

· 论著 ·

1例RAF1基因变异导致的Noonan综合征5型

付东霞 吴雪 王会贞 卫海燕*

郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 通过分析1例RAF1基因变异导致的Noonan综合征5型的临床及分子遗传学特点, 提高对该疾病的认识。**方法** 回顾分析2016年2月在郑州大学附属儿童医院诊断的RAF1基因变异患儿的病例资料, 总结RAF1基因变异致Noonan综合征5型的临床表型及分子遗传学特征。**结果** 初诊时3岁患儿身材矮小, 同时有前额长, 双耳耳位低, 耳垂大, 后发迹低, 颈蹼, 通贯掌, 手纹粗等特殊体征, 生长激素激发试验提示生长激素部分缺乏, 心脏彩超未见明显异常, 建议完善基因检测, 未做。7岁时因身材严重矮小给予生长激素改善身高增长, 定期复查相关指标及心脏彩超、心电图预防心脏并发症。患儿应用生长激素治疗2年半, 身高增长19.2cm, 9岁半时复查心脏彩超提示心室肌增厚、室壁运动幅度略增强、左房大、左室腔略小, 二、三尖瓣腱索冗长, 瓣叶略脱垂, 二、三尖瓣反流(轻度), 停用生长激素治疗。完善全外显子基因检测提示RAF1基因p.R256G致病性变异, 临床和基因均明确为Noonan综合征5型。**结论** 对于存在特殊面容的矮小症, 应及时完善基因检测, 及早明确诊断, 避免误诊及延时治疗。

【关键词】 Noonan综合征; 基因突变; 身材矮小症; 特殊面容; 心肌肥厚

【中图分类号】 R725.8

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.001

A Case of Noonan Syndrome Type 5 Caused by RAF1 Gene Mutation

FU Dong-xia, WU Xue, WANG Hui-zhen, WEI Hai-yan*.

Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To analyze the clinical and molecular genetic characteristics of a case of Noonan syndrome type 5 caused by RAF1 gene variation, so as to improve the understanding of this disease. **Methods** The clinical data of children with RAF1 gene mutation diagnosed in Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University in February 2016 were retrospectively analyzed, and the clinical phenotype and molecular genetic characteristics of Noonan syndrome type 5 caused by RAF1 gene mutation were summarized. **Results** At the time of initial diagnosis, the 3-year-old child was short in stature and had special signs such as long forehead, low ears, large earlobes, low posterior hair, cervical webbed, penetration palm, coarse hand lines, etc. The growth hormone stimulation test suggested that the growth hormone was partially deficient, and the cardiac color ultrasound showed no obvious abnormalities. When she was 7 years old, she was given growth hormone to improve her height growth because of severe short stature. She was reexamined regularly for related indicators, color Doppler ultrasound and electrocardiogram to prevent cardiac complications. The child was treated with growth hormone for 2 and a half years, and his height increased by 19.2cm. When he was 9 and a half years old, color echocardiography showed thickening of ventricular muscle, slightly enhanced amplitude of wall motion, large left atrium, slightly smaller left ventricular lumen, long chorda tendineae of the second and tricuspid valve, slight valve prolapse, regurgitation of the second and tricuspid valve (mild). Complete whole-exon genetic testing suggested a p.R256G pathogenic variant of RAF1 gene, which was clinically and genetically identified as Noonan syndrome type 5. **Conclusion** For short stature with special facial features, genetic testing should be improved in time, early diagnosis should be made, and misdiagnosis and delayed treatment should be avoided.

Keywords: Noonan Syndrome; Gene Mutation; Short Stature; A Special Face; Myocardial Hypertrophy

