

• 病例报告 •

PTPN11 基因变异的 Noonan 综合征患儿行人工耳蜗植入 1 例

胡澜也¹ 陈洁¹ 辛渊¹ 方旭华¹ 焦宇¹

[关键词] 人工耳蜗植入;感音神经性聋;Noonan 综合征;PTPN11

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.016

[中图分类号] R764.9 [文献标志码] D

Cochlear implantation in a patient with Noonan syndrome caused by a variant in PTPN11: a case report

Summary Noonan syndrome is a multisystem disease with widespread heterogeneity regarding the genetic and clinical characteristics, which can be accompanied by distinctive facial dysmorphism, congenital heart defects, short stature, cryptorchidism, lymphatic malformations, bleeding disorders and skeletal malformations. Some patients have hearing impairment. Noonan syndrome is a rare cause of sensorineural hearing loss. The study describes a Noonan syndrome patient with profound bilateral hearing loss. He received a cochlear implantation successfully. The patient had clinical characteristics of Noonan syndrome, and the diagnosis was confirmed by the detection of pathogenic variants in PTPN11 by whole exome sequencing. According to the authors' knowledge, this is the first report regarding cochlear implantation in a Noonan syndrome patient in China.

Key words cochlear implantation; sensorineural hearing loss; Noonan syndrome; PTPN11

1 病例报告

患儿,男,1岁。患儿出生后听力筛查未通过,6月龄经听力检查诊断为双侧极重度感音神经性聋(sensorineural hearing loss, SNHL),7月龄开始右耳佩戴助听器,1岁因语言发育迟缓来我院行人工耳蜗(CI)植入手术。患儿出生时无窒息等异常,既往无脑膜炎、耳外伤、耳毒性药物应用史,无耳聋家族史。患儿面部存在内眦赘皮、上睑下垂(图1),可见漏斗胸(图2),皮肤无多发性色素沉着。双耳廓无畸形,耳道通畅,鼓膜完整、标志清晰;鼻部及咽喉部未见明显异常。双侧阴囊扁平,双侧腹股沟区可触及睾丸样组织,右侧睾丸位置高。心脏彩超显示Ⅱ型房间隔缺损;心电图提示不完全性右束支传导阻滞伴右室大。B超显示双侧腹股沟区隐睾。患儿术前进行的听力学检查包括声导抗、畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emission, DPOAE)、听觉脑干诱发电位(auditory brainstem response, ABR)和多频稳态诱发电位(auditory steady-state response, ASSR)。声导抗示双耳A型;气导ABR示左耳反应阈为95 dB nHL,右耳反应阈为90 dB nHL;骨导ABR示双耳反应阈>40 dB nHL;ASSR显示SNHL。颞骨CT示中耳、内耳结构无明显异常;内听道MRI示双侧前庭神经、蜗神经发育可。

因术前体检发现患儿身材矮小、漏斗胸及隐睾,面部可见内眦赘皮、上睑下垂,考虑患儿可能存在综合征性聋,遂术前对患儿生长发育情况进行评估,并进行全外显子测序。以2006年WHO颁布的学龄前儿童(0~5岁)生长曲线为参考标准^[1],评估患儿的身长和体重。患儿12月龄,身长70 cm,体重7.5 kg,身长和体重均低于第三百分位数。使用《0~6岁儿童发育行为评估量表》,评估患儿的发育行为。该量表包括大运动、精细动作、语言、适应能力和社会行为五个能区。其中大运动能区指身体的姿势、头的平衡,以及坐、爬、立、走、跑、跳的能力;精细动作能区指使用手指的能力;语言能区指理解语言和语言的表达能力;适应能力能区指儿童对其周围自然环境和社会需要作出反应和适应的能力;社会行为能区指对周围人们的交往能力和生活自理能力。患儿在大运动、精细动作、适应能力和社会行为四个能区得分均符合实际月龄,在语言能区得分远低于正常同龄儿童,有至少7个月的延迟。患儿智力年龄与实际月龄相符,发育商得分为中等范围。全外显子测序在患儿PTPN11基因检测出c.215C>G(p. Ala72Gly)变异,该变异为已发现的Noonan综合征(Noonan syndrome, NS)致病性变异^[2]。患儿的PTPN11 c.215C>G(p. Ala72Gly)变异为新生变异(De novo),父母该位点均为正常基因型(图3)。

