

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.01.004

努南综合征疾病特征与人工耳蜗植入

The Characteristic Features of Noonan Syndrome and Cochlear Implantation

王丹丹 庄博翔 洪梦迪 李佳楠

WANG Dan-dan, ZHUANG Bo-xiang, HONG Meng-di, LI Jia-nan

【摘要】目的 探讨努南综合征(N Noonan syndrome, NS)患者伴有极重度感音神经性聋的诊疗策略。**方法** 全面了解NS临床表型特征,对患者进行全面的术前评估,识别全身多系统异常导致围手术期潜在的风险,并采取有效预防措施;收集全面详尽的耳科相关资料;术后效果评估及随访。**结果** NS患者顺利完成人工耳蜗植入,术后效果好,术后3年,安静环境下句子识别率100%。SIR得分5级,CAP得分9级。**结论** NS患者在充分的术前评估和准备下,可顺利完成人工耳蜗植入并获得较好的助听效果,明显改善患者生活质量。

【关键词】 努南综合征;人工耳蜗植入;感音神经性聋

【中图分类号】 R764.43

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4933(2025)01-0012-04

【Abstract】 Objective To explore the diagnosis and treatment strategy of Noonan syndrome (NS) patients with extremely severe sensorineural deafness. **Methods** The clinical phenotypic characteristics of NS were comprehensively understood, the patients were comprehensively evaluated before surgery, and the potential risks caused by systemic multi-system abnormalities in perioperative period were identified and effective preventive measures were taken. Gathered were comprehensive and detailed collection of ear related data, postoperative effect evaluation and follow-up. **Results** For the NS patients successfully implanted, the postoperative effect was promising, and 3 years after surgery, the sentence recognition rate in quiet environment was 100%. SIR Scores level 5 and CAP scores level 9. **Conclusion** Following a comprehensive pre-operative examination and preparation, The operation of implant can be successfully accomplished and the patient is capable of achieving excellent hearing improvement, which significantly improves the quality of life of patients.

【Key words】 Noonan syndrome; Cochlear implant; Sensorineural hearing loss

努南综合征(noonan syndrome, NS)是一种以特征性面容、身材矮小、先天性心脏病和胸廓畸形等为主要表现的遗传综合征,其发病主要与RAS-MAPK信号通路异常相关^[1]。现已明确PTPN11、SOS1、RAS1、KRAS等至少16种基因与Noonan综合征发病相关^[2]。国外报道NS在活产儿中的发病率为1/2500~1/1000,为仅次于21-三体综合征的常见合并先天性心脏病缺陷的综合征,国内目前对该病的发病率尚缺乏数据报道^[2]。因NS临床表型可涉及心血管系统、生长发育、内分泌、骨骼、泌尿生殖系统、消化道、血液、肿瘤、神经、视力及听力等全身多系统异常,全麻手术风险高。本文报道1例伴有极重度感音神经性聋的NS患者,顺利完成人工耳蜗植入,术后3年获得较好的听觉效果,言语沟通能力较佳。

1 临床资料

1.1 病史

患儿,男,人工耳蜗植入年龄7岁。主诉:双耳渐进性

听力下降7年余。现病史:患儿出生时听力筛查及复筛均未通过,3月龄时双耳配戴助听器,未进行规范语训,自觉效果尚可。随年龄增大,家长发现助听效果逐渐变差,到7岁时,言语发育较差(CAP分级4级;SIR分级2级),遂就诊于我院,经完善听力学检查,并结合基因检测结果,诊断为“感音神经性聋(双侧极重度);Noonan综合征”,建议植入人工耳蜗。个人史:无特殊。出生史:母亲妊娠前1月余因感冒口服及静脉用药(具体不详);新生儿黄疸住院行蓝光治疗,患儿足月剖宫产,出生体重正常,无宫内窒息、缺氧病史。

1.2 方法

1.2.1 人工耳蜗植入手术 该患儿于2021年6月21日行左侧人工耳蜗植入(耳蜗选用MED-EL公司的Concerto植入体)。术中情况:常规全麻、术区消毒,平卧,左耳向上。耳后做长约3.5 cm切口,暴露骨皮质,头部皮肤,铺手术巾。作耳后切口长3.5 cm,暴露乳突皮质,筛区入路

基金项目:国家重点研发计划“基因精准编辑耳聋猪模型表型评价与数据库建立”(2021YFF0702302)

作者单位:解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部/国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心/听觉与平衡觉国家重点实验室 北京 100853