Noonan综合征(OMIM:611553)是一种罕见的先天性畸形综合征, 因Ras/MAPK信号通路相关基因突变所致, 临床表现涉及心脏、骨骼、泌尿、消化及内分泌等多个系统异常, 以特殊面容、身材矮小、先天性心脏病、男性隐睾和骨骼畸形最为多见, 癫痫、视力异常和皮肤色素沉着亦较为常见^[1]。现已明确PTPN11、SOS1、RAF1、KRAS等至少16种基因与Noonan综合征等发病相关^[2]。我们报道1例RAF1基因变异引起的Noonan5型, 应用生长激素期间出现心肌肥厚, 旨在提高对本病的认识, 减少误诊和漏诊。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016年2月在郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科确诊的1例RAF1基因变异导致的Noonan综合征5型患儿, 回顾分析此患儿的临床表型、实验室检查及分子遗传学特征。患儿监护人知情同意, 并签署知情同意书, 本研究通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 患儿, 男, 9岁5月, 因“生长迟缓9年5月”入院。生后出现生长迟缓, 且生长速率逐渐减慢, 1岁身高71.2cm(10th), 2岁81cm(<3rd), 2岁半84.5cm(<3rd), 3岁半90.3cm(<3rd), 伴语言运动发育落后, 无其他伴随症状, 至我院完善矮小症相关激素检查及心脏彩超检查, 提示部分性生长激素缺乏症、心脏彩超未见异常, 因孩子特殊面容体征(前额长, 双耳耳位低, 耳垂大, 后发迹低, 通贯掌, 手纹粗)、矮小症、智力语言发育落后, 建议完善基因检测, 拒绝, 未进一步治疗。7岁时身高113.3cm(<3rd), 体重19kg, 复查心脏彩超未见结构及功能异常, 给予应用生长激素治疗2年再次复查心脏彩超提示心肌肥厚, 临床拟诊Noonan综合征, 再次建议基因检测。4岁时因“腺样体肥大”至当地医院行手术治疗, 父亲身高: 175cm, 母亲身高: 158cm, PTH: 173±5cm。患儿系G1P1, 足月顺产, 生后无窒息抢救史, 出生体重3.75kg, 出生身长不详。入院查体: 神志清, 身材匀称, 身高90.3cm(3rd), 指距87cm, 体重13.3kg。全身皮肤光滑, 无皮疹及出血点, 舟状颅, 头围52cm, 耳位低, 发际低, 甲状腺未触及肿大, 肋缘外翻, 心肺肝脾无异常,

【第一作者】 付东霞, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 儿童内分泌遗传代谢。Email: 1013732712@qq.com

【通讯作者】 卫海燕, 女, 主任医师, 主要研究方向: 儿童内分泌遗传代谢。Email: haiyanwei2009@163.com

四肢关节无畸形，右侧手背血管瘤，左手通贯掌，双侧乳房B1期，阴毛PH1期，无腋毛。

1.2.2 全外显子组测序分析 采集患儿及父母外周血3 mL，提取基因组DNA，构建基因组文库。通过探针杂交捕获目标基因外显子及毗邻剪接区域(约50bp)，并进行富集。对富集的基因进行质量控制，利用高通量测序仪(Illumina HiSeq X)进行测序。数据解读规则参考美国医学遗传学和基因组学学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)遗传变异分类标准与指南。对于明确或可能与受检者临床表现相关的基因变异，采用Sanger测序进行验证，基因检测由本院儿研所提供帮助。

