

HỘI CHỨNG NOONAN DO ĐỘT BIẾN ĐỒNG HỢP TỬ LẶN CỦA GEN LZTR1 LẦN ĐẦU ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Cần Thị Bích Ngọc và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Hội chứng Noonan (NS) là hội chứng đa dị tật bẩm sinh di truyền do đột biến trội của các gen *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1* và *LZTR1*. Điều trị bằng hormone tăng trưởng (GH) có hiệu quả cải thiện chiều cao ở trẻ NS. Chúng tôi mô tả biểu hiện lâm sàng, đột biến gen và kết quả lên tăng trưởng khi điều trị bằng GH ở trẻ mắc NS do đột biến đồng hợp tử lặn của gen *LZTR1* tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Ca bệnh là trẻ nữ 30 tháng tuổi: chiều cao 82,5cm (< -2SD), 13kg, mặt bất thường: trán dô, sống mũi tẹt, mũi hếch, hai mắt xa nhau, răng sún nhiều, men răng đen xỉn rồi rụng dần và rụng, thừa da cổ, tóc mọc thấp, cẳng tay cong ra ngoài, tim đều, thổi tâm thu 3/6, phổi không ran, lồng ngực rộng, bụng mềm, dây chằng lỏng lẻo. Xét nghiệm: Nhiễm sắc thể 46, XX; X-quang tuổi xương 12 tháng, Siêu âm tim: cơ tim phì đại. Kết quả giải trình tự gen có đột biến đồng hợp tử lặn của gen *LZTR1* c.650A>C, p.E217A và bố mẹ là người mang dị hợp tử lặn của gen này. Sau điều trị GH 29 tháng, chiều cao tăng 15,5cm (-1,54 SD). Như vậy NS có thể do đột biến đồng hợp tử lặn của gen *LZTR1* và bước đầu điều trị GH có hiệu quả cải thiện chiều cao.

Từ khóa: Hội chứng Noonan, Kết quả điều trị GH, Đột biến gen *LZTR1*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Noonan là một hội chứng đa dị tật bẩm sinh di truyền trội nhiễm sắc thể thường được mô tả lần đầu cách đây hơn 40 năm. Tỷ lệ mắc hội chứng Noonan khoảng 1/1000 – 1/2500 trẻ sơ sinh đẻ sống, thể nhẹ là phổ biến (khoảng 1%).¹ Đặc trưng lâm sàng của bệnh thay đổi theo tuổi²: ở giai đoạn sơ sinh trẻ có biểu hiện trán rộng và cao, mắt nếp quạt, xếch và xa nhau, tai mọc thấp xoay ra sau, vành tai xoắn ốc dày, vòm miệng cao, hàm nhỏ, cổ ngắn, có nếp thừa da cổ và tóc mọc thấp, càng có tuổi thì khuôn mặt càng trở nên hình tam giác hơn, khuôn mặt thường thô hơn, hai mắt lồi ra, sụp mi (một bên hoặc hai bên), môi dày,

các cuốn mũi dày lên. Hơn 80% các trường hợp NS có bất thường về tim mạch: hẹp van động mạch phổi là phổ biến, có thể loạn sản theo thông liên nhĩ, thông liên nhĩ đơn thuần và khuyết tật một phần kênh nhĩ thất cũng tương đối hay gặp. Khoảng 50% bệnh nhân NS có bất thường điện tâm đồ đặc trưng là lệch trục trái, bất thường tỷ lệ R/S trên các chuyển đạo trước tim bên trái và sóng Q bất thường.³ Thấp lùn được báo cáo ở 50 - 70% các trường hợp mắc hội chứng Noonan, chiều cao thường dưới 3 bách phân vị.⁴ Chiều cao trưởng thành trung bình từ 145 – 162,5cm đối với nam và 135 – 151cm đối với nữ. Cân nặng và chiều dài lúc sinh thường bình thường, nhưng sau đó thường chậm phát triển cả về chiều cao, cân nặng và sự phát triển của xương. Sau 1 tháng tuổi, thường có biểu hiện chậm tăng trưởng, tuổi xương sau 5 tuổi sẽ chậm (chậm khoảng

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.gov.vn

Ngày nhận: 19/12/2022

Ngày được chấp nhận: 30/01/2023

2 tuổi so với tuổi thực), chậm dậy thì và không bao giờ bắt kịp tăng trưởng.