作者简介:王丹丹 硕士 主治医师;研究方向:耳科学

通讯作者:李佳楠, E-mail: lijianan2005@126.com

开放乳突、鼓窦入口,暴露砧骨短突及外半规管,磨薄外耳道后壁,自面隐窝入路进入,暴露砧镫关节及圆窗龛,磨去龛上缘即见到圆窗膜全部。于乳突腔向后上距乳突后缘 1.5 cm 处按奥地利人工耳蜗模板磨出约 $2 \times 1.5 \text{ cm}^2$ 骨槽,将人工耳蜗接收器置入颞骨骨槽内,可吸收线固定。圆窗入路,以钩针划开圆窗膜,鼓室内滴入地塞米松及透明质酸钠,耳蜗电极自后上向前下插入顺利,电极全部插入。电极在乳突腔妥善放置。连续原位缝合肌筋膜骨衣切口,可吸收线 4/0 间断缝合皮下组织,可吸收线连续皮内缝合封闭切口。测试显示电极阻抗好,听神经反应遥测 (auditory response telemetry, ART) 部分电极反应好。左耳加压包扎。

1.2.2 针对 NS 综合征全身多系统综合评估 特征性面容、心血管系统、生长发育、内分泌、骨骼、泌尿生殖系统、消化道、血液、肿瘤、神经、视力及听力等。

1.2.3 听力学测试 包括纯音听阈、助听听阈、言语聆听、声导抗、畸变产物耳声发射、听性脑干反应阈值、听性脑干反应潜伏期、40 Hz-听觉相关电位、多频稳态诱发电位。根据纯音听阈结果进行听力损失程度分级。

1.2.4 耳聋基因检测和分析方法 提取患儿及其父母外周静脉血的基因组 DNA,患者本人采用高通量测序,父亲、母亲采用 Sanger 验证,对人类基因组中约 2 万个基因的外显子区及临近剪切区的 DNA 进行捕获和富集,使用 MGISEQ-2000 测序平台进行变异检测。测序后获得的数据与人类参考基因组比较,与 OMIM 数据库收录的明确致病相关基因进行分析,同时对数据库中无记载的突变使用 SIFT、Polyphen 等软件对变异致病性进行预测分析。

1.2.5 听觉能力和言语能力评估 术前及术后复查时使用听觉能力分级 (CAP) 和言语可懂度分级 (SIR) 问卷对患者的听觉及言语能力进行评价,术后 (开机 1 年 8 个月) 随访使用助听听阈、言语识别率进行评价。

1.2.6 人工耳蜗调试 应用 MED-EL 公司的调机软件,连接患儿言语处理器,测试电极阻抗并进行人工耳蜗调试。

1.2.7 术前、术后影像资料 包括薄层高分辨率 CT、颅脑磁共振扫描、术后 X 线片 (内听道史氏位)。

2 结果

2.1 NS 临床体征

全身检查:发育迟缓 (身高小于同龄人),特殊面容:眼距宽,面部及颈部可见散在大小不等的咖啡斑,营养良好,表情自然,自动体位。心血管系统:心肌肥厚、主动脉瓣、三尖瓣、二尖瓣关闭不全。全身其他系统体格检查未见明显异常。专科检查:耳、鼻、咽喉未见明显异常。

2.2 术前听力测试

声导抗:双耳鼓室曲线“A”型,双耳镫骨肌声反射均未引出;双耳听性脑干反应阈值 96 dB nHL 未引出;双耳听性脑干反应潜伏期 100 dB nHL 未引出;畸变产物耳声发射检查 (DPOAE):各频率均未引出有意义的 DPOAE;稳态听觉诱发反应检查 (ASSR):500 Hz-1000 Hz-2000 Hz-4000 Hz 对应阈值,右耳分别为 120-120-125-125 (dB eHL);左耳分别为 110-110-120-125 (dB eHL)。中潜伏期诱发电位检查 (40 Hz AERP):右耳阈值 110 dB nHL;左耳阈值 100 dB nHL。

2.3 基因检测结果

NM-002834.5 (PTPN11):c.836A>G (p.Ty279Cys),致病性,努南综合征伴多发性雀斑,常染色体显性遗传,新生突变。父母基因检测无异常。

2.4 术前及术后影像检查结果

颞骨 CT 检查未见明显异常 (图 1);磁共振成像 (MRI) 检查:内听道磁共振水成像未见明显异常 (图 2);颅脑磁共振成像 (MRI) 未见明显异常 (图 3)。