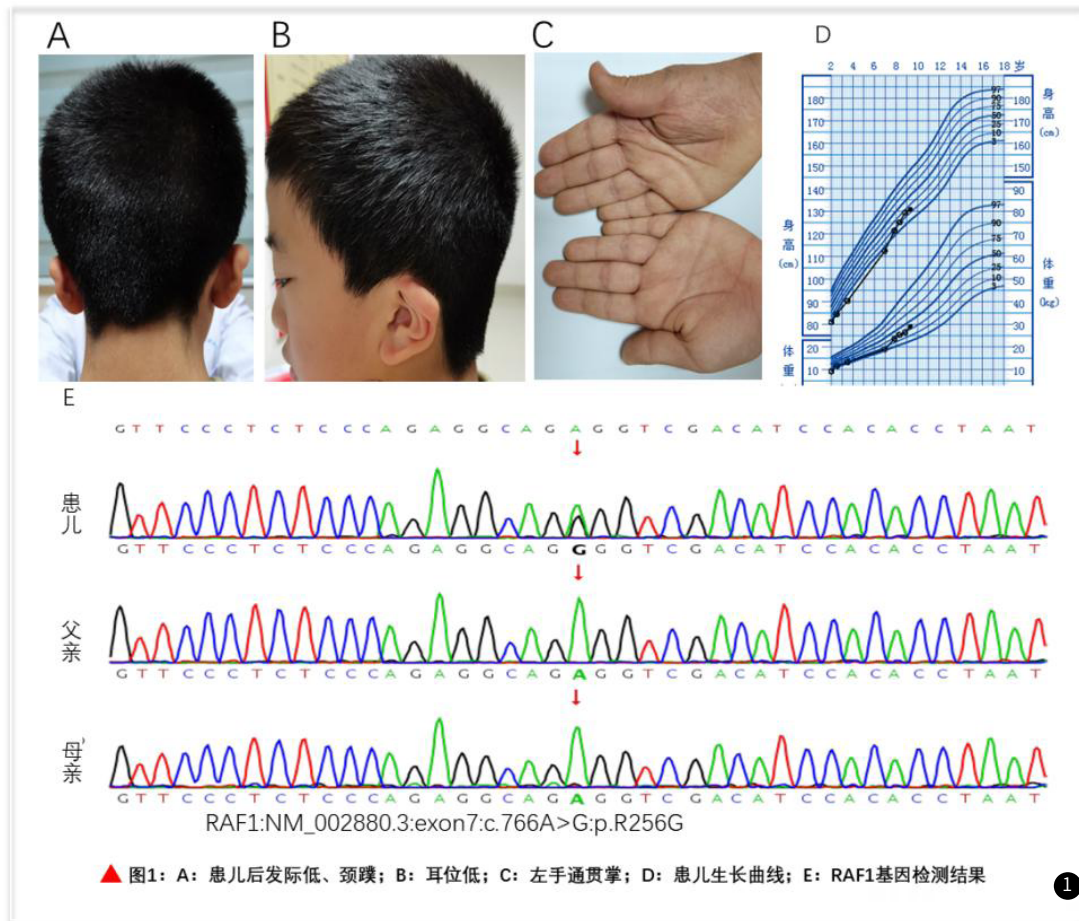
2 结果

2.1 实验室检查 3岁时完善皮质醇节律及甲状腺功能正常；胰岛素样生长因子25.436ng/mL；生长激素激发试验：生长激素峰值(60m)6.85ng/mL，提示部分性生长激素缺乏症；性激素：卵泡刺激素0.831mIU/mL，黄体生成素0.372mIU/mL，垂体泌乳素8.930ng/mL，雌二醇<5.000pg/mL，睾酮<0.025ng/mL，孕酮(III)<0.050ng/mL；抑制素B106.35pg/mL；3岁时左手腕骨片：骨龄相当于1岁左右，落后于实际年龄2岁半；骨盆正位片、头颅侧位片、胸部正位片：蝶鞍窝变浅，前后径增宽，桡骨远端骨刺形成，胸廓诸骨骨质未见异常，骨盆诸骨未见明显异常。双

侧睾丸彩超示：双侧睾丸大小：左侧约13.5×6.2×8.4mm，右侧约12.0×5.2×8.0mm；心脏彩超未见明显异常；垂体MRI：1.垂体高约3.3mm，请结合临床，必要时增强协诊。7岁时心脏彩超：心脏结构及功能未见明显异常；8岁时心脏彩超：心脏结构及功能未见明显异常；8岁骨龄为8岁3月，与实际年龄相当。9岁时心脏彩超：心室肌增厚，室壁运动幅度略增强，左房大、左室腔略小，二、三尖瓣腱索冗长，瓣叶略脱垂，二、三尖瓣反流(轻度)。进行了视力、听力、血液、肿瘤、神经、睾丸功能、消化道等方面的评估，目前均无明显异常。

2.2 全外显子检测结果 全外显子组高通量测序发现患儿3号染色体RAF1基因Exon7 c.766A>G(p.R256G)杂合突变。提示常染色体显性遗传的Noonan综合征5型，ACMG评级：可能致病(PS2+PM2+PM5+PP3)，父母均为野生型。

