

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2024.06.022

# Noonan 综合征人工耳蜗植入患者 1 例

## A Case Report and Literature Review: Cochlear Implantation in Patient with Noonan Syndrome

许木清 蔡洁青 张宏征

XU Mu-qing, CAI Jie-qing, ZHANG Hong-zheng

**【摘要】目的** 结合文献分析 1 例努南综合征(Noonan syndrome, NS)相关性极重度感音神经性聋患儿人工耳蜗植入手术,为临床提供借鉴。**方法** 报告 1 例 NS 相关性极重度感音神经性聋患儿的临床表现、遗传学特点、诊治要点及康复情况,并对文献进行综述。**结果** 通过结合文献分析,发现患儿临床表现典型,早期通过对典型颜面部畸形提高警惕并进行基因检测有助于 NS 的早期诊断。双耳保留部分残余听力、高频陡降型听力损失适于单侧行人工耳蜗植入,对侧配戴助听器(双模式干预)。围手术期出血及心功能评估是必要的。**结论** 典型颜面部畸形及基因检测是诊断 NS 的关键;NS 不是人工耳蜗植入禁忌症,但术后康复有挑战性。

**【关键词】** 努南综合征;听力障碍;人工耳蜗植入;听觉康复

**【中图分类号】** R764.43

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-4933(2024)06-0654-05

**【Abstract】 Objective** To explore the diagnosis and treatment strategy of a case with profound sensorineural hearing loss associated with Noonan syndrome (NS, Noonan syndrome). **Methods** The clinical manifestations, genetic characteristics, diagnosis and treatment points, and reorganization and rehabilitation of a child with NS-related SNHL were reported. **Results** Through the analysis of the literature, it was found that the children had typical clinical manifestation. Early warnings for typical facial and facial deformities and genetic analysis would benefit the diagnosis of NS. It is suitable for cochlear implantation on one ear, and wearing hearing aids on the opposite side in the case of partial residual hearing in both ears, high-frequency steep drop hearing loss. Perioperative evaluation of bleeding tendency and cardiac function is necessary. Surgical rehabilitation training is a challenge. **Conclusion** Typical facial deformities and genetic testing are the key to early diagnosis. Noonan syndrome is not a contraindication to cochlear implantation, but restoration and rehabilitation are challenging.

**【Key words】** Noonan syndrome; Hearing disorders; Cochlear implantation; Auditory rehabilitation

努南综合征(Noonan syndrome, NS)是以颜面部畸形、先天性心脏病、发育障碍合并凝血障碍为临床特点的一种常染色体显性遗传病,由 Kobylinski 于 1883 年首次记录,并于 1968 年以爱荷华大学的儿科心脏病专家 Jacqueline Noonan 命名<sup>[1,2]</sup>。发病率为 1:1000~1:2500<sup>[3]</sup>。NS 患者典型的临床特点包括颅面畸形特征(前额宽、眼睑裂向下倾斜、双耳低位后旋)、发育障碍和先天性心脏病(肺动脉狭窄是常见的心脏畸形)<sup>[4-6]</sup>,临床表型多样<sup>[7]</sup>。2001 年前,NS 的诊断主要基于表型特征。目前,分子遗传学技术的进步使得 NS 患者的基因突变检测成为可能,涉及的基因突变至少包括 *PTPN11*、*SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*NRAS*、*BRAF*、*MAP2K1*、*SHOC2* 等 9 个基因<sup>[8-13]</sup>。NS 是感音神经性听力损失的罕见病因。Sharland 等<sup>[14]</sup>报告 151 例 NS 患者中,占比不到 3% 的患者伴有感音神经性听力损失(5 例)。本文报告 1 例 NS 合并

双耳极重度感音神经性耳聋(sensorineural hearing loss, SNHL)患儿,成功进行人工耳蜗植入(CI),对侧配戴助听器行双模式干预,并进行文献综述。

### 1 病例资料

患儿,女,7 岁,因“发现双耳听力障碍 6 年余”于 2019 年 5 月 13 日入院,患儿出生听力筛查通过,6 月龄时出现听力损失并进行性加重,于 3 岁时诊断为双耳重度感音神经性聋,予双耳助听器验配,听觉言语训练后,听声效果一般,可简单交流,但吐字欠清,言语识别能力较差。6 岁时家长诉患儿听力明显下降、配戴助听器听声效果不理想。患儿既往有先天性心脏病、房间隔缺损病史,于 2018 年 10 月行房间隔封堵术。患儿系第 1 胎,第 1 产,胎龄 36+2 周,无胎膜早破,羊水清,量正常,出生体重 2.9 kg, Apgar 评分 1、5 min 均为 10 分。查体:神志清,头颅轮廓

