

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002989

17例 Noonan 综合征临床表型与基因型特点

张 文, 林云婷, 李 端, 李秀珍, 陶春燕, 梅慧芬, 程 静, 江敏妍, 刘 丽

(广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科, 广州 510623)

【摘要】目的:为了增进对 Noonan 综合征(Noonan syndrome, NS)的认识, 本文分析和总结了 17 例 NS 患儿的临床特点及基因分析结果。**方法:**回顾性分析 2015 年 10 月至 2021 年 2 月在广州市妇女儿童医疗中心诊断的 17 例 NS 患儿临床资料, 通过全外显子联合 Sanger 测序分析基因变异类型。**结果:**17 例 NS 患儿中男 11 例、女 6 例, 诊断中位年龄 4 岁(5 个月~11 岁 10 个月)。17 例患儿均具有典型特殊面容, 伴有不同程度的精神运动发育迟缓; 16 例患儿就诊时身高身高标准差评分(standard deviation scores, SDS) < -2; 3 例有隐睾, 3 例有漏斗胸, 3 例有鸡胸, 2 例有头发卷曲。8 例检出心脏结构异常, 其中肺动脉瓣狭窄伴房间隔缺损 3 例, 房间隔缺损 2 例, 肺动脉瓣狭窄 1 例, 动脉导管未闭伴二尖瓣脱垂并轻度关闭不全 1 例, 室间隔与左室壁不均匀增厚 1 例。5 例检出 *PTPN11* 基因突变; 4 例检出 *BRAF* 基因突变; 3 例检出 *KRAS* 基因突变; 2 例检出 *SHOC2* 基因突变, 1 例检出 *RAFI* 基因突变, 1 例检出 *CBL* 基因突变, 1 例检出 *SOS1* 基因突变。其中 4 个为新突变: *PTPN11* 基因突变 p.R4G 和 p.H426R、*RAFI* 基因突变 p.V263G 及 *CBL* 基因突变 p.R631Dfs*17, 其余 13 个突变均为已知致病突变。1 例为母源性, 其余 16 例均为自发突变。3 例接受重组人生长激素治疗, 身高明显改善, 定期随访无不良反应发生; 1 例因心肌肥厚给予美托洛尔治疗。**结论:**NS 临床表现有很多共性也有明显的异质性, 临床诊断仍有一定难度, 建议借助基因测序尤其是二代测序以明确诊断, 早期诊断、早期干预有助于改善预后。

【关键词】Noonan 综合征; 临床表型; 基因分析**【中图分类号】**R725.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-11-10Clinical phenotype and genotype characteristics
of 17 cases of Noonan syndrome

Zhang Wen, Lin Yunting, Li Duan, Li Xiuzhen, Tao Chunyan, Mei Huifen, Cheng Jing, Jiang Minyan, Liu Li

(Department of Genetics and Endocrinology, Guangzhou Women and Children's Medical Center)

【Abstract】Objective: To analyze and summarize the clinical characteristics and genetic analysis results of 17 children with Noonan syndrome(NS), and to improve the diagnosis and expand the knowledge of the disease. **Methods:** The clinical data of 17 patients with NS who were diagnosed in Guangzhou Women and Children's Medical Center from October 2015 to February 2021 were retrospectively analyzed. Gene analysis was performed using whole exome sequencing and Sanger sequencing. **Results:** Seventeen children including 11 boys and 6 girls were diagnosed with Noonan syndrome in our hospital and the median age was 4 years(5 months to 11 years and 10 months). All cases had typical facial features of Noonan syndrome, accompanied by different degrees of psychomotor retardation, with 16 cases of short stature(SDS < -2), 3 cases of cryptorchidism, 3 cases of pectus carinatum, 3 cases of pectus excavatum and 2 cases of curly hair. Abnormal cardiac structure was founded in 8 cases, including 3 cases of pulmonary valve stenosis with atrial septal defect, 2 case of atrial septal defect, 1 case of pulmonary valve stenosis, 1 case of patent ductus arteriosus with mitral valve prolapse and 1 case of ventricular hypertrophy. Among 17 cases, we identified 17 different mutations: 5 missense mutations of *PTPN11* gene, 4 missense mutations of *BRAF* gene, 3 missense mutations of *KRAS* gene, 2 missense mutations of *SHOC2* gene, 1 missense mutation of *RAFI* gene, 1 small deletion of *CBL* gene and 1 missense mutation of *SOS1* gene. Four novel pathogenic mutations were detected, including *PTPN11* gene mutation p.R4G and p.H426R, *RAFI* gene mutation p.V263G and *CBL* gene mutation p.R631Dfs*17, and the remaining 13 mutations were known pathogenic mutations. One was maternal, and 16 were de novo mutations. Three patients were treated with recombinant human growth hormone, and their height was significantly improved, without adverse events during the regular follow-up. One case had metoprolol because of cardiac hypertrophy. **Conclusion:** NS presents divergent phenotypes and the utility of whole exome sequencing in the precise diagnosis is emphasized. Early diagnosis and treatment helps to improve the prognosis of NS.