2.3 治疗及随访 7岁开始予以重组人生长激素0.13U/kg.d。第1年身高增长9.3cm，第2年身高增长6.8cm。患儿明确诊断后根据2020年指南建议，再次进行视力、听力、血液、肿瘤、神经、睾丸功能、消化道等方面的评估，目前均无明显异常。心肌肥厚心内科会诊后建议定期复查。患儿至我院定期监测生长速率及复查心脏彩超，近半年身高增长1.5cm，复查心脏彩超心肌肥厚未进一步加重。



3 讨论

根据《Noonan综合征的临床实践指南》^[2]，Noonan综合征是活产儿中发病率仅次于21-三体综合征的常见合并先天性心脏病的综合征。本例患儿初期就诊过程中，也将特殊矮小综合征列入鉴别诊断，但由于父母拒绝行基因检测，未规律复诊，未进一步明确诊断，按生长激素缺乏症给予生长激素治疗。最后因有经验的临床医生发现患儿生长激素治疗效差，有特殊面容，追问病史1岁曾行“双侧隐睾手术”，再次建议复查心脏彩超提示心肌肥

厚等情况，故怀疑Noonan综合征。该病例有较为典型的面容，前期因未发现心脏问题而未行基因诊断，失去了早期诊断的机会。

Noonan综合征(OMIM # 163950)发病与丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路的信号上调相关^[3]。1962年儿科心血管医师Noonan^[4]首次报道了9例相似病例，患者具有特殊面容、矮身材、胸廓畸形和肺动脉狭窄，命名为Noonan综合征。活产新生儿中发病率约为1/2 500~1/1 000，男女均可发病，可散发，也

可有家族史^[5]，由于丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路存在于大多数细胞内，将生长因子、激素等细胞信号传至细胞内，促进细胞的增殖、分化和代谢，临床表现为多系统受累^[3]。NS患者的面部特征包括“三角形”脸型、前额宽、眼裂下斜、内眦赘皮、上睑下垂、耳位低、耳轮后旋、颈短和颈蹼等^[2]，该患儿只有前额长，双耳耳位低，耳垂大，后发迹低，颈蹼非典型面容，同时有隐睾和矮小病史，但前期无心脏问题、胸廓畸形、Noonan家族史等相关病史，临床考虑Noonan综合征但诊断证据不足，未进一步行基因明确。后因6年后复查心脏彩超存在心肌肥厚，进一步完善基因检测存在RAF1基因变异明确诊断。

在合并心脏病变的各种综合征中，Noonan综合征是第二常见综合征，仅次于21三体综合征。常见的心脏合并症为肺动脉狭窄(50-60%)，其次为肥厚性心肌病(20%)及房间隔缺损(6-10%)^[6]。研究者发现，5%-15%的Noonan综合征患者携带RAF1基因的突变，而RAF1突变的NS与心肌肥厚的高患病率相关，这种基因型-表型相关性似乎是领域特异性的^[7]。RAF1基因突变发生心肌肥厚的发病机制目前认为：RAF1基因位于染色体3p25区，是RAS信号传导下游的效应器，发挥重要的调节作用。RAF基因含17个外显子共编码CR1、CR2、CR3三个结构域。CR1参与RAF1的负调节，CR2包含了丝氨酸259残端，对RAF1的自我抑制功能有着重要作用，CR3负责调控催化活性，当结构发生变异时，将会导致RAF1基因自我抑制功能障碍，进而激活RASMARK级联反应，本病例基因突变位于RAF1基因CR2结构域的第7外显子(p.R256G)。

身材矮小是Noonan综合征的另一临床特征之一，也是大部分患儿就诊的原因。Noonan综合征引起的身材矮小的病理生理学仍然知之甚少。不同的潜在机制已经被假设^[8]，包括生长激素缺乏(GHD)、神经内分泌功能障碍或轻度生长激素抵抗，Bertelloni^[9]等研究表明，在一个明确的青春期前NS队列中，与身材矮小和健康儿童相比，他们对GH刺激的反应较弱。这一激素谱表明，这些患者中有些可能显示部分GH不敏感，可能是受体后水平。本病例患儿检测生长激素提示生长激素峰值低，IGF-1减低，骨龄落后，故考虑为部分性生长激素缺乏。

