

· 短篇 ·

努南综合征的一例报告并文献复习*

席湖滔¹ 杨靖^{2,3} 孙念^{3,4} 李小平^{1,2,*}

1.西南医科大学(四川泸州 646000)

2.四川省医学科学院·四川省人民医院(四川成都 610072)

3.成都中医药大学(四川成都 610075)

4.遵义医科大学(贵州遵义 563000)

【摘要】努南综合征是一种常染色体显性遗传病,临床表现多样,可出现特殊面容特征、身材矮小、先天性心脏畸形、出血障碍、骨骼畸形、颈短或颈璞等。该病通过临床表型诊断困难,基因检测有助于该病的精确诊断。结论:本文报道一例努南综合征患者,临床表现为肥心病,无其他特异性临床表现,通过基因测序检测到LZTR1基因存在无义突变c.1276A>T,从而确诊为努南综合征。

【关键词】努南综合征; LZTR1基因; 基因检测

【中图分类号】 R541.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 国自然(No:32171182); 四川省科技厅-四川省自然科学基金(2022NSFSC0538)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.005

One Case Report and Literature Review of Noonan Syndrome*

Xi Hu-tao¹, YANG Jing^{2,3}, SUN Nian^{3,4}, LI Xiao-ping^{1,2,*}

1.Department of Cardiology, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

2.Department of Cardiology, Sichuan Academy of Medical Sciences and Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

3.Department of Cardiology, University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

4.Department of Cardiology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province, China

Abstract: Noonan syndrome is an autosomal dominant disorder with a variety of clinical manifestations, including special facial features, short stature, congenital heart malformations, coagulation disorders, skeletal deformities, short neck or neck pus. It is difficult to diagnose the disease by clinical phenotype, and genetic testing helps to accurately diagnose the disease. Conclusion: This article reports that a patient with Noonan syndrome with clinical manifestations of hypertrophic heart disease and no other specific clinical manifestations detected the nonsense mutation c.1276A>T in LZTR1 gene by gene sequencing, thus confirming Noonan syndrome.

Keywords: Noonan Syndrome; LZTR1 Gene; Gene Testing

1 临床资料

患者男, 43岁, 因体表12导联心电图出现V2-V5广泛T波倒置就诊(见图1), 进一步完善超声心动图(图2)检查后提示: 室间隔厚18mm, 心尖间隔厚约16mm, LVEF 75.2%, 临床诊断为肥心病, 自觉无其他症状, 一般活动不受限, 无明显胸痛, 无黑矇、晕厥史。儿子体健, 无猝死及心脏病家族史。查体: 智力正常, 身高175cm, 体重75kg, 正常面容, 皮肤无瘀斑瘀点, 全身浅表淋巴结未触及肿大; 头颅外形正常, 眼无内眦赘皮、眼睑下垂并下斜, 无斜视、屈光不正, 无颈璞, 胸廓形态正常, 无鸡胸、漏斗胸, 心前区无隆起, 心部未触及震颤, 心脏听诊正常; 四肢肌力正常, 无关节畸形; 泌尿系统及外生殖器无异常, 无隐睾, 性腺发育正常。实验室检查: 血常规: 血红蛋白 162g/L, 未查见异常白细胞; 生化: 高尿酸血症(474umol/L), 高脂血症(甘油三酯 4.99mmol/L); 完善甲状腺功能检测及尿常规等未见异常; 泌尿系彩超及腹部超声未见异常; 甲状腺超声发现左侧甲状腺探及5mm低回声结节, 余无特殊。

病人诊断为非梗阻性肥厚型心肌病, 抽取外周静脉血进行心肌病基因panel检查, 结果: LZTR1基因存在“无义突变c.1276A>T, p.Lys426* (杂合)”(见图3), 根据美国医学遗传学和基因组学学院(american college of medical genetics and genomics, ACMG)相关指南该类突变通常被假定为完全造成基因产物的缺失, 导致基因功能的中断, 归类与ACMG PVS1证据, 极强致病证据; 该突变在世界人群频率及东亚人群频率均无记录, 在1000genome东亚数据库, ExAC东亚数据库及自

有数据库中均无记载, 属于极罕见变异, 归类于ACMG PM2证据, 中等致病证据; 使用PolyPhen2和SIFT等多种软件对本变异进行蛋白功能预测, 一致预测本变异可能是有害的变异, 归类于ACMG PP3证据, 弱致病证据, 综上该基因判断为致病基因(1PS+1PM+1PP=P), 患者诊断为努南综合征。患者无明显不适, 拒绝服用药物治疗, 3年随访期间无任何临床症状。