¹上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心耳鼻咽喉口腔颌面外科(上海,200127)
通信作者:焦宇, E-mail: entjiaoyu@163.com

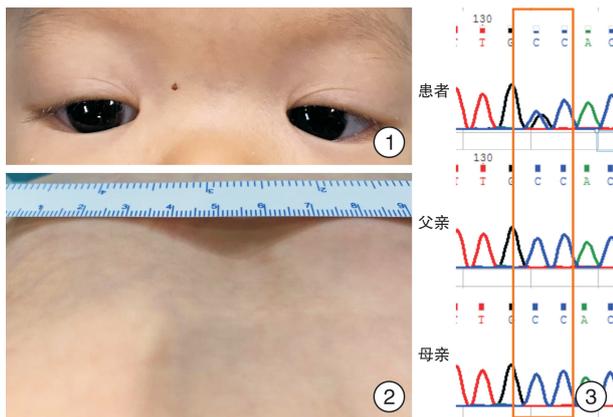


图 1 患儿面部可见内眦赘皮、上睑下垂；图 2 患儿存在漏斗胸；图 3 患儿及其父母基因测序图
患儿在 *PTPN11* 基因中呈 c. 215C>G (p. Ala72Gly) 变异, 父母该位点均为正常基因型。

患儿于 2020 年 7 月全身麻醉下行左侧 CI 术, 术中植入 MS 电极。术中轻度弥漫性出血。采取圆窗径路, 电极全植入, 术中检测植入电极阻抗和神经反应遥测 (neural response imaging, NRI) 无异常。术后患儿无面瘫、脑膜炎等并发症, 反斯式位 X 线片示电极植入位置良好。植入后 9 d 正常开机调机, NRI 所测电极均记录到复合动作电位。

2 讨论

耳聋可由遗传因素或环境因素导致, 超过 50% 的耳聋可归因于遗传因素, 其中约 20% 同时具备其他特殊临床特征, 称为综合征性聋, 余 80% 不具备其他临床特征, 称为非综合征性聋^[3]。NS 综合征是一种在遗传和临床特征方面具有广泛异质性的多系统疾病, 1963 年爱荷华大学的 Noonan 医生首次将其描述为一独立的综合征^[4]。NS 的推测患病率为 1/1000~1/2500, 多呈散发性, 男性多于女性, 大部分呈常染色体显性遗传, 亦有少量呈常染色体隐性遗传的病例被报道^[5]。NS 的表型特征包括面部畸形、先天性心脏病、身材矮小、隐睾症、淋巴系统异常、出血性疾病和骨骼发育异常等^[5], 部分患者伴发听力下降^[6-9]。NS 的诊断基于临床表现, 通过分子遗传分析检测出致病变异来确诊。约 50% 的 NS 是由位于染色体 12q24.1 的 *PTPN11* 基因错义变异导致的^[10]。

本例患儿存在 *PTPN11* c. 215C > G (p. Ala72Gly) 变异, 该变异为已发现的 NS 致病性变异^[2]。*PTPN11* 基因编码包含两个 Src 同源结构域的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP-2 (src homology region 2-domain phosphatase-2)^[11]。SHP-2 参与多种生长因子、细胞因子和激素引起的信号级联反应, 在调节细胞增殖、分化和迁徙中起到重要作用^[2,5]。c. 215C > G (p. Ala72Gly) 位于 *PTPN11* 基因的第 3 外显子, 导致第 72 位的丙氨

酸转变为甘氨酸。该变异影响 SHP-2 高度保守的残基, 改变了 SHP-2 活性状态和非活性状态之间的平衡, 引起 SHP-2 活性增加和信号级联反应的过度激活, 从而导致疾病的发生^[2]。