Trẻ mắc NS thường không bị thiếu hụt GH, nhưng thường bất thường trong trục GH/yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF). GH người tái tổ hợp (rhGH) đã được chứng minh là cải thiện sự tăng trưởng ở trẻ NS cũng như ở trẻ mắc hội chứng Turner, nhưng dữ liệu vẫn còn hạn chế. Hầu hết các bằng chứng cho thấy hiệu quả của rhGH đối với tăng trưởng ở trẻ NS đều từ các nghiên cứu quan sát ở một số lượng nhỏ bệnh nhân và không có nhóm ngẫu nhiên hoặc nhóm đối chứng.⁴

Nguyên nhân của bệnh là do đột biến gen. Các gen đã được biết gây nên Hội chứng Noonan là *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1* và *LZTR1*. Hầu hết đột biến của các gen này gây nên bất thường tín hiệu RAS-MaPK trong hội chứng Noonan, riêng đột biến gen *LZTR1* không có vai trò trong bất thường tín hiệu RAS-MaPK. Trước đây, tất cả những đột biến gen gây nên Hội chứng Noonan đều di truyền trội nhiễm sắc thể thường.⁵ Chính vì vậy, chúng tôi mô tả trường hợp trẻ mắc hội chứng Noonan lần đầu tiên được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Đây cũng là trường hợp trẻ mắc hội chứng Noonan đầu tiên do đột biến gen *LZTR1* di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường được chẩn đoán tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Trẻ được chẩn đoán hội chứng Noonan và được điều trị tại Trung tâm Nội tiết, Chuyển hóa, Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả ca bệnh.

Các thông tin lâm sàng được thu thập:

tiền sử sản khoa, cân nặng lúc sinh, các triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm chẩn đoán: tổng phân tích tế bào máu, chức năng gan, thận, T3, FT4, TSH, Cortisol 8 giờ, quang tuổi xương, IGF1, IGFBP3, siêu âm tim, siêu âm ổ bụng, nhiễm sắc thể.

Tiền sử gia đình được khai thác theo phả hệ 3 thế hệ trong gia đình.

ADN của bệnh nhân được chiết tách theo quy trình chuẩn từ bạch cầu lympho máu ngoại vi, được phân tích gen tại Seattle, Hoa Kỳ bằng phương pháp giải trình tự toàn bộ vùng mã hoá gen-WES.

Sau khi có kết quả phân tích gen trẻ được chỉ định điều trị bằng rhGH.

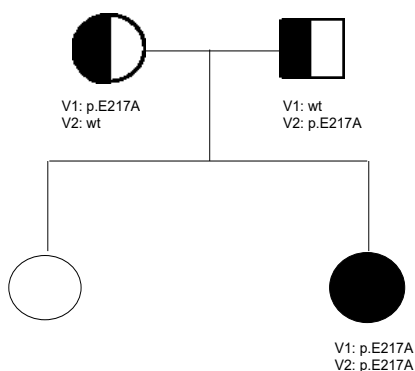
III. KẾT QUẢ

Trẻ là con thứ 2, đẻ thường, đủ tháng 39 tuần, P 4kg. Bố mẹ kết hôn không cùng huyết thống. Trẻ đến viện khám vì chậm lớn khi 30 tháng tuổi: chiều cao 82,5cm (< -2SD), 13kg; mặt bất thường: trán dô, sống mũi tẹt, mũi hếch, hai mắt xa nhau, răng sún nhiều, men răng đen xỉn rồi rụng dần và rụng, thừa da cổ, tóc mọc thấp, cẳng tay cong ra ngoài, tim đều, thổi tâm thu 3/6, phổi không ran, lồng ngực rộng, bụng mềm, dây chằng lỏng lẻo.