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82271156);广东省科技计划项目(2017A020215144)

作者单位:南方医科大学珠江医院耳鼻咽喉科 广州 510280

作者简介:许木清 硕士 主治医师;研究方向:耳科学

通讯作者:张宏征, E-mail: zhanghz@outlook.com

呈倒三角,前额宽大、脸裂下斜、低位后倾后旋耳、鞍鼻、牙齿错位、后枕部扁平、后发线低位,颈短,颈蹼(图1)。

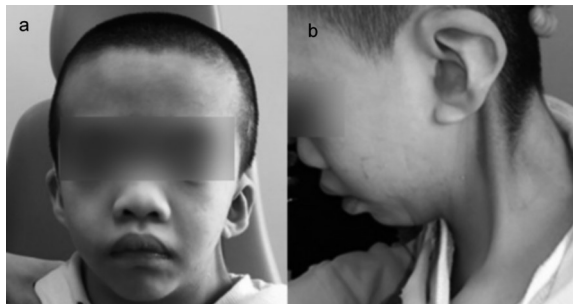


图1 患儿颜面部特征

注:图1a显示患儿前额宽大、低位后倾后旋耳、鞍鼻;图1b显示患儿后枕部扁平、后发线低位,颈短,颈蹼

2011年8月16日,患儿在广东省残疾人康复中心检查结果:听觉分级问卷(AP)4级,言语可懂度问卷(CAP)2级。Conners父母问卷提示患儿易与人发生冲突,不服从管理、不遵守纪律,情绪管理障碍,具有破坏或偷窃倾向,做事有始无终,注意力不集中,在学习过程中不能

持之以恒,学习成绩欠佳。康复效果欠佳。2016年3月2日进行基因检测,广州市妇女儿童医疗中心全外显子基因测序及Sanger基因测序提示:患儿PTPN1:c.124A>Gp.Thr42Ala(de novo),考虑NS。我院长生长发育评估报告提示,患儿骨密度严重不足,骨龄落后2年以上。纯音听阈测定:双耳极重度感音神经性聋(双耳下降型听阈曲线,双耳保留部分低频残余听力)(图2),影像学检查提示内耳中耳未见异常(图3)。

## 2 讨论

NS是多表型常染色体显性遗传病,是由于编码Ras和有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路相关基因突变,影响细胞增殖、分化和衰老,最终导致发育障碍所致<sup>[15]</sup>。Ras/MAPK途径基因突变所致的发育障碍称为RAS病变(RAS pathies),其临床表现包括颅面畸形,身材矮小,先天性心脏病和骨骼异常,其中以NS最常见<sup>[16]</sup>。NS具有遗传异质性。迄今为止,PTPN1, SOS1, RAF1, KRAS, NRAS, BRAF, RIT1, SOS2和LZTR1等基因突变类型已在NS患