2 讨论

努南综合征(noonan syndrome, NS)是一种常染色体显性遗传病, 该病是一种高发生率心血管疾病, 最早由Jacqueline Noonan于1963年描述^[1]。据统计, 努南综合征典型病例发病率为1/2500~1/1000, 男女均可发病^[2], 是目前最常见的非染色体先天性心脏病综合征^[3]。该病临床表现多变, 特征是身材矮小, 典型的面部畸形和先天性心脏缺陷, 主要面部特征是高度远视伴下睑裂、上睑下垂和耳后低位旋转件螺旋增厚。肺动脉狭窄和肥厚性心肌病是最常见的心血管缺陷。其他相关特征有颈璞、胸部畸形、轻度智力缺陷、隐睾、婴儿期喂养不良、出血倾向和淋巴发育不良。

努南综合征合并心血管疾病的频率达(80-90%)^[4-8], 心血管疾病中最常见的是: 肺动脉瓣狭窄(50%~60%)、肥厚型心肌病(20%)、房间隔缺损(10%)、主动脉狭窄(10%)、动脉导管未闭^[9]。不同努南综合征基因突变导致的相关先天性心脏缺陷也不同, 努南综合征并发的肥心病, 病情轻重不一。与肥心病相比, 合并努南综合征的肥心病患者具有舒张功能下降和更高的左室流出道

【第一作者】席湖滔, 男, 研究生在读, 主要研究方向: 心血管疾病。E-mail: xihutao0726@163.com

【通讯作者】李小平, 男, 教授, 主要研究方向: 心血管疾病。E-mail: lixiaoping0119@163.com

梗阻的发生率^[10]，本文研究对象超声心动图提示为非梗阻性肥厚性心肌病。努南综合征患者发生肥心病通常在早年患者，超过一半的患者在6个月大时确诊^[11]，关于肥心病的严重程度，一些儿童(15%)为心室壁重度增厚，其他为中度肥厚或轻度肥厚。在所有患有努南综合征和肥心病的儿童中，随着时间的推移，有17%的儿童心室壁厚度出现了正常化，心室壁厚度在1至8年恢复正常，监测7年后没有肥心病复发^[12]。

由于努南综合征的临床表现随着年龄的增加变得不典型^[13]，既往研究中发现的具有典型外貌特征者多为儿童，故对于成年患者很难在临床上通过典型面部畸形这一点来早期诊断该疾病，本文患者无努南综合征的特殊面容，身高属正常，难以诊断。近年来认为仅凭面部畸形、身材矮小和心脏缺陷来诊断也很难与其他有类似特征的疾病相鉴别，如Williams综合征和Aarskog综合征^[14]。随着遗传学诊断技术的发展，临床上的一些疾病的精确诊断可以通过相应的分子遗传学诊断技术，故本病的精确诊断目前主要通过基因检测确诊。

既往研究认为导致努南综合征最常见的基因是PTPN11(50%)、SOS1(10%~15%)、RAF1(10%~15%)和KRAS(2%)的突变^[15-17]。这四个基因的突变共同构成了所有患者突变的大部分(70-75%)，约3%的努南综合征个体中发现SOS2和LZTR1突变^[18]。本文研究对象在LZTR1基因上12号外显子区发现一个致病终止获得突变，属罕见突变。既往认为该病所致肥厚性心肌病最常见于PTPN11和RAF1(60-80%)，以及SHOC2突变(25%)^[19]，LZTR1基因突变极少并发肥心病。

过去研究表明^[20]，努南综合征与RAS-MAPK信号传导通路中的多个基因突变相关(包括KRAS、PTPN11、RAF1、LZTR1等)，且其发病与该通路信号功能上调相关。该通路是一种广为人知的细胞内信号传导途径，它携带细胞外配体(如激素、细胞因子和生长因子)的信号，直到在细胞核中发生转录，从而参与细胞的增殖、分化和代谢过程。RAS充当分子开关，刺激MAPK级联的顺序并激活这三个水平的激酶(RAF、MEK和ERK)，在一系列磷酸化后最终通过转录修饰产生其作用。亮氨酸拉链样转录调节因子1(LZTR1)是一个高度保守的基因，其编码蛋白的N端有6个Kelch基序，C端有2个BTB/POZ结构域，Umeki等人^[21]发现LZTR1与RAF1基因合成的复合物结合参与至RAS-MAPK信号传导通路中，既往研究表明这些基因的突变会导致努南综合征或努南样表型。LZTR1是正常细胞周期的重要调节因子，并起着抑癌作用，Bigenzahn等人^[22]研究表明LZTR1的失活导致内源性KRAS的泛素化降低和质膜定位增强，提出了LZTR1是RAS-MAPK信号传导通路的保守调节因