作者介绍: 张 文, Email: zhw2001zhw@163.com,

研究方向: 小儿内分泌与遗传代谢缺陷病。

通信作者: 刘 丽, Email: liliuchina@qq.com。**基金项目:** 广州市科技计划资助项目(编号: 2021020800028); 广州市妇女儿童医疗中心内科部内部基金资助项目(编号: NKE-PRE-2019-003)。**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1300.020.html>
(2022-04-01)**【Key words】**Noonan syndrome; clinical phenotype; genetic analysis

Noonan综合征(Noonan syndrome, NS)是一类常染色体显性遗传病,表现度具有差异性,伴有多器官系统受累,主要临床表现为特殊面容、矮身材、骨骼畸形、肾脏畸形、智力障碍和先天性心脏病(尤其肺动脉瓣狭窄和肥厚性心肌病多见),活产新生儿中发病率为 1/2 500~1/1 000^[1]。目前认为,NS 发病与丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路(RAS-mitogen-activated protein kinase, RAS-MAPK)的信号上调相关。目前发现 8 个与 NS 相关的主要基因,分别是 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*BRAF*、*KRAS*、*NRAS*、*SHOC2* 和 *CBL* 基因,编码产物参与 RAS-MAPK 信号通路的转导^[2]。本文总结 17 例 NS 患儿的临床表型和基因学特点以及治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015 年 10 月至 2021 年 2 月在广州市妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科诊断 NS 的患儿 17 例,NS 诊断根据 1994 年荷兰学者提出的诊断标准^[3]: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:①典型的特殊面容;②肺动脉瓣狭窄,肥厚性心肌病和(或)NS 典型的心电图改变;③身高小于同性别同年龄儿童第 3 百分位;④鸡胸或漏斗胸;⑤一级亲属确诊 NS;⑥同时存在智力落后、隐睾和淋巴管发育不良。次要标准:①面部特征提示 NS;②其他心脏缺陷;③身高小于同性别同年龄儿童第 10 百分位;④胸廓宽;⑤一级亲属疑似 NS;⑥存在以下症状之一,智力落后、隐睾和淋巴管发育不良。本研究得到广州市妇女儿童医疗中心伦理委员会批准,并经患儿家属知情同意,签订知情同意书。

1.2 临床资料收集

采集患者临床资料,包括详细病史询问、临床表现、体格检查、辅助检查、外显子组基因检测数据、治疗及随访情况。

1.3 基因组 DNA 提取

取患儿及其父母外周静脉血 2 mL(EDTA 抗凝),采用 E.Z.N.A 全血 DNA 试剂盒(美国 OMIGA 公司)提取基因组 DNA。

1.4 全外显子测序

委托北京诺禾致源科技股份有限公司进行全外显子捕获测序。

1.5 生物信息学分析

全外显子测序结果参考 dbSNP 数据库、千人基因组数据库和 ExAC 数据库分析变异频率,筛选出频率均小于 0.05 的变异,利用生物信息学软件(SIFT、Polyphen-2、Mutation

Taster、Mutation Assessor 和 CADD)对变异位点进行有害性分析,同时筛查变异位点是否被 3 个疾病数据库(ClinVar、OMIM、HGMD)收录为有害变异。结合先证者临床资料、生物信息学软件和疾病数据库比对结果对各个基因的功能、变异情况以及遗传模式进行分析,利用美国医学遗传学与基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)分级标准对变异进行分级。