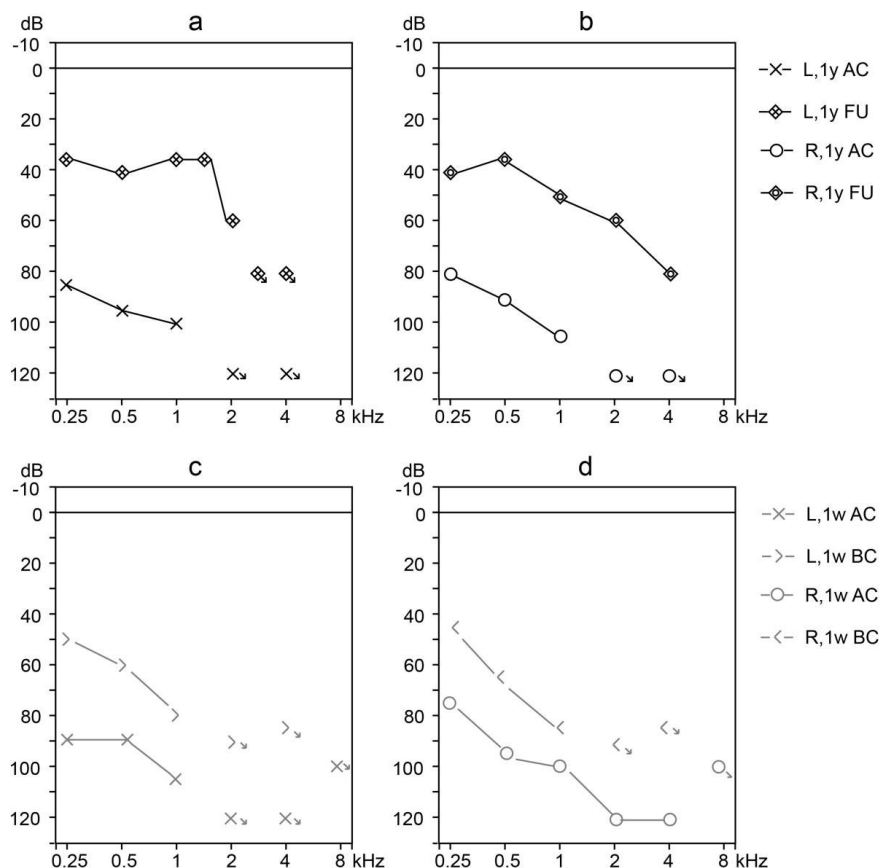


图2 患儿术前听力学检查结果

注:a,b分别显示了植入前1年无/有助听器(HA)的听阈曲线;c,d显示了植入前1周无助听器的听阈曲线;AC=气导,BC=骨传导,L=左耳,R=右耳,y=年,w=周;FU=助听器声场测听

表1 CI后各电极位点的阻抗和听神经反应阈值(Thresholds of Neural Response Imaging, tNRI)

电极位点	电阻(kΩ)	tNRI(Cu)
1	2.4	-
2	1.9	247
3	1.9	-
4	1.9	-
5	1.9	247
6	1.6	-
7	1.6	-
8	1.6	-
9	1.6	-
10	1.6	N/A
11	1.6	-
12	1.6	-
13	1.6	-
14	1.6	-
15	1.3	294
16	1.3	-

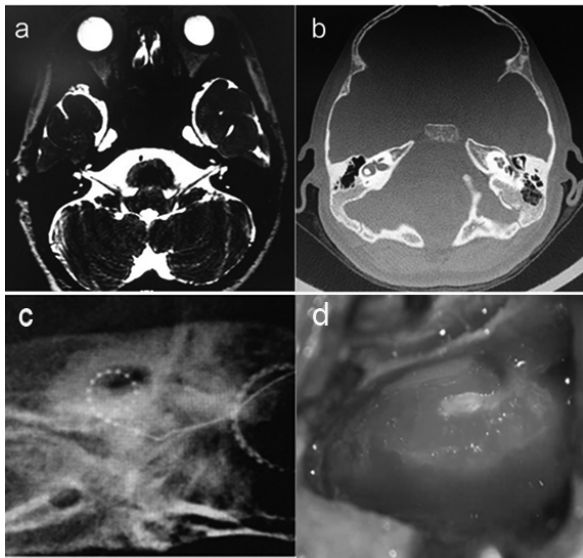


图3 患儿影像学检查

注:图3a和3b分别显示,CI前内耳MRI和颞骨CT检查未见内耳和中耳明显异常;图3c提示CI术后电极阵列完全植入;图3d提示CI术中乳突腔弥漫性持续性渗血

者中得到确认<sup>[17]</sup>。其中,*PTPN11*的突变占50%~60%<sup>[18]</sup>,*SOS1*占非*PTPN11*突变的NS患者的10%~20%<sup>[8]</sup>;*RAF1*突变占NS患者的3%~17%,*KRAS*突变少于5%<sup>[19]</sup>,其他基因突变类型少见。

NS可伴有极重度SNHL<sup>[20]</sup>。约40%NS患者有听力损失,主要是传导性听力下降,重度以上SNHL发病率低,约为3%<sup>[14]</sup>。一些文献也报道NS患者出现重度以上感音神经性聋<sup>[21,22]</sup>,但发病率低,Sharland等<sup>[14]</sup>对151名NS患者的临床研究结果仅占不到3%。不同研究报告数据有差异。Li等<sup>[23]</sup>报道了103名NS患者(52名男性,51名女性,年龄1~18岁)中,*PTPN11*基因突变患者的听力

损失发生率(10/50,20%)高于其他基因突变患者(4/53,7.5%),其中,约50%患者为极重度感音神经性聋。Qiu等<sup>[24]</sup>报道约38%的NS患者中发现高频感音神经性听力损失,并有家庭聚集倾向。