子。CUL3是一种可催化蛋白质泛素化的协调多聚体复合物组装的支架，正常情况下LZTR1可与其形成CUL3-RING泛素连接酶复合物在Kelch结构域结合，从而促进RAS-MAPK信号传导通路中正调节剂的泛素化降解，Motta等人^[23]研究发现双等位基因LZTR1突变导致了常染色体显性及隐性遗传努南综合征，显性遗传努南综合征相关的LZTR1虽仍可与CUL3结合，但会特异性地影响Kelch结构域底物识别表面，从而使得相应正调节蛋白无法经泛素化后降解。Steklov等人^[24]发现LZTR1介导的RAS泛素化会抑制RAS信号传导，基因组分析显示LZTR1的丢失消除了赖氨酸170处的Ras泛素化，而LZTR1突变会不同程度地削弱RAS有效泛素化和降解，致使MEK1/MEK2和ERK1/ERK2磷酸化增加，最终导致RAS-MAPK信号传导通路信号上调。

既往报道的患者中(具体见表1)，Yamamoto等人^[18]在5个努南综合征家系中，通过全外显子组测序，确定了LZTR1基因5个不同的杂合错义突变，其中LZTR1突变先证者的临床表现包括患者面部特征典型，包括下斜睑裂、眼距过宽、上睑下垂、颈短，以及心脏异常，主要是肺动脉瓣狭窄和二尖瓣缺损。不太常见的特征包括身材矮小、胸肌畸形、外胚层受累、凝血异常和认知障碍。一名患者在上臂上出现多发性神经鞘瘤。Umeki等^[21]报道了7名LZTR1杂合突变的努南综合征患者(具体见表1)。所有LZTR1变异先证者(均小于18岁)均有心脏缺陷，包括肥心病(5例)和房间隔缺损(3例)。Johnston等人^[25]报告了来自12个常染色体隐性遗传努南综合征家庭的先证者的临床特征(入组年龄均小于15岁)，所有儿童的出生长度和出生头围较大，大多儿童患有先天性心脏缺陷或瓣膜疾病，如房间隔缺损及肺动脉瓣狭窄，努南综合征的面部特征各不相同，大多数孩童耳朵低位，颈部短小；其中部分儿童患有白血病。本文患者外显子位置12杂合错义突变c.1276A>T，既往未有报道，属于新发现位点。患者诊断时43岁，无努南综合征的特殊面容，发育正常，无智力障碍，心脏缺陷表现为肥厚型心肌病，查体无特殊阳性体征，临床检验项目(血生化、凝血、血常规等均未见明显异常)，无心血管疾病家族史。对于本文所涉及患者，仅仅通过临床表现很难诊断为努南综合征，而通过基因检测可以得到诊断，这类病人再次提醒我们随着基因诊断技术的进步，以往难以获得精确诊断的疾病可以更精确、更早期的认知，以保证患者可以早期得到相应的治疗，且该类疾病具有遗传的倾向，先证者的发现可以使得家族中潜在的患者早期发现得到可能，通过积极的治疗可以使得心血管事件发生率降低。