1.6 Sanger 测序验证

根据全外显子测序结果,应用 Sanger 测序对先证者及其家系成员进行变异结果验证。

2 结果

2.1 临床表现

17 例患儿中男 11 例、女 6 例,诊断年龄 5 个月~11 岁 10 个月,中位诊断年龄 4 岁。16 例患儿均因身高增长缓慢就诊,均在生后 6 个月内发现身高增长缓慢。父母身高均无异常,无特殊面容。所有患儿父母均非近亲婚配,无家族矮小相关疾病史。

17 例患儿出生体质量为 2 500~3 500 g,出生身长 47~50 cm,均在正常范围。17 例患儿均具有典型面容,即倒三角脸型、眼距宽、眼角下垂、耳位低等,同时伴有不同程度的精神运动发育迟缓,均无颈蹼表现。除外例 16,其余患儿就诊时身高标准差评分(standard deviation scores, SDS) < -2。3 例有隐睾,3 例有鸡胸,3 例有漏斗胸,2 例有头发卷曲。例 3、例 4、例 12 完成生长激素激发试验,生长激素峰值分别为 18.80 ng/mL、5.33 ng/mL、8.00 ng/mL。8 例患儿检出心脏结构异常,例 4、例 8、例 14 心脏彩超提示肺动脉瓣狭窄伴房间隔缺损,例 3、例 11 提示房间隔缺损,例 12 提示动脉导管未闭伴二尖瓣脱垂,例 15 提示室间隔与左室壁不均匀增厚,例 17 提示肺动脉瓣狭窄 1 例,例 5、例 7、例 10、例 16 心脏彩超无明显异常(表 1)。

2.2 全外显子测序检测结果

全外显子测序检测结果显示,5 例检出 *PTPN11* 基因突变,4 例检出 *BRAF* 基因突变,3 例检出 *KRAS* 基因突变,2 例检出 *SHOC2* 基因突变,1 例检出 *RAF1* 基因突变,1 例检出 *CBL* 基因突变,1 例检出 *SOS1* 基因突变。其中 4 个为新突变:*PTPN11* 基因突变 c.10C>G(p.R4G)和 c.1277A>G(p.H426R)、*RAF1* 基因突变 c.788C>G(p.V263G)和 *CBL* 基因突变 c.1890delC(p.R631Dfs*17),其余 13 个突变均为已知致病突变。除外例 17 为母源性,其余 16 例均为自发突变(表 2)。

2.3 新突变功能预测

4 个新突变 *PTPN11* 基因突变 c.10C>G(p.R4G)和 c.1277A>G(p.H426R)、*RAF1* 基因突变 c.788C>G(p.V263G)和 *CBL* 基因突变 c.1890delC(p.R631Dfs*17)经 5 种预测软件 SIFT、Polyphen-2、Mutation Taster、Mutation Assessor 和 CADD 预测该变异对蛋白质功能是有影响的。

表 1 17 例 NS 患儿临床特点

病例 编号	性 别	诊断年龄	诊断时身高/ (cm/SDS 值)	主要临床表现	生长激素峰值 /(ng·mL ⁻¹)	超声心动图
1	女	6个月	60.3/-2.7	典型面容,矮小,鸡胸,精神运动发育迟缓	未做	未做
2	男	6岁	103.2/-3.2	典型面容,矮小,精神运动发育迟缓	未做	未做
3	男	7岁5个月	105.2/-4.2	典型面容,矮小,隐睾,扁平足,足内翻,精神运动发育迟缓	18.80	房间隔缺损
4	女	6岁8个月	100.0/-4.3	典型面容,矮小,常鼻出血、皮肤瘀斑,精神运动发育迟缓	5.33	房间隔缺损伴肺动脉瓣狭窄
5	男	3岁3个月	89.3/-2.3	典型面容,矮小,精神运动发育迟缓	未做	正常
6	男	5个月	60.5/-3.3	典型面容,矮小,重度营养不良伴消瘦,精神运动发育迟缓	未做	未做
7	男	9个月	65.2/-2.96	典型面容,矮小,精神运动发育迟缓	未做	正常
8	女	1岁1个月	67.6/-3.1	典型面容,矮小,精神运动发育迟缓	未做	房间隔缺损伴肺动脉瓣狭窄
9	男	9岁9个月	116.8/-3.5	典型面容,矮小,精神运动发育迟缓	未做	未做
10	男	9个月	55.5/-7.4	典型面容,鸡胸,矮小,精神运动发育迟缓	未做	正常
11	男	9个月	55.8/-6.72	典型面容,鸡胸,矮小,精神运动发育迟缓	未做	房间隔缺损
12	女	11岁10个月	128.2/-3.7	典型面容,漏斗胸,矮小,精神运动发育迟缓	8.05	动脉导管未闭伴二尖瓣脱垂
13	女	3岁7个月	80.4/-5.0	典型面容,漏斗胸,矮小,精神运动发育迟缓	未做	未做
14	女	1岁11个月	72.6/-4.3	典型面容,漏斗胸,矮小,精神运动发育迟缓	未做	房间隔缺损伴肺动脉瓣狭窄
15	男	4岁8个月	99.5/-2.3	典型面容,矮小,精神运动发育迟缓	未做	室间隔与左室壁不均匀增厚
16	男	6个月	69.0/+0.25	典型面容,肝脾肿大,精神运动发育迟缓	未做	正常
17	男	7岁7个月	112.8/-2.6	典型面容,矮小,精神运动发育迟缓	未做	肺动脉瓣狭窄