NS 是 SNHL 的罕见病因。NS 患者的听力下降多为传导性聋, 常伴发分泌性中耳炎, 亦可呈 SNHL 或混合性聋, SNHL 可表现为轻度至极重度, 可呈先天性或进展性^[6,8-9,11]。Sharland 等^[6]报道 146 例 NS 患者中听力下降发生率为 40%, 其中绝大多数为中耳炎导致的传导性聋, 3% 为 SNHL。van Trier 等^[8]的研究结果显示, 33 例患有 NS 和耳聋的患者中, 20 例由于既往的分泌性中耳炎呈传导性聋, 9 例呈 SNHL, 2 例呈永久性传导性聋, 2 例呈混合性聋。van Trier 等^[8]发现这 33 例患有 NS 和耳聋的患者中, 4 例有极重度 SNHL 的 NS 患者都具有 *PTPN11* 基因变异, 首次提出 *PTPN11* 基因变异与耳聋表型可能存在相关性。

Scheiber 等^[7]报道 2 例有极重度 SNHL 的 NS 患者, 其致病变异分别为 *PTPN11* c. 922A > G (p. Asn308Asp) 和 *PTPN11* c. 853T > C (p. Phe285Leu)。van Trier 等^[8]在 4 例因极重度 SNHL 行 CI 手术的 NS 患者中均发现了 *PTPN11* 基因变异。2017 年 van Nierop 等^[11]报道了 4 例患有重度至极重度 SNHL 的 NS 患者, 其中 2 例具有 *PTPN11* c. 124A > G (p. Thr42Ala) 变异, 另外 2 例分别具有 *PTPN11* c. 1510A > G (p. Met504Val) 和 c. 922A > G (p. Asn308Asp) 变异。同年 Ziegler 等^[9]报道 5 例患有重度至极重度 SNHL 的 NS 患者, 其中 3 例听力下降呈进展性, 4 例接受了 CI 术。5 例 NS 患者均通过临床特征和基因检测确诊, *PTPN11* 基因分别呈 c. 922A > G (p. Asn308Asp)、c. 1472C > T (p. Pro491Leu)、c. 417C > G (p. Glu139Asp)、c. 214G > T (p. Ala72Ser) 和 c. 236A > G (p. Gln79Arg) 变异。本研究收治了 1 例患有双侧极重度 SNHL 的 NS 患儿, 其耳聋呈先天性, *PTPN11* 基因存在 c. 215C > G (p. Ala72Gly) 变异。NS 的致病基因包括 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*BRAF*、*KRAS*、*NRAS* 和 *MAP2K1* 等^[5]。约 50% 的 NS 是由 *PTPN11* 基因错义变异导致的^[11]。回顾既往文献, 加上本研究收治的 1 例 NS 患者, 迄今为止共报道了 16 例通过临床表现和分子遗传分析检测确诊、具有重度至极重度 SNHL 的 NS 患者, 所有患者均具有 *PTPN11* 基因错义变异^[7-9,11]。*PTPN11* 基因变异与耳聋表型可能存在相关性, NS 患者中 *PTPN11* 基因变异者可能更容易出现重度至极重度 SNHL。NS 发病率低, 具有耳聋表型的 NS 患者则更少。虽然 1963 年 NS 已被描述为一独立综合征^[4], 但直到 2001 年之后分子遗传分析才开始用

于 NS 的诊断^[11]。目前已有的研究数据不足以支撑此观点,需要大样本队列研究来证实基因型与表型之间的相关性。

高达 55% 的 NS 患者有轻度至中度的出血倾向,3% 会发生严重出血^[12]。若患者有血管性血友病、血小板减少症、凝血因子缺乏等出血性疾病,围手术期应当优化凝血功能,做好输血准备^[7,9,11]。需要注意的是,凝血功能检验结果并不能预测 NS 患者的出血风险,具体机制目前尚不清楚。即使患者术前未发现血液学异常,术中亦可能发生轻度至中度出血^[11-12]。本研究中,NS 患者虽然术前凝血功能检验结果正常,术中有轻度弥漫性出血,但不影响手术进行。术后头部加压包扎 1 周,植入体周围无血肿形成。

