生长障碍,轻度认知障碍以及二尖瓣发育不良和房间隔缺损,最独特的特征表现为毛发稀疏易脱落[10] [11]。BRAF 基因突变的患儿常表现为新生儿时生长迟缓、喂养困难,颅面部异常,轻至中度认知缺陷,骨骼异常和肌张力减退,多发性痣和深色雀斑的患病率也较高[9] [12]。NRAS 基因突变的患儿除了 NS 典型的表现外,还会出现巨头畸形、毛发异常和感音性听力障碍,且相对于其他基因突变更容易发生色素沉着的皮肤损害,如雀斑或咖啡斑[13]。LZTR1 突变导致的 Noonan 综合征呈常染色体隐性遗传, LZTR1 相关 Noonan 综合征有不同的表现而且是有癌症易感倾向,易患有神经鞘瘤病和急性淋巴细胞白血病[14]; LZTR1 缺陷导致 RAS 水平积累、信号亢进和心肌细胞肥大,最终导致肥厚性心肌病(HCM),但对两个受影响的等位基因之一进行基因校正,证明一个功能性 LZTR1 等位基因足以维持心肌细胞中正常的 RAS-MAPK 活性[15]。具有致病胚系 CBL 基因突变的患者具有头面部异常、咖啡色黄斑、隐睾症和生长发育迟缓等临床特征,而且对小儿成人型慢性粒细胞白血病(JMML)有显著的易感性[10]。HRAS 基因点突变除了有特征性面容、心血管异常、皮肤和肌肉骨骼异常外,还会伴有智力低下以及肿瘤易感性。其最常见的恶性肿瘤是胚胎性横纹肌肉瘤,此外还有神经母细胞瘤、膀胱癌[16]。RIT1 基因突变导致 NS 的患儿产前检查异常率较高。大多数患者有典型的 NS 颅面畸形,部分患者有身材矮小和运动发育障碍,心脏畸形发生率高, HCM 常见,部分患者有心律失常及血液系统疾病,淋巴管异常也常见[17] [18]。MAP2K1/MAP2K2 突变患者心血管受累的表现较少,而且一般受累程度比较轻[8]。最近, SPRED2 中的双等位基因 LoF 变体被认为会导致 NS 样表型,改基因突变的病例报道较少,但基本都呈现出典型的面部特征,具有不同程度的生长迟缓和先天性心脏缺陷,如 PVS、HCM [19]。

由此可见, NS 临床表现除了特殊面容之外会伴有多个系统受累的表现。因此, NS 患者诊断明确后,需完善包括心血管系统、生长发育、内分泌、骨骼、泌尿生殖系统、消化道、血液、肿瘤、神经、视力及听力等多系统的评估,以便我们可以针对不同系统受累情况及时做出诊疗。在治疗上目前 NS 仍以对症为主。对于心血管系统的异常如 PVS,可根据狭窄程度,选择定期随访、介入治疗或外科手术。HCM 的患者,可先予药物控制,如 β 受体阻滞剂等,必要时需要手术解除流出道梗阻。NS 所致的发育迟缓、身