表 2 17 例 NS 患儿的基因检测结果

病例编号	基因	突变类型	突变位置	核苷酸变异	氨基酸变异	来源	是否已报道
1	<i>PTPN11</i>	错义突变	Exon13	c.1510A>G	p.M504V	自发	已报道
2	<i>PTPN11</i>	错义突变	Exon1	c.10C>G	p.R4G	自发	新突变(预测有害)
3	<i>PTPN11</i>	错义突变	Exon3	c.236A>G	p.Q79R	自发	已报道
4	<i>PTPN11</i>	错义突变	Exon3	c.236A>G	p.Q79R	自发	已报道
5	<i>PTPN11</i>	错义突变	Exon11	c.1277A>G	p.H426R	自发	新突变(预测有害)
6	<i>BRAF</i>	错义突变	Exon16	c.1914T>G	p.D638E	自发	已报道
7	<i>BRAF</i>	错义突变	Exon15	c.1785T>G	p.F595L	自发	已报道
8	<i>BRAF</i>	错义突变	Exon6	c.770A>G	p.Q257R	自发	已报道
9	<i>BRAF</i>	错义突变	Exon11	c.1403T>G	p.F468C	自发	已报道
10	<i>KRAS</i>	错义突变	Exon2	c.108A>G	p.I36M	自发	已报道
11	<i>KRAS</i>	错义突变	Exon2	c.108A>G	p.I36M	自发	已报道
12	<i>KRAS</i>	错义突变	Exon2	c.40G>A	P.V14I	自发	已报道
13	<i>SHOC2</i>	错义突变	Exon1	c.4A>G	p.S2G	自发	已报道
14	<i>SHOC2</i>	错义突变	Exon1	c.4A>G	p.S2G	自发	已报道
15	<i>RAF1</i>	错义突变	Exon7	c.788T>G	p.V263G	自发	新突变(预测有害)
16	<i>CBL</i>	缺失突变	Exon11	c.1890delC	p.R631Dfs*17	自发	新突变(预测有害)
17	<i>SOS1</i>	错义突变	Exon10	c.1297G>A	p.E433K	母源性	已报道

2.4 Sanger 测序验证

设计引物扩增后进行 Sanger 测序,测序结果与全外显子测序结果相同。

2.5 治疗及随访

17 例患儿中仅 3 例(例 3、例 4 和例 12)接受重组人生长激素治疗,以 0.1~0.15 IU/kg 为起始剂量,每天 1 次皮下注射,治疗后每 3 个月进行随访,根据治疗反应及胰岛素样生长因子-1 水平调整剂量。例 3、例 4 和例 12 目前治疗时间分