彩色多普勒超声心动图:室间隔增厚、右室前壁及左室后壁稍增厚,右室双腔,右室流出道血流速稍增快,左室流出道未见梗阻;主动脉返流 (轻度);二、三尖瓣返流 (轻度);左侧冠状动脉轻度扩张,右侧冠状动脉未见扩张。心电图:窦性心率不齐,心电图左偏,不正常心电图,房性逸搏心律。术后 X 光片 (内听道史氏位):人工耳蜗植入电极位置良好 (图 4)。

2.5 术后听力测试

术后 3 年复查,SIR 得分 5 级,CAP 得分 9 级。术后听力测试评估人工耳蜗助听效果:助听听阈:125、250、500、1、2、4、8 kHz 对应阈值分别为 35、30、35、30、35、40、30 dB

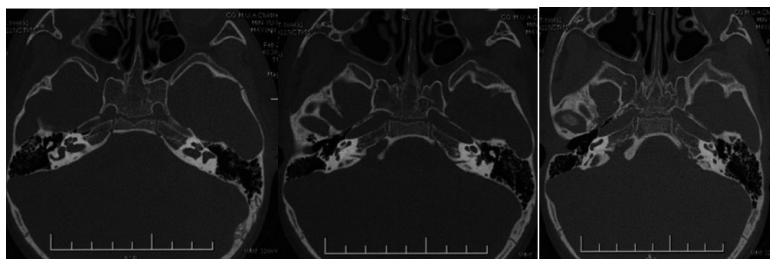


图 1 颞骨 CT

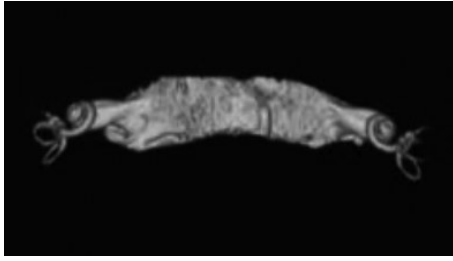


图2 内听道水成像

HL;电极阻抗:患儿各电极阻抗结果均在正常范围内(< 15 kΩ);人工耳蜗电刺激映射:该患儿可配合儿童行为测听方法完成电刺激阈值调试,12对电极全部打开,对大声音无不适感受,可分辨林氏六音;声场中言语识别率为100%。

3 讨论

目前对NS的诊断主要依靠临床诊断标准,常用的诊断标准为VanderBurgt^[3]于1994年提出:(1)若患者有典型的面容特征,则仅需满足2~6其中1条主要条件或2~6其中2条次要条件;(2)若患者的面容特征仅提示NS(次要条件1),则需达到2~6其中2条主要条件或2~6其中3条次要条件(表1)。本文患者具备典型的面容特征:眼距宽,面部及颈部可见散在大小不等的咖啡斑;发育迟缓,身高小于同龄人;心血管系统:心肌肥厚、主动脉瓣、三尖瓣、二尖瓣关闭不全。

NS相关基因有PTPN11、SOS1、RAF1、KRAS等至少16种,指南指出基因检测时应考虑:(1)阳性结果可确认NS的诊断;(2)阴性结果不能排除诊断。对于疑似NS的个体应首先进行PTPN11基因测序,因为该基因的变异可解释最多的病例。若结果正常,则应借助表型指导下一

个基因的选择。若不存在发育迟缓或很轻微,并存在CFC综合征(cardiofaciocutaneous syndrome)样皮肤和毛发,患者正常身材,则应考虑对SOS1基因进行测序;若存在肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM),应考虑对RAS1基因进行测序;对有显著发育迟缓或认知障碍者,应考虑对KRAS基因进行测序;对毛发稀疏、稀薄、生长缓慢者,应考虑对SHOC2基因进行测序。此外,若明确患者携带基因变异,则需要同时对其父母进行检测^[4]。本文患者基因检测结果为NM-002834.5 (PTPN11):c.836A>G(p.Ty279Cys),致病性,努南综合征伴多发性雀斑,常染色体显性遗传,新生突变。父母基因检测无异常。