NS 患者中 15%~35% 患有智力障碍,通常为轻度^[12]。智力障碍者是否能够从 CI 中获益尚存在争议。有学者报道 NS 患者即使有轻度智力障碍,也能从 CI 中获益^[7,11]。2009 年,Scheiber 等^[7]对 2 例极重度 SNHL 的 NS 患者进行了 CI,这是关于 NS 患者进行人工耳蜗植入的首次报道。2 例患者均患有智力障碍,被评估为约 8 个月的发育迟缓。患者在 CI 后听阈均明显提高,术耳 PTA 分别为 25 dB HL 和 44 dB HL。van Nierop 等^[11]报道 4 例因重度至极重度 SNHL 行 CI 的 NS 患者,并对其术后效果进行长期随访。4 例 NS 患者均患有智力障碍。例 1 患者术后 7 个月佩戴 CI 的右耳 PTA 为 35 dB HL,术后 3 年音位评分(phoneme score)为 63%;例 2 患者术后 12 个月佩戴人工耳蜗的右耳 PTA 为 43 dB HL,术后 37 个月 PTA 提高至 28 dB HL 并稳定下来,术后 7 年音位评分为 90%,患者术后语言理解能力得以提高,虽然低于正常同龄儿童;例 3 患者术后 2 个月佩戴 CI 的右耳 PTA 为 45 dB HL,术后 6 年零 3 个月 PTA 提升至 28 dB HL,音位评分为 70%,患儿仍然存在语言发育迟缓,但其语言能力提升显著;例 4 患者术前右耳佩戴助听器的音位评分为 25%,术后 7 个月带有 CI 的右耳 PTA 为 22 dB HL,音位评分为 87%。总的说来,4 例患有智力障碍的 NS 患者,CI 术后其听力包括言语识别均得到提升,语言能力都得以进一步发展,由于患者智力障碍和既往严重听力损失,导致语言发育水平均低于同龄者。Scheiber 等^[7]提出,NS 患者的 CI 术指征与非 NS 患者没有差异^[11]。van Nierop 等^[11]认为,考虑到听力剥夺可能会导致认知延迟,早期听力康复对于患有智力障碍的耳聋患者似乎更为重要。本例患儿术前评估结果显示患者智力年龄与实际月龄相符,发育商得分为中等范围,因此该例患儿智力发育水平并未影响人工耳蜗手术的决定。

NS 遗传方式大部分呈常染色体显性遗传,若

父母其中一人为 NS 患者,生育的后代发生 NS 的概率为 50%;若父母无临床症状,NS 患者的兄弟姐妹的患病风险小于 1%^[13]。本例患儿遗传方式为常染色体显性遗传,日后婚配应当进行遗传咨询和产前诊断,以避免生育耳聋后代。

本例 NS 患儿具有身材矮小、面部畸形、房间隔缺损、隐睾症等 NS 典型的临床表现,并患有双侧极重度 SNHL。全外显子测序在 PTPN11 基因检测出致病变异 c.215C>G(p. Ala72Gly),该变异为新生变异。患儿接受了 CI 手术,这是国内首例关于 NS 患儿进行 CI 手术的报道。NS 患者应当定期进行听力评估,并及时进行听力干预,以利于其听力康复和语言发展。即使是有智力障碍的 NS 患者,CI 手术也能为其听力和语言发育带来良好效果。

参考文献

- [1] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age[J]. Acta Paediatr Suppl, 2006, 450:76-85.
- [2] 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.
- [3] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution[J]. N Engl J Med, 2006, 354(20):2151-2164.
- [4] Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease[J]. Am J Dis Child, 1968, 116(4):373-380.
- [5] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome[J]. Lancet, 2013, 381(9863):333-342.
- [6] Sharland M, Burch M, McKenna WM, et al. A clinical study of Noonan syndrome[J]. Arch Dis Child, 1992, 67(2):178-183.
- [7] Scheiber C, Hirschfelder A, Gräbel S, et al. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009, 73(6):889-894.
- [8] van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015, 79(6):874-878.
- [9] Ziegler A, Loundon N, Jonard L, et al. Noonan Syndrome: An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis? [J]. Otol Neurotol, 2017, 38(8):1081-1084.
- [10] Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity[J]. Am J Hum Genet, 2002, 70(6):1555-1563.