别为 1 年 5 个月、1 年 9 个月和 1 年 9 个月,年生长速率分别为每年 6.6 cm、6.8 cm、7.1 cm,定期随访暂无不良反应发生。

例 15 心脏彩超显示室间隔与左室壁不均匀增厚,引起右室流出道及左室中部血流加速,3 岁 7 个月、4 岁 7 个月、5 岁 8 个月时室间隔和左室壁最厚处分别为 15 mm、16 mm、19 mm,心肌肥厚显示有加重趋势,患儿无呼吸困难、胸痛、乏力或心悸等心血管系统症状,但是为了防止或延缓心肌肥厚进展,5 岁 8 个月时给予 β 受体阻滞剂美托洛尔治疗,剂

量为 6.25 mg 口服,每天 2 次,治疗 1 年,6 岁 8 个月时复查心脏彩超提示室间隔和左室壁最厚处为 22 mm,较前有所增厚。

3 讨论

RAS-MAPK 信号通路参与重要的细胞生理活动(图 1),包括细胞增殖、存活、分化、迁移及代谢,该通路相关基因缺陷引起的一类疾病称为 RAS 通路病,NS 就是其中一种。目前发现 8 个与 NS 相关的主要基因,分别是 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*BRAF*、*KRAS*、*NRAS*、*SHOC2* 和 *CBL*,其中 *PTPN11* 最常见,约占 50%,这些基因的突变通常是功能获得性突变,引起 RAS-MAPK 信号通路的上调而致病^[3]。

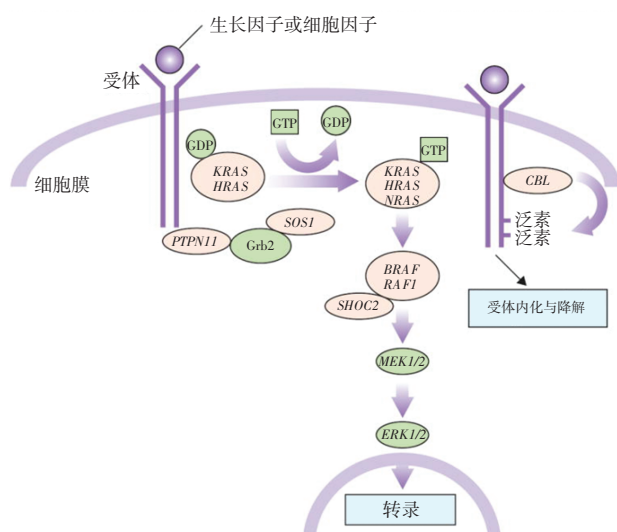


图 1 RAS-MAPK 信号通路^[1]

矮身材几乎见于 70%~80% 的 NS 患儿,除外例 16,本组 16 例患儿均达到矮身材诊断标准。本组 16 例患儿均在生后 6 个月内发现身长增长缓慢,年长儿 2 岁以后日益明显。生长发育迟缓的机制尚不清楚,可能与生长激素抵抗和(或)生长板发育障碍有关^[4]。在小鼠模型中发现引起 NS 的一个 *PTPN11* 基因致病突变抑制 IGF-1 生成,而该突变会引起 RAS-MAPK 信号通路过度活化^[5]。体内和体外实验均发现抑制 RAS-MAPK 信号通路能明显提高 NS 小鼠模型的 IGF-1 水平。同时 *PTPN11* 缺陷小鼠模型会发生严重的骨骼生长板异常^[5]。生长激素治疗可有效改善 NS 患儿身高,需要定期监测血糖水平、左室后壁厚度及肿瘤风险。Noonan JA 和 Kappelgaard

AM^[6]回顾了 15 项生长激素治疗 NS 儿童的研究,结果显示,平均身高 SDS 持续增加,第一年的变化高达 1.26SDS,超过 5~7 年生长激素治疗的成人身高 SDS 从 -0.6 到 -2.1 不等。在一些研究中,高达 60% 的患者成人身高达到遗传身高。Rohrer TR 等^[7]回顾了 84 名接受生长激素治疗的 NS 儿童,数据显示 NS 儿童早期应用生长激素治疗可获得明显的身高增加,在达到成年终身高的 24 例患者中,其中 70.8% 的患者身高 SDS ≥ -2 。