目前,NS发生感音神经性耳聋的病理生理学尚不清楚。MAPK途径参与细胞膜信号到细胞核的信号转导,调控细胞内增殖、代谢、应激反应及凋亡等过程<sup>[25]</sup>,该途径功能障碍可能导致NS患者出现感音神经性听力损失及过早细胞凋亡<sup>[20,26]</sup>。*PTPN11*基因可最终翻译成SHP2蛋白(SH2蛋白的磷酸酶活性形式)。SHP2有3个不同结构域:C-SH2结构域、PTP结构域和N-SH2结构域。部分NS患者中发现了相同的*PTPN11*突变p.Asn308Asp<sup>[20,21,26]</sup>,从而影响SHP2的PTP结构域。*PTPN11*基因突变患者合并感音神经性聋可能与之有关。这一假设值得进一步研究。*PTPN11*基因突变以错义突变为主。本文利用Sanger测序进行基因分析发现,c.124A>G位于*PTPN11*基因第二外显子,即从A到G的杂合子转变,导致氨基酸由苏氨酸变成丙氨酸(p.Thr42Ala),推测该突变影响了N-SH2/PTP相互作用,导致磷酸酶活性上调及RAS/ERK/MAPK信号途径活化。

尽管面部特征不是NS的特异性表现,但对诊断有很强的提示意义,因此,面部特征是诊断的关键<sup>[20]</sup>。本例患儿具有特殊的面部特征(前额宽,枕部扁平,后发际线低位,颈蹼,睑裂下斜,低位后倾耳,鞍鼻,牙齿错位),术前听力学检查提示双耳感音神经性聋,有先天性心脏病史。然而,该患儿直至4岁时才进行基因检测。临床对NS延误确诊,可能与医师对此类特殊面容警惕性不高有关。患儿因耳聋就诊,若合并上述典型面部特征,应引起耳科医生注意。该患儿自觉左耳助听器疗效较右耳差,因此行左侧人工耳蜗植入手术。

NS不是人工耳蜗植入的禁忌证,但围手术期准备、病情告知及术后康复仍有其特殊之处。首先,50%~80%的NS患者患有先天性心脏病,常见的包括肺动脉瓣狭窄、房间隔缺损、室间隔缺损甚至其他复杂畸形<sup>[1,27]</sup>。心脏功能异常亦可合并肺部疾患<sup>[28]</sup>。建议儿科会诊完善术前心肺功能评估<sup>[4,29]</sup>。对于有凝血障碍的儿童,应注意是否有血友病,并考虑术前备血;本例患儿术中术腔持续性弥漫性渗血(图3),增加手术难度,手术医生术前应有预估。本例患儿CI后耳蜗位片显示电极植入到位(图3),电极阻抗正常,2、5号电极位点的神经反应成像(neural response imaging, NRI)波形提示神经电刺激反应良好;10号、15号电极位点的NRI波形异常,包括振幅降低,甚至无反应(表1)。螺旋神经节细胞(spiral ganglion cells, SGCs)是听觉通路的初级听神经元,对电信号传递至关

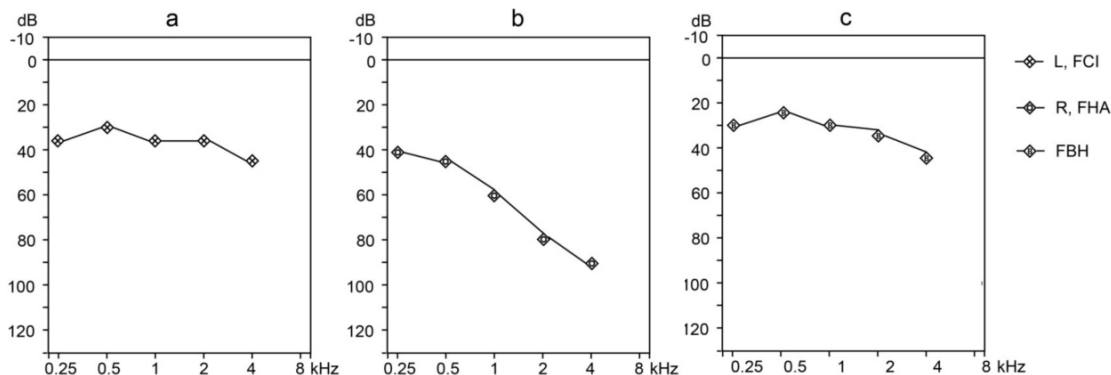


图4 患儿术后听力学检查

注:a-c分别显示了植入后14个月的单侧左耳人工耳蜗、单侧右耳助听器及双模式干预下的声场测听听阈曲线;图例标注:FCI=单侧人工耳蜗声场测听,FHA=单侧助听器声场测听,FBH=双模式佩戴声场测听