材矮推荐应用重组人生长激素(rhGH)治疗, 但应用重组人生长激素(rhGH)的治疗过程中, 需要密切监测 IGF1、心脏超声。对听力损失者, 需及时转至耳鼻喉专科就诊, 及时给予助听器或人工耳蜗治疗, 可获得较好的疗效。更加全面、熟悉的掌握和总结归纳 NS 的临床表现, 尤其是有提示作用的特征性表现, 有助于我们临床工作者更加敏锐的发觉疾病的发生, 更早地阻止病情进展, 以便获得良好的预后。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Romano, A.A., Allanson, J.E., Dahlgren, J., Gelb, B.D., Hall, B., Pierpont, M.E., *et al.* (2010) Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics*, **126**, 746-759. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3207>
- [2] Cesur Aydin, K. and Ozcan, I. (2008) Noonan Syndrome: A Review. *Minerva Pediatrics*, **60**, 343-346.
- [3] Roberts, A.E., Allanson, J.E., Tartaglia, M. and Gelb, B.D. (2013) Noonan Syndrome. *The Lancet*, **381**, 333-342. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61023-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61023-x)
- [4] Bhambhani, V. and Muenke, M. (2014) Noonan Syndrome. *American Family Physician*, **89**, 37-43.
- [5] Tafazoli, A., Eshraghi, P., Koleti, Z.K. and Abbaszadegan, M. (2017) Noonan Syndrome—A New Survey. *Archives of Medical Science*, **1**, 215-220. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.64720>
- [6] 李辛, 王秀敏, 王剑, 傅立军, 罗小平, 傅君芬, 沈亦平. Noonan 综合征的临床实践指南[Z]. 2022-03-10.
- [7] Chen, Q., Hong, D., Huang, Y., Zhang, Z. and Wang, S. (2024) Phenotypic and Genotypic Spectrum of Noonan Syndrome: A Retrospective Analysis of 46 Consecutive Pediatric Patients Presented at a Regional Cardiac Center in China. *Heliyon*, **10**, e27038. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27038>
- [8] Leoni, C., Blandino, R., Delogu, A.B., De Rosa, G., Onesimo, R., Verusio, V., *et al.* (2021) Genotype-Cardiac Phenotype Correlations in a Large Single-Center Cohort of Patients Affected by Rasopathies: Clinical Implications and Literature Review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **188**, 431-445. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62529>
- [9] Sarkozy, A., Carta, C., Moretti, S., Zampino, G., Digilio, M.C., Pantaleoni, F., *et al.* (2009) Germline BRAF Mutations in Noonan, LEOPARD, and Cardiofaciocutaneous Syndromes: Molecular Diversity and Associated Phenotypic Spectrum. *Human Mutation*, **30**, 695-702. <https://doi.org/10.1002/humu.20955>
- [10] Hebron, K.E., Hernandez, E.R. and Yohe, M.E. (2022) The RASopathies: From Pathogenetics to Therapeutics. *Disease Models & Mechanisms*, **15**, dmm049107. <https://doi.org/10.1242/dmm.049107>
- [11] Komatsuzaki, S., Aoki, Y., Niihori, T., Okamoto, N., Hennekam, R.C.M., Hopman, S., *et al.* (2010) Mutation Analysis of the SHOC2 Gene in Noonan-Like Syndrome and in Hematologic Malignancies. *Journal of Human Genetics*, **55**, 801-809. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.116>
- [12] Tartaglia, M., Gelb, B.D. and Zenker, M. (2011) Noonan Syndrome and Clinically Related Disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **25**, 161-179. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.002>
- [13] Ekvall, S., Wilbe, M., Dahlgren, J., Legius, E., van Haeringen, A., Westphal, O., *et al.* (2015) Mutation in NRAS in Familial Noonan Syndrome—Case Report and Review of the Literature. *BMC Medical Genetics*, **16**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0239-1>
- [14] Johnston, J.J., van der Smagt, J.J., Rosenfeld, J.A., Pagnamenta, A.T., Alswaid, A., Baker, E.H., *et al.* (2018) Autosomal Recessive Noonan Syndrome Associated with Biallelic LZTR1 Variants. *Genetics in Medicine*, **20**, 1175-1185. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.249>
- [15] Busley, A.V., Gutiérrez-Gutiérrez, Ó., Hammer, E., Koitka, F., Mirzaiebadizi, A., Steinegger, M., *et al.* (2024) Mutation-induced LZTR1 Polymerization Provokes Cardiac Pathology in Recessive Noonan Syndrome. *Cell Reports*, **43**, Article ID: 114448. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114448>
- [16] Beukers, W., Hercegovac, A. and Zwarthoff, E.C. (2013) HRAS Mutations in Bladder Cancer at an Early Age and the Possible Association with the Costello Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, **22**, 837-839. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.251>
- [17] Aly, S.A., Boyer, K.M., Muller, B.A., Marini, D., Jones, C.H. and Nguyen, H.H. (2020) Complicated Ventricular Arrhythmia and Hematologic Myeloproliferative Disorder in RIT1-Associated Noonan Syndrome: Expanding the Phenotype and Review of the Literature. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **8**, e1253. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1253>

-
- [18] Kouz, K., Lissewski, C., Spranger, S., Mitter, D., Riess, A., Lopez-Gonzalez, V., *et al.* (2016) Genotype and Phenotype in Patients with Noonan Syndrome and a RIT1 Mutation. *Genetics in Medicine*, **18**, 1226-1234.
<https://doi.org/10.1038/gim.2016.32>
- [19] Onore, M.E., Caiazza, M., Farina, A., Scarano, G., Budillon, A., Borrelli, R.N., *et al.* (2023) A Novel Homozygous Loss-of-Function Variant in SPRED2 Causes Autosomal Recessive Noonan-Like Syndrome. *Genes*, **15**, Article No. 32.
<https://doi.org/10.3390/genes15010032>