NS 的特殊面容具有诊断意义,在婴儿期和儿童早中期最为突出,随年龄增加,表现会越来越轻,越来越不典型^[2]。本组患儿全部表现典型面容,即倒三角脸型、眼距宽、眼角下垂、耳位低等,并伴有不同程度的精神运动发育迟缓。NS 是引起先天性心脏病的第二常见综合征,仅次于 21 三体综合征。80% 以上的 NS 患者合并心脏病变;肺动脉瓣狭窄最常见,常伴有瓣膜发育不良,发生率为 50%~60%;肥厚型心肌病发生率为 20%;房间隔缺损发生率为 6%~10%^[1]。本组患者中有 8 例心脏结构异常,其中肺动脉瓣狭窄伴房间隔缺损 3 例,房间隔缺损 2 例,肺动脉瓣狭窄 1 例,动脉导管未闭伴二尖瓣脱垂并轻度关闭不全 1 例,室间隔与左室壁不均匀增厚 1 例。

NS 的发病机制尚不十分清楚,考虑与 RAS-MAPK 信号通路过度活化有关。60%~70% 的 NS 病例能检出相关基因突变,其中约 50% 的 NS 病例由 *PTPN11* 基因突变引起^[3]。*PTPN11* 基因位于 12q24,含 15 个外显子,编码产物为蛋白质酪氨酸磷酸酶 SHP-2,参与 RAS 蛋白激活,是细胞重要的信号分子^[8]。SHP-2 参与多种生长因子、细胞因子和激素的信号转导过程,同时在心脏瓣膜的发育过程中起关键作用,这与 NS 生长发育异常和高发瓣膜病变的表型相吻合^[9]。突变多集中在 N-SH2 功能域(Exon 1-5)和 PTP 功能域(Exon 6-13),其中 N-SH2 功能域为底物结合域,PTP 功能域为催化功能域。例 1、例 2、例 3、例 4 和例 5 检出 *PTPN11* 基因突变。例 1 的 *PTPN11* 基因突变 c.1510A>G (p.M504V) 位于 Exon 13 (PTP 功能域),例 3 和例 4 的 *PTPN11* 基因突变 c.236A>G (P.Q79R) 位于 Exon 3 (N-SH2 功能域),均由 Tartaglia M 等^[10]首先报道,碱基的改变引起氨基酸的改变,从而造成酶蛋白活性改变。例 2 的 *PTPN11* 基因突变 c.C10G (p.R4G) 为新突变,该突变位于 Exon 1 (N-SH2 功能域),导致酶蛋白第 4 位

氨基酸由碱性的精氨酸变为中性的甘氨酸;例 5 的 *PTPN11* 基因突变 c.1277A>G(p.H426R)为新突变,该突变位于 Exon 11(PTP 功能域),导致酶蛋白第 426 位氨基酸由组氨酸变为精氨酸,这 2 个突变可能削弱 N-SH2 与 PTP 功能域的相互作用,导致酶活性增加而致病^[8]。这 5 例患儿出生后 6 个月内发现生长发育迟缓,具有特殊面容,伴精神运动发育迟缓,心脏彩超提示房间隔缺损伴(或不伴)肺动脉狭窄。携带 *PTPN11* 致病突变的患者更容易出现生长迟缓,常伴有青春期发育延迟和骨龄延迟,需要进行相应的内分泌评估。

例 6、例 7、例 8 和例 9 检出 *BRAF* 基因突变, *BRAF* 基因位于 7q34,含有 21 个外显子,编码产物 BRAF 是 RAS-MAPK 信号通路中重要的信号分子,属于苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶。例 6 的 *BRAF* 基因突变 c.1914T>G(p.D638E)位于 Exon16,例 7 的 *BRAF* 基因突变 c.1785T>G(p.F595L)位于 Exon15,例 9 的 *BRAF* 基因突变 c.1403T>G(p.F468C)位于 Exon11,均属于 CR3 功能域,为酶蛋白的活性中心,碱基的变异引起氨基酸改变,影响酶蛋白活性^[11]。例 8 的 *BRAF* 基因突变 c.770A>G(p.Q257R)位于 Exon6,位于 CR1 功能域,属于半胱氨酸富集区,为底物 RAS 结合区域,氨基酸的改变可能影响 BRAF 与底物 RAS 的相互作用^[11]。