重要<sup>[30]</sup>。Miura等<sup>[31]</sup>从组织病理学上研究3个NS患者4个颞骨标本(年龄1~6岁),发现实验组标本螺旋神经节细胞的平均数(15699个)约为正常对照组(32978个)的1/2;术中检测10号、15号电极位点处于耳蜗底圈,推测可能与底圈螺旋神经节细胞数量减少有关,该研究可指导术前病情告知。

本例患儿双侧重度感音神经性聋,非术侧耳有部分残余听力,助听器配戴有获益,且双耳为高频陡降性听力损失,仍保留部分低频残余听力,因此推荐进行双模式干预<sup>[32, 33]</sup>。患儿术后声场测听提示双模式干预下听力较单纯佩戴电子耳蜗或单纯配戴助听器改善(图4)。双峰刺激有助于保持听觉习惯,避免听觉剥夺,提高言语识别率<sup>[34]</sup>。NS患儿可有情绪情感管理障碍,注意力不集中,学习不能持之以恒,导致康复效果欠佳。因此,即使对于双模式刺激听觉康复,也应确保CI的单独训练时间充足,建议每天1~2小时,特别是对于年龄较大的儿童,目的是尽快建立依赖人工耳蜗的听声习惯,以达到双模式刺激的最佳聆听效果<sup>[32]</sup>。

综上,NS可伴有极重度感音神经性聋。本例患儿临床特点典型,早期对典型颜面部畸形提高警惕、及早行遗传分析是NS早期诊断的关键。双耳保留部分残余听力、高频陡降型听力损失适于单侧行人工耳蜗植入,对侧配戴助听器(双模式干预)。围手术期出血及心功能评估是必要的。NS不是人工耳蜗植入禁忌证,但对于伴有情感管理障碍的患儿,术后制订个性化康复方案,保证充分、持续的情感沟通或更有益。

参考文献

[1] Ali MM, Chasen ST, Norton ME. Testing for Noonan syndrome after increased nuchal translucency[J]. Prenatal Diagnosis, 2017, 37(8): 750-753.  
 [2] Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome

with associated congenital heart disease[J]. Am J Dis Child, 1968, 116(4): 373-380.

[3] Van Nierop JWI, 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]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2017, 97(1): 228-234.  
 [4] Monda E, Prosnitz A, Aiello R, et al. Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in Noonan Syndrome With Multiple Lentigines[J]. Circ Genom Precis Med, 2023, 1(1): e3861.  
 [5] Rao S, Negi PC. Isolated pulmonary valve endocarditis with pulmonary annular abscess in a patient of Noonan syndrome[J]. Natl Med J India, 2023, 35(5): 281-283.  
 [6] Sodero G, Cipolla C, Pane LC, et al. Efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome[J]. Growth Horm IGF Res, 2023, 69(1): 101532.  
 [7] Yang W, Wang Y, Sirajuddin A, et al. Multimodality Imaging in Noonan Syndrome: Case Series of Young Children[J]. Radiol Cardiothorac Imaging, 2023, 5(1): e220218.  
 [8] Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome[J]. Nat Genet, 2007, 39(1): 70-74.  
 [9] Aoki Y, Niihori T, Inoue S, et al. Recent advances in RASopathies[J]. J Hum Genet, 2016, 61(1): 33-39.  
 [10] Brasil AS, Pereira AC, Wanderley LT, et al. PTPN11 and KRAS gene analysis in patients with Noonan and Noonan-like syndromes[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2010, 14(3): 425-432.  
 [11] Denayer E, Peeters H, Sevenants L, et al. NRAS Mutations in Noonan Syndrome[J]. Mol Syndromol, 2012, 3(1): 34-38.  
 [12] 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.  
 [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] Sharland M, Burch M, McKenna WM, et al. A clinical study of Noonan syndrome[J]. Arch Dis Child, 1992, 67(2): 178-183.