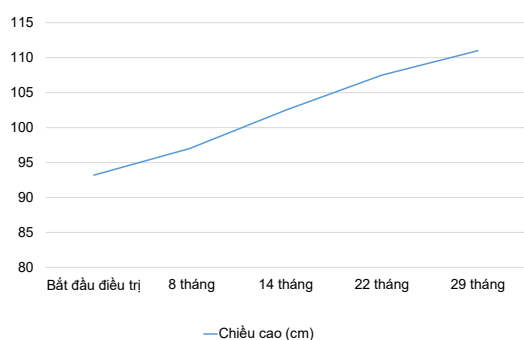
Các xét nghiệm: Nhiễm sắc thể 46, XX; X-quang tuổi xương 12 tháng; MRI sọ não: giãn khu trú não thất trái, tăng kích thước đám rối mạch mạc trái; Siêu âm tim: vách liên thất và thành sau thất trái dày → cơ tim phì đại.

Kết quả giải trình tự toàn bộ vùng gen mã hóa: trẻ có đột biến đồng hợp tử lặn gây bệnh của gen *LZTR1* c.650A>C, p.E217A và bố mẹ là người mang gen dị hợp tử lặn c.650A>C, p.E217A của gen *LZTR1*.⁵

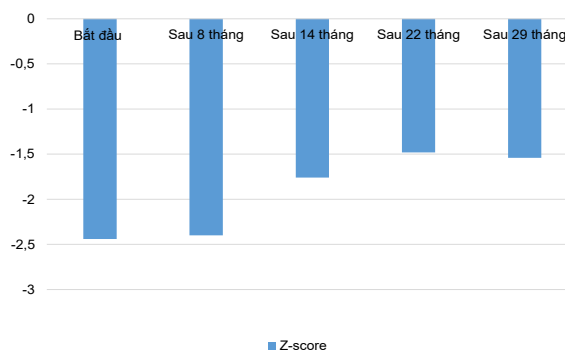
Khi có kết quả phân tích gen, trẻ được chỉ định điều trị rhGH với liều 0,026 mg/kg/ngày, tiêm dưới da vào các buổi tối trong ngày. Kết quả chiều cao tăng 15,5 cm/29 tháng (-1,53SD).



Hình 1. Phả hệ của gia đình trẻ



Biểu đồ 1. Chiều cao trong quá trình điều trị



Biểu đồ 2. Z-core chiều cao trong quá trình điều trị

IV. BÀN LUẬN

Hội chứng Noonan được mô tả lần đầu tiên năm 1963 với 9 bệnh nhân có hẹp động mạch phổi kết hợp với các biểu hiện lâm sàng khác giống với hội chứng Turner như thấp lùn, thừa da cổ, các biểu hiện khác để phân biệt với hội chứng Turner như bất thường ở mắt, dị tật ở tim và kết quả nhiễm sắc thể.⁶ Bệnh nhân của chúng tôi có những biểu hiện lâm sàng giống với Hội chứng Turner: chiều cao $-2SD$, thừa da cổ, tóc mọc thấp, cẳng tay cong ra ngoài, lồng ngực rộng. Tuy nhiên, kết quả nhiễm sắc thể bình thường 46, XX, bất thường ở tim chủ yếu là vách liên thất và thành sau thất trái dày và cơ tim phì đại.

Tần số tim bẩm sinh trong hội chứng Noonan chiếm khoảng 50 - 90% các trường

hợp, thường gặp hẹp hoặc loạn sản van động mạch phổi, có thể đơn độc hoặc kết hợp với các dị tật khác. Các dị tật tim khác thường gặp ở hội chứng Noonan là khuyết tật vách ngăn, tứ chứng Fallot, hẹp van động mạch chủ, bất thường dẫn truyền nhĩ thất một phần.¹ Bệnh cơ tim phì đại gặp ở 20 - 30% các trường hợp mắc hội chứng Noonan, có thể nhẹ hoặc rất nặng. Rối loạn nhịp tim và suy tim sung huyết có thể gặp phổ biến hơn trước đây. Bệnh nhân của chúng tôi có biểu hiện cơ tim phì đại, tuy nhiên chưa ảnh hưởng đến chức năng tim.