KRAS 基因位 12p12.1,含有 6 个外显子,属于 RAS 家族成员。例 10 和例 11 检出 *KRAS* 基因突变 c.108A>G(p.I36M),例 12 检出 c.108A>G(p.I36M),均由 Zenker M 等^[12]首先报道。*KRAS* 是一种 GTP 酶,将有活性的 RAS-GTP 形式水解为无活性的 RAS-GDP 形式,从而下调 RAS 下游的信号通路,而 *KRAS* 基因突变通常是功能获得性的,引起 RAS-MAPK 信号通路上调而引起 NS 的临床表现。

SHOC2 基因位于 10q25.2,含有 11 个外显子,编码的 SHOC2 与 RAS-GTP 结合,介导其下游的信号转导。例 13 和例 14 检出 *SHOC2* 基因突变 c.4A>G(p.S2G),位于 Exon1,由 Cordeddu V 等^[13]首先报道,该突变引起 cDNA 第 4 位碱基由 A 变为 G,导致蛋白第 2 位氨基酸由丝氨酸变为甘氨酸,增强了 RAS 下游的信号转导,引起 RAS-MAPK 信号通路功能上调导致 NS。

RAF1 基因编码一种丝裂原活化的蛋白激酶,在 RAS-MAPK 通路中处于核心地位,突变常导致出

现肥厚性心肌病,例 15 出现心肌肥厚,患儿无心血管系统症状,但是为了防止或延缓心肌肥厚进展,给予美托洛尔治疗。据报道,80%~95%的 *RAF1* 突变患者出现肥厚性心肌病,病情严重程度和预后差异很大,部分患者病情进展较快而早期死亡。对于肥厚性心肌病,可采用 β 受体阻滞剂等药物治疗,或通过外科手术缓解流出道梗阻^[14]。应用 β 受体阻滞剂的治疗时机无统一意见,但是大部分 NS 相关的肥厚性心肌病均采用了 β 受体阻滞剂治疗,早期及时的干预可以降低心脏疾病相关的死亡率^[14]。例 15 检出 *RAF1* 基因突变 c.788C>G(p.V263G)为新突变,核苷酸改变 788T>A 导致 263 位缬氨酸被甘氨酸取代,有报道在与肥厚性心肌病相关的 NS 患者中处于相同位置的 V263A、V263D 突变,263 位缬氨酸为一个保守的氨基酸位点,被其他氨基酸取代可能导致 RAS-MAPK 信号通路过度活化^[15]。患儿经美托洛尔治疗 1 年后心肌肥厚仍在进展,考虑需要调整药物剂量及密切随访。

CBL 是 E3 泛素连接酶小家族的成员之一,该家族负调控受体酪氨酸激酶下游的细胞内信号,部分突变与发生髓性肿瘤相关,需要定期评估肿瘤发生风险。例 16 有肝脾肿大的表现,检出 *CBL* 基因新突变 c.1890delC(p.R631Dfs*17),核苷酸改变 1890delC 导致 631 位精氨酸被天冬氨酸取代,引起蛋白合成提前终止、酶蛋白截短,将严重影响酶蛋白活性。

SOS1 编码 RAS 特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子,文献报道在引起 NS 的基因突变中仅次于 *PTPN11*,常伴有外胚层发育异常,通常有毛囊角化症、卷发等表现^[3]。例 17 检出 *SOS1* 基因突变 c.1297G>A(p.E433K),该突变可能通过破坏 *SOS1* 蛋白 DH 结构域构象的稳定来破坏自身抑制构象,增强 RAS 活性,激活 RAS-MAPK 信号通路^[8]。

诊断 NS 时需要与其他 RAS 通路病相鉴别^[16],如①1 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1):相似之处是皮肤牛奶咖啡斑表现,但是 NF1 可出现神经纤维瘤和神经系统并发症的表现,本病由 *NF1* 基因突变引起。②Cardio-facio-cutaneous (CFC)综合征:二者有相似的面容、矮身材、先天性心脏病等,但本病喂养困难严重,伴有毛囊角化过度、头发稀疏、卷曲,眉毛稀疏,鱼鳞癣,痕性红斑,本病由 *MEK1* 或 *MEK2* 基因突变所致。③Costello 综合征:相似之处包括卷发、上睑下垂、睑裂下斜、