- [15] Tekendo-Ngongang C, Agenbag G, Bope CD, et al. Noonan Syndrome in South Africa: Clinical and Molecular Profiles[J]. *Frontiers in Genetics*, 2019,10(1): 333-343.
- [16] Koh AL, Tan ES, Brett MS, et al. The spectrum of genetic variants and phenotypic features of Southeast Asian patients with Noonan syndrome [J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2019,7(4):e581.
- [17] Busley AV, Cyganek L. Generation of a genetically-modified induced pluripotent stem cell line harboring a Noonan syndrome-associated gene variant MRAS p.G23V[J]. *Stem Cell Res*, 2023,69(1):103108.
- [18] Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hematological diseases[J]. *Int J Hematol*, 2013,97(1):30-36.
- [19] 王述森, 曹丽华, 陈晨, 等. 努南综合征PTPN11基因突变鉴定1例[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013,28(1):72-73.
- [20] Ziegler A, Loundon N, Jonard L, et al. An Underestimated Cause of Severe to Profound Sensorineural Hearing Impairment. Which Clues to Suspect the Diagnosis?[J]. *Otology & Neurotology*, 2017,38(8):1081-1084.
- [21] Scheiber C, Hirschfelder A, Gräbel S, et al. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome[J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2009,73(6):889-894.
- [22] Van Trier DC, Van Nierop J, Draaisma JMT, et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome[J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2015, 79(6): 874-878.
- [23] Li X, Yao R, Tan X, et al. Molecular and phenotypic spectrum of Noonan syndrome in Chinese patients[J]. *Clinical Genetics*, 2019, 96(4):290-299.
- [24] Qiu WW, Yin SS, Stucker FJ. Audiologic manifestations of Noonan syndrome[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998,118(3 Pt 1):319-323.
- [25] Tidyman WE, Rauen KA. Expansion of the RASopathies[J]. *Curr Genet Med Rep*, 2016,4(3):57-64.
- [26] Van Rossom S, Op DBK, Hristovska V, et al. The deafness gene DFNA5 induces programmed cell death through mitochondria and MAPK-related pathways[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015,9(1):231-246.
- [27] Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020,184(1):73-80.
- [28] Hribernik I, Brooks T, Dunlop-Jones A, et al. Successful treatment of refractory chylothorax with MEK inhibitor trametinib in a child with Noonan syndrome: case report[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2023, 7(4): d190.
- [29] Unuma K, Tomomasa D, Noma K, et al. Case Report: Molecular autopsy underlie COVID-19-associated sudden, unexplained child mortality[J]. *Front Immunol*, 2023,14(1):1121059.
- [30] Xu M, Ma D, Chen D, et al. Preparation, characterization and application research of a sustained dexamethasone releasing electrode coating for cochlear implantation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018,90(1):16-26.
- [31] Miura M, Sando I, Orita Y, et al. Temporal bone histopathological study of Noonan syndrome[J]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2001,60(1):73-82.
- [32] 张致恺, 张燕梅, 刘玉和. 我国人工耳蜗助听器双模式干预相关问题探讨——2019年北京人工耳蜗助听器双模式干预研讨会纪要[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2019,17(3):235-236.
- [33] 叶菲, 刘济生, 于亚峰, 等. 对侧助听器对人工耳蜗使用者言语感知贡献研究[J]. *中华耳科学杂志*, 2020,18(1):88-92.
- [34] Nilakantan A, Raj P, Saini S, et al. Early Speech Perception Test Outcome in Children with Severe Sensorineural Hearing Loss with Unilateral Cochlear Implants Alone versus Bimodal Stimulation[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018,70(3):398-404.

收稿日期 2023-06-11  
责任编辑 蒋 春

## 更正声明

本刊2024年(第22卷)第4期《基于语料库的聋生汉语“把”字句偏误分析》,因作者数据核对有误,现更正如下:(1)3.2“汉语母语者使用频率0.075%~0.077%,外国学生使用频率0.092%”引用文献为:张宝林. 回避与泛化——基于HSK动态作文语料库的“把”字句习得考察[J]. *世界汉语教*, 2010, 24(2): 263-278.;(2)3.3“所以“把”字句的谓语不能是简单动词,引用的参考文献为:刘月华,潘文娉,故鞞. 实用现代汉语语法(第三版)[M]. 北京:商务印书馆,2019.726-732.;(3)表4中“使用频次”和“使用频率”栏数值有误,“使用频次”依次为69、128、130、51、23,“使用频率(%)”依次为0.282、0.156、0.109、0.309、0.108。在此深表歉意。

特此声明。

《中国听力语言康复科学杂志》编辑部