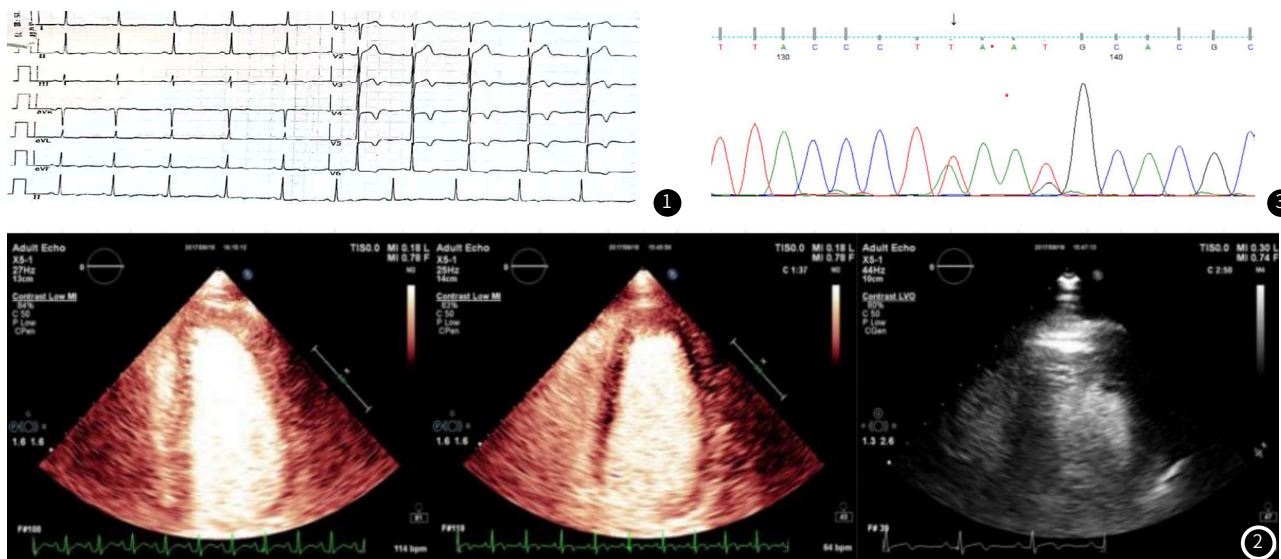


图1 患者心电图。图2 患者心脏超声。图3 患者LZTR1基因杂合突变位点(c.1276A>T, p.Lys426*)检测峰图。

表1 既往报道的LZTR1基因突变致努南综合征的先证者特征

文献	入组年龄	性别	基因突变位点	临床特征	心脏异常
Yamamoto 等人 ^[16]	11	女	c.742G>A;p.Gly248Arg	患者面部特征典型,包括下斜脸裂、眼距过宽、上睑下垂、颈短、鼻泪管堵塞。	肺动脉瓣狭窄和二尖瓣缺损
	14	女	c.850C>T;p.Arg284Cys	患者面部特征典型,包括下斜脸裂、眼距过宽、上睑下垂、凝血功能异常(APTT延长)	肺动脉瓣狭窄
	16	男	c.859C>T;p.His287Tyr	患者面部特征典型,包括下斜脸裂、眼距过宽、上睑下垂、凝血功能异常(APTT延长)	肺动脉瓣狭窄和二尖瓣缺损
	30	女	c.356A>G;p.Tyr119Cys	患者面部特征典型,包括下斜脸裂、眼距过宽、上睑下垂、淋巴水肿,静脉曲张	肥厚型心肌病
	18	男	c.740G>A;p.Ser247Asn	患者面部特征典型,包括下斜脸裂、眼距过宽、上睑下垂、颈短、凝血功能异常(APTT延长)	肺动脉瓣狭窄和二尖瓣缺损

文献	入组年龄	性别	基因突变位点	临床特征	心脏异常
Umeki 等 ^[21]	11	男	c.848G>A;p.Arg283Gln	患者面部特征典型,包括上颌上抬、眉毛稀疏、眼距过宽、上睑下垂、颈短	房间隔缺损、室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄、动脉导管未闭
	2	男	c.742G>A;p.Gly248Arg	发育迟缓、智力发育障碍 患者面部特征典型,包括上颌上抬、下斜脸裂、眼距过宽、上睑下垂	冠状动脉起源异常
	14	女	c.2102C>A;p.P701H	患者面部特征典型,包括头颅巨大、眉毛稀疏、眼距过宽、上睑下垂、颈短	肥厚型心肌病
	8	男	c.428A>G;p.N143S	发育迟缓 患者面部特征典型,包括头颅相对巨大、眉毛稀疏、眼距过宽、上睑下垂	肥厚型心肌病
	5	女	c.604_605del;p.Met202fs	发育迟缓、智力发育障碍 患者面部特征典型,包括头颅相对巨大、眉毛稀疏、眼距过宽、上睑下垂、颈短	肥厚型心肌病、房间隔缺损、肺动脉瓣狭窄

文献	入组年龄	性别	基因突变位点	临床特征	心脏异常
	11	男	c.756_758del;p.N253del	患者面部特征典型,包括眉毛稀疏、眼距过宽、上睑下垂、颈短、发育迟缓、视力障碍	肥厚型心肌病
	16	女	c.1660G>C;p.A554P	患者面部特征典型,包括眉毛稀疏、眼距过宽、上睑下垂、颈短、智力发育障碍	肥厚型心肌病、房间隔缺损
Johnston JJ 等 ^[22]	7	女	c.628C>T;p.Arg210Ter	患者面部特征典型,卷发、鼻梁凹陷和低、低置耳、耳后成角增加、宽颈和低后发际线、漏斗胸	无
	8	男	c.2178C>A;p.Tyr726Ter	患者面部特征典型,眼距大、脸裂向下倾斜、脸中后仰、脸颊饱满、中长、耳朵叠叠、耳后成角增大、漏斗胸、发育迟缓	房间隔缺损,肺动脉狭窄
	3	男	c.1943-256C>T	患者面部特征典型,面部特征粗糙,耳位低,鼻梁凹陷,牙龈过度生长,上下唇红肿增厚,颈部短,后发际线低,指甲小,乳头间距大	房间隔缺损,肥厚型心肌病