先天性心脏病和鸡胸等,但本病还可见明显的智力发育落后,以及较高的肿瘤易感性,本病由 *HRAS* 基因突变所致。

与一般人群相比,NS 患者恶性肿瘤发生风险是否增加仍不明确。NS 儿童期恶性肿瘤的风险很大程度上归因于幼年型粒-单核细胞白血病的高发生率,脑肿瘤、急性淋巴细胞白血病和神经母细胞瘤的风险增加也被报道;与 *PTPN11* 突变的患病率相一致,大多数与 NS 相关的恶性肿瘤都记录在具有该基因致病突变的患者中,但在携带 *SOS1* 基因突变的患者中发现胚胎型横纹肌肉瘤,在携带 *SHOC2* 突变的患者中发现神经母细胞瘤,在携带 *KRAS* 突变的患者中发现星形细胞瘤^[17]。在 NS 患者中,一些突变与恶性肿瘤风险相关,如携带 *CBL* 基因 Y371H 突变的患者容易发生幼年型粒-单核细胞白血病;*PTPN11* 基因第 61 位密码子或 T73I 突变、*KRAS* 基因 T58I 的致病变异与恶性肿瘤的高风险相关。由于 NS 恶性肿瘤的总体发病率较低,因此不建议进行常规筛查,但是要定期监测^[18]。

综上所述,NS 临床表现有很多共性也有明显的异质性,特殊面容随年龄增长会越来越不典型,临床诊断仍有一定难度,建议借助基因测序尤其是二代测序以明确诊断,早期诊断、早期干预有助于改善预后。

参 考 文 献

- [1] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome[J]. Lancet, 2013, 381(9863): 333-342.
- [2] Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines[J]. Pediatrics, 2010, 126(4): 746-759.
- [3] Lallar M, Bijarnia-Mahay S, Verma IC, et al. Mutation and phenotypic spectrum of patients with RASopathies[J]. Indian Pediatr, 2021, 58(1): 30-33.
- [4] Rodríguez F, Gaete X, Cassorla F. Etiology and treatment of growth delay in Noonan syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 691240.
- [5] Yang WT, Wang JG, Moore DC, et al. Ptpn11 deletion in a novel progenitor causes metachondromatosis by inducing hedgehog signalling[J]. Nature, 2013, 499(7459): 491-495.
- [6] Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence[J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83(3): 157-166.
- [7] Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, et al. Long-term effectiveness and safety of childhood growth hormone treatment in Noonan syndrome[J]. Horm Res Paediatr, 2020, 93(6): 380-395.
- [8] Liao J, Mehta L. Molecular genetics of Noonan syndrome and RASopathies[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2019, 16(Suppl 2): 435-446.
- [9] Lee CL, Tan LTH, Lin HY, et al. Cardiac manifestations and gene mutations of patients with RASopathies in Taiwan[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(2): 357-364.
- [10] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome[J]. Nat Genet, 2001, 29(4): 465-468.
- [11] Sarkozy A, Carta C, Moretti S, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum[J]. Hum Mutat, 2009, 30(4): 695-702.
- [12] Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with *KRAS* germline mutations[J]. J Med Genet, 2007, 44(2): 131-135.
- [13] Cordeddu V, di Schiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of *SHOC2* promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair[J]. Nat Genet, 2009, 41(9): 1022-1026.
- [14] Wolf CM, Zenker M, Burkitt-Wright E, et al. Management of cardiac aspects in children with Noonan syndrome—results from a European clinical practice survey among paediatric cardiologists[J]. Eur J Med Genet, 2022, 65(1): 104372.
- [15] Harms FL, Alawi M, Amor DJ, et al. The novel *RAF1* mutation p. (Gly361Ala) located outside the kinase domain of the CR3 region in two patients with Noonan syndrome, including one with a rare brain tumor[J]. Am J Med Genet A, 2018, 176(2): 470-476.
- [16] Riller Q, Rieux-Laucat F. RASopathies: from germline mutations to somatic and multigenic diseases[J]. Biomed J, 2021, 44(4): 422-432.
- [17] Kratz CP, Franke L, Peters H, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and Cardio-facio-cutaneous syndromes[J]. Br J Cancer, 2015, 112(8): 1392-1397.
- [18] Ono H, Saitsu H, Horikawa R, et al. Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the *AR* gene[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2287.
- [19] Liu QX, Yin XQ, Li P. Clinical, hormonal and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 34.

(责任编辑:唐秋姗)