Từ năm 2007, việc sử dụng rhGH ở bệnh nhân NS đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt.⁴ Các nghiên cứu đã được báo cáo mặc dù kích thước mẫu

nhỏ, nhóm thuần tập và thời gian điều trị ngắn, chỉ ra rằng liệu pháp rhGH ngắn hạn làm tăng SDS chiều cao trung bình ở trẻ thấp lùn mắc NS và tăng chiều cao được báo cáo là 0,6 - 2,0 SDS, tương đương với 4 - 13cm.⁷ Bệnh nhân của chúng tôi được điều trị rhGH trong 29 tháng, chiều cao cải thiện từ -2SD lên -1,53SD sau 29 tháng điều trị. Tuy nhiên, cần tiếp tục theo dõi quá trình điều trị dài hơn và nghiên cứu cần được tiến hành trên nhóm bệnh nhân nhiều hơn mới có thể đánh giá được.

Nguyên nhân gây nên NS chủ yếu là do đột biến các gen *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1*, *LZTR1* và thường di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Hội chứng NS do đột biến gen *LZTR1* di truyền trội nhiễm sắc thể thường đã được mô tả bởi Yamamoto và Chen.⁸ Tuy nhiên, bệnh nhân của chúng tôi có đột biến đồng hợp tử lặn của gen *LZTR1* c.650A>C, p.E217A và bố mẹ là người mang gen dị hợp tử lặn c.650A>C, p.E217A của gen *LZTR1*. Bố mẹ có biểu hiện lâm sàng bình thường.

NS di truyền lặn đã được phân tích lâm sàng (OMIM: NS2, 605275) nhưng chưa được khẳng định bằng phân tử. Năm 1969, AbdelSaalam và Temtamy đã mô tả một cặp trai, gái là anh em ruột, con của gia đình kết hôn cùng huyết thống (bố mẹ là anh em họ), có biểu hiện như "hội chứng Turner": nét mặt thô, tai mọc thấp sống mũi tẹt, phì đại lợi, môi trên dày, môi dưới ngắn, đường viền cổ phía sau thấp, móng tay nhỏ và khoảng cách hai núm vú xa nhau, có chậm tăng trưởng và chậm phát triển tâm thần.¹⁰ Francesca Perin và cộng sự mô tả một trường hợp bệnh nhân có biểu hiện cơ tim phì đại, hẹp van động mạch phổi kèm theo bộ mặt đặc trưng của NS, một trường hợp biểu hiện cơ tim phì đại nặng sau khi sinh, có biểu hiện điện tâm đồ điển hình của NS: QRS giãn rộng, trục trái, âm tính ở các chuyển đạo trước tim, có vấn

đề về ăn uống nghiêm trọng phải đặt sonde dạ dày và mở thông dạ dày. Hai trường hợp này được giải trình tự gen thể hệ mới cho kết quả: trường hợp 1 có biến thể dị hợp tử gây bệnh c.1084 C>T (p.Arg362*) từ mẹ và c.1149+1G>T từ bố; trường hợp 2 có hai biến thể dị hợp tử gây bệnh c.2070-2A>G từ bố và c.1735G>A (p.Val-579Met) từ mẹ của gen *LZTR1*. Bố mẹ của hai trường hợp này có biểu hiện lâm sàng bình thường, không có các triệu chứng của NS.¹¹ Van der Burgt và Brunner đã mô tả bốn gia đình có tính trạng lặn rõ ràng của NS nhưng việc xác định đặc điểm phân tử đã không được thực hiện.¹² Chúng ta có thể giải thích cho sự tái phát cùng một kiểu hình của anh chị em ruột mắc hội chứng Noonan với cha mẹ không bị ảnh hưởng là đột biến khảm tế bào mầm sinh dục cho một gen được biết là gây ra hội chứng Noonan trội trên NST thường. Tuy nhiên, trong bệnh nhân của chúng tôi, các phân tích mở rộng không xác định được dị hợp tử gây bệnh các biến thể trong các gen khác ngoài *LZTR1* liên quan đến hội chứng Noonan.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân NS đầu tiên do đột biến đồng hợp tử lặn trên gen *LZTR1* và kết quả điều trị ban đầu với GH cho thấy có hiệu quả cải thiện chiều cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(3):274-279. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30138>.
2. van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):4. doi: 10.1186/1750-1172-2-4.
3. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *PEDIATRICS*. 2010;126(4):746-759. doi:

10.1542/peds.2009-3207.

4. Zavras N, Meazza C, Pilotta A, et al. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr.* 2015;41. doi: 10.1186/s13052-015-0183-x.

5. Members of the Undiagnosed Diseases Network, Johnston JJ, van der Smagt JJ, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med.* 2018;20(10):1175-1185. doi: 10.1038/gim.2017.249.

6. Collins E, Turner G. The Noonan syndrome - a review of the clinical and genetic features of 27 cases. *J Pediatr.* 1973;83(6):941-950. doi: 10.1016/S0022-3476(73)80527-X.

7. Dahlgren J. GH Therapy in Noonan Syndrome: Review of Final Height Data. *Horm Res Paediatr.* 2009;72(Suppl. 2):46-48. doi: 10.1159/000243779.

8. Yamamoto G, Aguen M, Gos M, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated

with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2015;52. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103018.

9. Chen PC, Yin J, Yu HW, et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(31):11473-11478. doi: 10.1073/pnas.1324128111.

10. Abdel-Salam E, Temtamy SA. Familial Turner phenotype. *J Pediatr.* 1969;74(1):67-72. doi: 10.1016/S0022-3476(69)80009-0.

11. Perin F, Trujillo-Quintero JP, Jimenez-Jaimez J, Rodríguez-Vázquez del Rey M del M, Monserrat L, Tercedor L. Two Novel Cases of Autosomal Recessive Noonan Syndrome Associated With LZTR1 Variants. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2019;72(11):978-980. doi: 10.1016/j.rec.2019.05.002.

12. Burgt I, Brunner H. Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: Evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet.* 2000;94:46-51. doi: 10.1002/1096-8628(20000904)94:13.0.CO;2-I.

Summary

NOONAN SYNDROME DUE TO AUTOSOMAL RECESSIVE OF LZTR1 GENE: THE FIRST DIAGNOSIS AND MANAGEMENT IN NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Noonan syndrome (NS) is an inherited multiple birth defect syndrome due to a dominant mutation in the genes such as *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *RAF1*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RIT1* và *LZTR1*. Recombinant human GH (rhGH) has been shown to improve growth rate in NS patients. We describe the phenotype, genotype, and outcome of GH treatment in a patient with NS due to homozygous recessive variant of *LZTR1* gene. The case is a 30-month-old female: height 82.5cm (< -2SD), 13kg, dysmorphic face with protruding forehead, flat nose bridge, upturned nose, eyes far apart, protruding teeth with darkened enamel then gradually diminishing and detaching, short and webber neck, low hair growth, forearm curvature, heart regular, 3/6 systolic murmur, lung not rales, chest wide, abdomen tender. Investigation: karyotype 46, XX; X-ray bone age 12 months, Echocardiography: myocardium hypertrophy. Molecular genetics analysis showed homozygous recessive mutations of genes *LZTR1*

c.650A>C, p.E217A and parents are carriers of recessive heterozygous of gene *LZTR1*. After 29 months of GH treatment, her height increased by 15.5cm (-1.54SD). Thus, NS can be caused by autosomal recessive of *LZTR1* gene and initially GH treatment is effective in improving height.

Keywords: Noonan syndrome, GH treatment, LZTR1 mutation.