文献	入组年龄	性别	基因突变位点	临床特征	心脏异常
	3	男	c.1687G>C;p.Glu563Gln	患者面部特征典型,颈部短而宽,眼睛间距大,眼睑裂腹向下倾斜,双侧重下垂,耳朵位置低,耳后成角增加、漏斗胸、诊断急性淋巴细胞白血病	肥厚型心肌病
	3	女	c.2407-2A>G	患者面部特征典型,下斜脸裂,双侧内眦和上睑下垂、发育迟缓	室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄
	2	女	c.27delG;p.Gln10fs	患者面部特征典型,前发际线高;无前额红斑;下斜脸裂;双侧内眦皮,眼间距宽;长人中;颈短	无
	7	男	c.361C>G;p.His121Asp	患者面部特征典型,头发卷曲,耳朵位置低,耳后角增大,眼间距大,脸裂向下倾斜,鼻梁和鼻尖窄,下巴略尖,漏斗胸,身材矮小,发育迟缓	室间隔缺损,房间隔缺损,肥厚型心肌病

参考文献

[1] Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease[J]. *J Pediatr*, 1963; 63: 468.
 [2] Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review[J]. *Am J Med Genet*, 1985 21: 493-506
 [3] Jamieson C R, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12[J]. *Nature genetics*, 1994, 8 (4): 357-60.
 [4] Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal[J]. *J Pediatr*, 1999; 135: 703-706.
 [5] Sarkozy A, Conti E, Seripa D, et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes[J]. *J Med Genet*, 2003; 40: 704-708.
 [6] Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome[J]. *Arch Dis Child*, 2014; 99: 629-634
 [7] Calcagni G, Limongelli G, D' Ambrosio A, et al. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results[J]. *Int J Cardiol*, 2017; 245: 92-98.
 [8] Sznajder Y, Keren B, Baumann C, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene[J]. *Pediatrics*, 2007; 119: e1325-e1331.
 [9] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome[J]. *Lancet*, 2013; 381: 333-342.
 [10] Limongelli G, Pacileo G, Marino B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2007; 100: 736-741.
 [11] Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies[J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2015; 39: 13-19
 [12] Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome[J]. *Arch Dis Child*, 2014; 99: 629-634
 [13] Allanson JE, Hall JG, Hughes HE, et al. Witt RD: Noonan syndrome: the changing phenotype[J]. *Am J Med Genet*, 1985, 21: 507-514
 [14] M. PREUS. Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes[J]. *Clinical Genetics*, 1984, 25 (5): 429-434.
 [15] Razaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*, 2007; 39: 1013-1017.

[16] Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Nat Genet*, 2007; 39: 1007-1012.
 [17] Gelb BD, Tartaglia M, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders[J]. *Best practice & research: Clinical endocrinology & metabolism*, 2011, 25 (1): 161-179
 [18] Yamamoto GL, Aguena M, Gos M, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome[J]. *J Med Genet*, 2015 Jun; 52 (6): 413-21.
 [19] Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, et al. Clinical presentation and natural history of hypertrophic cardiomyopathy in RASopathies[J]. *Heart Fail Clin*, 2018; 14: 225-235.
 [20] Aoki Y, Nihori T, Inoue S, et al. Recent advances in RASopathies[J]. *J Hum Genet*, 2016; 61: 33-39.
 [21] Umeki I, Nihori T, Abe T, et al. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes[J]. *Hum Genet*, 2019 Jan; 138 (1): 21-35.
 [22] Bigenzahn JW, Collu GM, Kartnig F, et al. LZTR1 is a regulator of RAS ubiquitination and signaling[J]. *Science*, 2018 Dec 7; 362 (6419): 1171-1177.
 [23] Motta M, Fidan M, Bellacchio E, et al. Dominant Noonan syndrome-causing LZTR1 mutations specifically affect the Kelch domain substrate-recognition surface and enhance RAS-MAPK signaling[J]. *Hum Mol Genet*, 2019 Mar 15; 28 (6): 1007-1022.
 [24] Steklov M, Pandolfi S, Baietti MF, et al. Mutations in LZTR1 drive human disease by dysregulating RAS ubiquitination[J]. *Science*, 2018 Dec 7; 362 (6419): 1177-1182.
 [25] Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants[J]. *Genet Med*, 2018 Oct; 20 (10): 1175-1185.

(收稿日期: 2023-04-25)
 (校对编辑: 姚丽娜)