目前NS尚无特效治疗,仍以对症为主。本文患者患有心血管系统疾病:心肌肥厚、主动脉瓣、三尖瓣、二尖瓣关闭不全,围手术期需做好术前评估及相关应对措施,该患者最终顺利完成人工耳蜗植入手术。本文患者亦患有发育迟缓,根据2007年美国食品和药品管理局(food and drug administration, FDA)^[5]及中华医学会儿科内分泌遗传代谢学组指南推荐将重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)用于治疗NS所致的身材矮小。FDA批准的剂量可至0.066 mg/kg/d,但该治疗也存在争议,需考虑NS存在的肥厚型心肌病和肿瘤风险。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)为有丝分裂促进剂,除对正常组织有增殖效应外,还参与多种肿瘤的发生、发展过程,并能够影响肿瘤的生物学行为。故在NS患者的rhGH治疗过程中,需要密切监测胰岛素样生长因子1、心脏超声等。本文患者曾给予生长激素治疗,后因心肌肥厚问题已停用。因NS患者随生长发育可



图3 颅脑磁共振成像

表1 Noonan综合征临床常用诊断标准

特征	主要标准	次要标准
面容	典型的特殊面容	特殊面容
心脏	PVS、HCM、NS典型的心电图改变	其他心脏缺陷
身高	<同性别同年龄的第3百分位	<同性别同年龄的第10百分位
胸廓	鸡胸或漏斗胸	胸廓宽
家族史	一级亲属确诊NS	一级亲属拟诊努南综合征(N Noonan syndrome)
其他	以下条件同时具备:智力落后、隐睾和淋巴管发育不良	具备以下条件之一:智力落后、隐睾和淋巴管发育不良

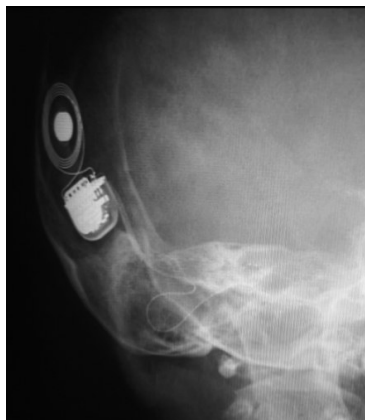


图4 内听道史氏位X线片

能会出现全身多个系统问题,建议每年复查血糖和血脂;每年复查肝、肾及甲状腺功能;每年1~2次性激素、生长激素、国际糖尿病联盟餐后1小时血糖检查;每年1~2次骨龄片检查;根据需要进行消化道检查;评估青春期发育和性心理是否与年龄匹配。

NS听力异常报道较少,2024年Yang Tengyu等^[6]报道1533名感音神经性聋并发先天性心脏病患者中,常见遗传病因是CHARGE综合征(36.3%)、Turner综合征(8.4%)、22q11.2缺失(3.0%)、Noonan综合征(2.9%)和唐氏综合征(2.5%),而常见的非遗传病因是先天性风疹综合征(22.9%)和早期心脏手术后的极重度感音神经性聋

(5.5%)。大多数患者表现为先天性、双侧、严重-极重度感音神经性聋,本文患者表现为极重度感音神经性聋。因此,目前NS患者听力异常的类型、程度、是否有耳部畸形、发病特点等需要更多的病例报道总结,并基于数据基础上制订科学合理的诊疗策略,进而使NS患者尽早获得听力干预,并获得社交能力。

参考文献

- [1] Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan Syndrome[J]. Lancet, 2013, 381(9863): 333-342.
- [2] 李辛,王秀敏,王剑,等. Noonan综合征的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 324-327.
- [3] Alicia A, Romano MD, Judith E, et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines[J]. Pediatrics, 2010, 126(4): 746-759.
- [4] Lee K, Williams B, Roza K, et al. PTPN11 analysis for the prenatal diagnosis of Noonan syndrome in fetuses with abnormal ultrasound findings[J]. Clin Genet, 2009, 75(2): 190-194.
- [5] 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.
- [6] Yang Tengyu, Fan Xinmiao, Fan Yue, et al. Co-Occurrence of Sensorineural Hearing Loss and Congenital Heart Disease: Etiologies and Management[J]. Laryngoscope, 2024, 134(1): 400-409.

收稿日期 2024-09-13
责任编辑 蒋 春

声 明

近期,网络出现冒用本刊进行在线投稿的网站,该网站获取了作者的发表论文信息、手机号码、微信、邮箱等个人信息,给一些不明真相的作者带来经济损失,造成不良的社会影响。为维护广大作者权益及本刊声誉,特作如下声明:

一、本刊从未委托任何机构与个人以任何名义处理稿件。

二、《中国听力语言康复科学杂志》
官方网址为:<http://www.chsr.cn>,投稿、稿件处理、稿件状态查询均登录此网站。
官方网站截图:

三、本刊电话:010-84639344;

E-mail: shjournal@163.com

感谢广大读者和作者长期以来对本刊的支持与厚爱。