有研究表明，未接受治疗的Noonan综合征终身高会为矮小症(<2SD或3rd)^[11]，故多项长期和短期的研究表明，Noonan综合征应用生长激素治疗可以提高生长速率，改善终身高。本例患儿应用生长激素治疗2年半，身高增长19.2cm，由-2.15SD升至-0.9SD，生长速率明显增加，身高改善。后该患儿心脏彩超显示肥厚型心肌病，故停用生长激素治疗。但两项专门设计用于评估rhGH治疗1和4年后心脏解剖和功能的前瞻性研究显示心肌功能或心室壁厚度没有任何变化^[10-11]，故患儿心肌肥厚与应用生长激素无关，可能与原有疾病进展有关。由于Noonan综合征存在肿瘤及肥厚型心肌病的潜在风险，但生长激素具有促进有丝分裂的作用，生长激素治疗期间应检测心脏功能及肿瘤风险，发现存在心肌肥厚情况应及时停用生长激素，避免进一步加重心脏负担^[12]。对于伴有特殊面容，多发畸形等考虑基因变异的综合征性矮小应该先做基因检测，明确诊断后，确定生长激素治疗无风险情况下，再给予生长激素治疗，避免在没有确定基因变异情况下，没有明确诊断以及排除生长激素治疗风险情况下，盲目生长激素治疗，可能会给患者带来肿瘤风险，从而危及生命。

Noonan综合征较为常见，典型临床表现的诊断较为容易，临床症状不典型的注意及时完善基因检测。Noonan综合征身材

矮小建议应用生长激素治疗，但该病心肌肥厚发病风险较高，应用生长激素期间注意检测心功能及肿瘤风险。早期明确诊断有助于优化诊疗、判断预后和提供遗传咨询，避免再生出有相同疾病的后代，减少患者本人及家庭、社会的负担。

参考文献

- [1] Romano A A, Allanson J E, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines [J]. *Pediatrics*, 2010, 126 (4): 746-759.
- [2] 中华医学会儿科学分会遗传学分会遗传病临床实践指南编写组. Noonan综合征的临床实践指南 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37 (3): 324-328.
- [3] Yoshiko Maeda, William E Tidyman, Bradley P Ander, et al. Ras/MAPK dysregulation in development causes a skeletal myopathy in an activating BrafL597V mouse model for cardio-facio-cutaneous syndrome [J]. *Dev Dyn*, 2021, 250 (8): 1074-1095.
- [4] Noonan J A. Hypertelorism with Turner phenotype: A new syndrome with associated congenital heart disease [J]. *Am J Dis Child*, 1968, 116 (4): 373-380.
- [5] Armelle Yart, Thomas Edouard. Noonan syndrome: an update on growth and development [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25 (1): 67-73.
- [6] Léa Linglart, Bruce D Gelb. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184 (1): 73-80.
- [7] Alessandro Mussa, Diana Carli, Elisa Giorgio, et al. MEK inhibition in a newborn with RAF1-Associated Noonan syndrome ameliorates hypertrophic cardiomyopathy but is insufficient to revert pulmonary vascular disease [J]. *Genes*, 2021, 13 (1): 6.
- [8] Stefano Stagi, Vittorio Ferrari, Marta Ferrari, et al. Inside the Noonan "universe": literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: facts and concerns [J]. *Frontiers In Endocrinology*, 2022, 13: 951331.
- [9] Bertelloni S, Baroncelli G I, Dati E, et al. IGF-I generation test in prepubertal children with Noonan syndrome due to mutations in the PTPN11 gene [J]. *Hormones (Athens)*, 2013, 12 (1): 86-92.
- [10] Cotterill A M, McKenna W J, Brady A F, et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (6): 2291-2297.
- [11] Bertelloni S, Baroncelli G I, Dati E, et al. IGF-I generation test in prepubertal children with Noonan syndrome due to mutations in the PTPN11 gene [J]. *Hormones (Athens)*, 2013, 12 (1): 86-92.
- [12] Kamenicky P, Maione L, Chanson P. Cardiovascular complications of acromegaly [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2021, 82 (3-4): 206-209.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 江丽华)