ECMO 辅助抢救甲状腺肿瘤压迫颈段气管致窒息 1 例*

田春辉^{1△} 刘业海¹ 汪东¹ 吴静¹ 吴开乐¹

[关键词] 甲状腺肿瘤;气管;窒息

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.09.017

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] D

ECMO assisted in the rescue of thyroid tumor pressing the cervical trachea and causing suffocation: a case report

Summary A 74-year-old woman suffered from asphyxia due to a huge thyroid mass compressing cervical trachea. The patient developed dyspnea, orthopnea, shortness of breath. SpO₂ was about 90% under high flow oxygen inhalation. Protuberant mass was seen in the anterior midline of neck. The palpation was hard, the boundary was not clear, and the trachea couldn't be touched. Neck CT showed a huge mass in the thyroid and severe tracheal compression. And electronic laryngoscopy showed paralysis in bilateral vocal cord, which were fixed in the paramedian position. With the further development of the disease, the patient appeared asphyxia and was in critical condition. After multidisciplinary consultation, considering the high risk of direct intubation, ECMO was used to assist and performed "total thyroidectomy + tracheostomy" under general anesthesia. The patient got successful treatment finally.

Key words thyroid neoplasms; trachea; asphyxia

气管狭窄多为气管外肿瘤压迫、浸润或气管内新生物堵塞引起。轻者会导致患者呼吸不畅,重者导致呼吸困难,甚至发生窒息死亡。巨大肿物导致的气管狭窄对耳鼻咽喉科和麻醉科医师的气道管理水平是一个挑战,在整个围术期需要多学科紧密沟通和配合^[1]。如何尽快安全地解除气道梗阻是治疗成功的关键。随着体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)在临床中的广泛应用,让重度气管狭窄发生窒息的患者得到救治。

1 病例报告

患者,女,74岁,因食管癌放疗后4年余,呼吸困难7d,于2018年11月23日16时急诊收入安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科。患者4年前胃镜下病理活检诊断:颈段食管鳞状细胞癌(距门齿约19cm),后行放疗(DT60 Gy/30f)。6个月前出现声嘶,7d前出现呼吸不畅,伴有咳嗽、

咳痰,经当地医院抗炎、化痰及雾化吸入等治疗无效,呼吸困难逐渐加重,遂转入我院治疗。

检查:患者神智清楚,端坐位,呼吸急促,吸氧5 L/min状态下SpO₂约为90%。颈前正中见隆起包块,触诊质硬,大小5 cm×4 cm,边界不清,不可推移,胸骨上窝消失,环状软骨及颈段气管不能触及。ECG示:窦性心律,正常范围心电图。急诊行颈部CT示:甲状腺肿物压迫气管(图1a),颈段食管占位(图1b)。电子喉镜检查示:双侧声带麻痹,固定于旁中位(图1c),声门下不能窥及。

患者入院后拟急诊气管插管麻醉后行气管切开术,于18:11入室,连接各项生命体征监护仪, NIBP:228/146 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), HR:135次/min, SpO₂:95%;18:15时SpO₂突然下降至58%,此时患者出现昏迷,面罩正压通气后逐渐恢复至90%以上。经麻醉科评估后考虑到插管风险较大,建议行ECMO辅助全身麻醉。22:59成功植入右侧颈内静脉及左侧股静脉导管,23:07 ECMO开始运行,流量2.5 L/min,吸入氧分数为40%,气流量1.0 L/min,靶控输注麻醉药物维持麻醉,SpO₂:100%。麻醉喉镜暴露声门后采用4.0小号气管导管插入气管并成功越过狭窄部位,打满气囊后回拉扩张,依次更换4.5、5.0、5.5、6.0号气

* 基金项目:安徽省科技攻关计划项目(No:1501041147)

¹ 安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科(合肥, 230022)

[△] 现在安徽医科大学附属宿州医院耳鼻咽喉科(宿州, 235200)

通信作者:吴开乐, E-mail: wukaile@126.com

[11] van Nierop J, van Trier DC, van der Burgt I, et al. Cochlear implantation and clinical features in patients with Noonan syndrome and Noonan syndrome with multiple lentigines caused by a mutation in PTPN11 [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 97: 228-234.

[12] van der Burgt I. Noonan syndrome [J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2:4.

[13] Tafazoli A, Eshraghi P, Koleti ZK, et al. Noonan syndrome-a new survey [J]. Arch Med Sci, 2017, 13(1): 215-222.