

25. HỘI CHỨNG NOONAN (NOONAN SYNDROME)

CÁC ĐIỂM CHÍNH

THUẬT NGỮ

- Hội chứng không đồng nhất về mặt di truyền và lâm sàng với các khiếm khuyết tim bẩm sinh, tầm vóc thấp, hình ảnh sọ-mặt đặc trưng và chậm phát triển
- Do các đột biến hoạt hóa (activating mutations) trong con đường tín hiệu RAS-MAPK (RASopathy)

HÌNH ẢNH

- NT dày/nang bạch huyết (cystic hygroma)
- Tim: Hẹp động mạch phổi (20-50%) và bệnh cơ tim phì đại (20-30%) là hay gặp nhất
 - ASD, VSD và tứ chứng Fallot cũng đã được báo cáo
 - Hầu hết đều có > 1 bất thường tim
- Bất thường bạch huyết: Cổ trướng, phù thai, phù da, giãn mạch bạch huyết phổi, tràn dịch dưỡng chấp màng phổi (chylothorax)
- Đa ối

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

- Hội chứng Turner (45,X)
- Hội chứng Watson/bệnh u xơ thần kinh, loại 1 (NF1)
- Hội chứng da-mặt-tim (CFC) (BRAF...)
- Hội chứng Costello (HRAS)

BỆNH HỌC

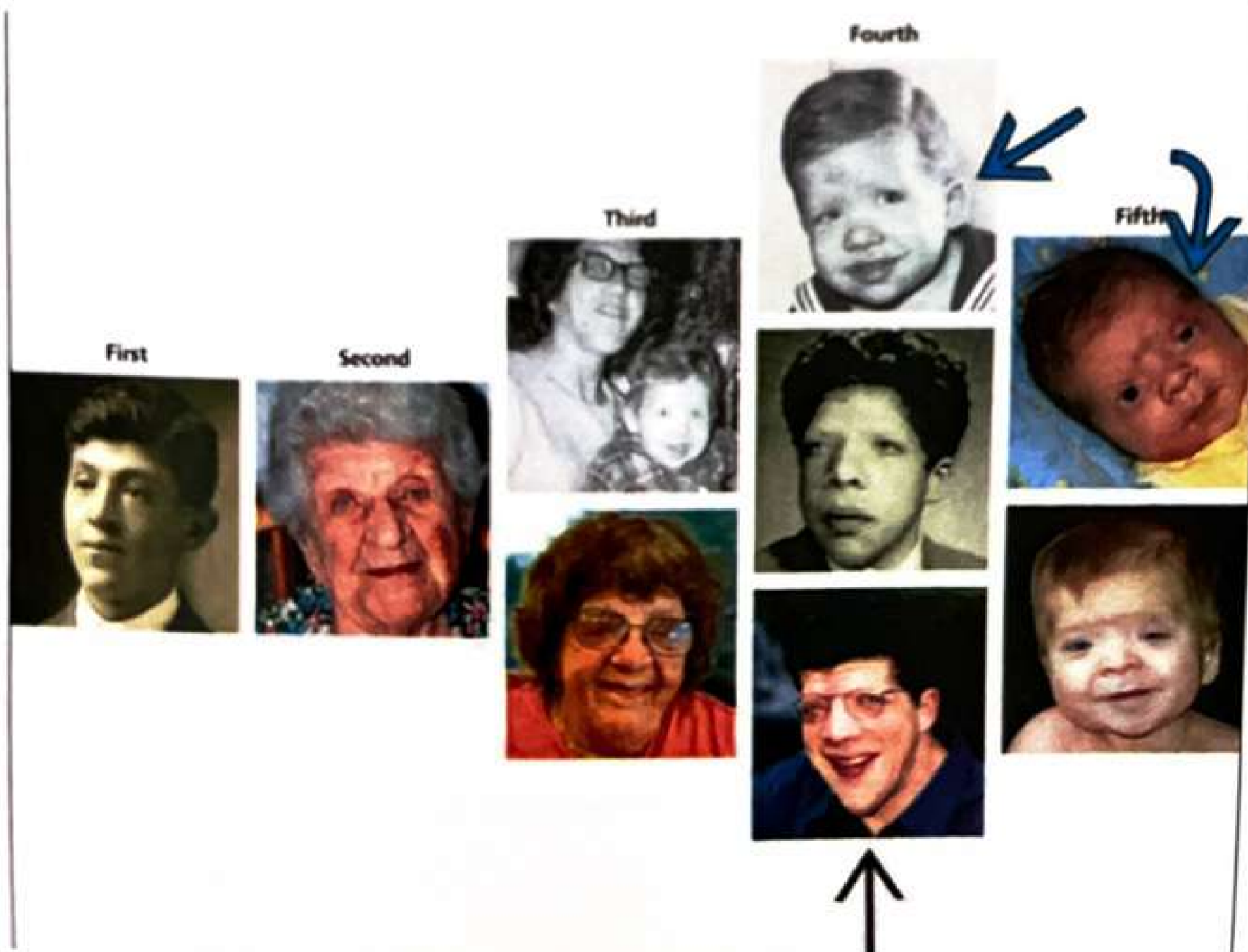
- Không đồng nhất về mặt lâm sàng; gần như tất cả đều di truyền trội trên NST thường
- ~ 50%, do biến thể gây bệnh ở gen PTPN11
- Gặp ở người bố tuổi cao




CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

- **Trước sinh:** Nang bạch huyết (Cystic hygroma)/NT dày/loạn sản bạch huyết/phù thai; hẹp động mạch phổi/HCM; đa ối
- **Sau sinh:** Tầm vóc thấp; hình ảnh sọ-mặt đặc trưng; biến dạng ngực; bất thường bạch huyết/cổ có màng (webbed neck); núm vú rộng; tinh hoàn ẩn (cryptorchidism)

BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

- Xem xét hội chứng Noonan ở thai nhi đẳng bội (euploid fetus) có NT dày/nang bạch huyết ± phù thai và đa ối



Năm thế hệ của một gia đình mắc hội chứng Noonan minh họa các đặc điểm sọ-mặt thay đổi từ sơ sinh cho đến tuổi trưởng thành. Trẻ sơ sinh  có biểu hiện hai mắt xa nhau, khóe mắt ngoài hướng xuống (downslanting palpebral fissures) và sụp mí mắt trái (left ptosis). Các đặc điểm khác bao gồm tai dày, đóng thấp, xoay về phía sau  và trán dô. Lưu ý, gốc mũi bị lõm xuống với đáy rộng và đầu hình củ hành. Các dấu hiệu khác sau này bao gồm trán rộng và cằm nhọn với hình tam giác ngược . Các đặc điểm trở nên nhẹ hơn theo tuổi tác và chỉ còn thấy khóe mắt ngoài hướng xuống và nếp mũi-má nổi bật. [Reprinted with permission: Roberts AE et al: Noonan syndrome. Lancet. 381(9863):333-42, 2013.]

HỘI CHỨNG NOONAN (NOONAN SYNDROME)

THUẬT NGỮ

Từ đồng nghĩa

- Hội chứng Turner nam; hội chứng giả Turner nữ; kiểu hình Turner với bộ NST bình thường

Định nghĩa

- Hội chứng không đồng nhất về mặt di truyền và lâm sàng với các khiếm khuyết tim bẩm sinh, tầm vóc thấp, hình ảnh sọ-mặt đặc trưng và chậm phát triển
- Do các đột biến hoạt hóa trong con đường tín hiệu RAS-MAPK (RASopathy)

HÌNH ẢNH

Dấu hiệu trên siêu âm

- ↑ độ mờ da gáy (NT)/ nang bạch huyết (cystic hygroma)
- Dị tật tim: Hẹp động mạch phổi (20-50%), bệnh cơ tim phì đại (HCM) (20-30%)
 - Hầu hết đều có > 1 bất thường tim; thông liên nhĩ (ASD), thông liên thất (VSD), giãn gốc động mạch chủ và tứ chứng Fallot cũng đã được báo cáo
- Bạch huyết: Cổ trướng, phù thai, phù da, giãn mạch bạch huyết phổi, tràn dịch dưỡng chấp màng phổi, đa ối

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Hội chứng Turner (45,X)

- Tầm vóc thấp; cổ có màng; dị tật tim trái; bất thường thận; tuyến sinh dục kém phát triển (streak gonads)

Hội chứng Watson/Bệnh u xơ thần kinh, loại 1 (NF1)

- Tâm vóc thấp; hẹp động mạch phổi; thay đổi sắc tố da; suy giảm nhận thức

Hội chứng da-mặt-tim (BRAF...)

- Hẹp động mạch phổi, ASD, HCM; ↑ NT; hình ảnh sọ-mặt khác biệt; bất thường da, đầu to; giảm trương lực cơ

Hội chứng Costello (HRAS)

- Rối loạn nhịp tim, HCM; thai to; suy giảm nhận thức; tâm vóc thấp; u nhú; ↑ nguy cơ ung thư

BỆNH HỌC

Đặc điểm chung

- **Di truyền học**

- Không đồng nhất về mặt lâm sàng; gần như tất cả đều di truyền trội trên NST thường

- Biến thể gây bệnh ở gen PTPN11 ~ 50%

- Không đồng nhất về mặt di truyền: SOS1 (~12%); RAF1 (5%); RIT1 (5%); KRAS (< 5%);...

- De novo ở 30-75%

- Gặp ở người bố tuổi cao

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Biểu hiện kiểu hình

- **Trước sinh:** Nang bạch huyết (Cystic hygroma), ↑ NT, phù thai, đa ối; hẹp động mạch phổi/HCM

- **Sau sinh:** Tâm vóc thấp; hình ảnh sọ-mặt đặc trưng; biến dạng ngực; bất thường bạch huyết/cổ có màng; núm vú rộng; tinh hoàn ẩn (cryptorchidism)

Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng

- Khó khăn về ăn uống và học tập; chậm lớn (failure to thrive); tầm vóc thấp; giảm trương lực cơ; các khớp duỗi quá mức (hyperextensible joints)
- Dậy thì muộn kèm tinh hoàn ẩn thường gặp ở nam giới; tuổi dậy thì và khả năng sinh sản thường bình thường ở nữ giới
- Sọ-mặt: Các thay đổi từ sơ sinh đến tuổi trưởng thành
 - Hai mắt xa nhau, khòe mắt ngoài hướng xuống (downslanting palpebral fissures); tai đóng thấp, xoay về phía sau; nhân trung sâu; cổ ngắn/có màng; bờ tóc phía sau thấp (low posterior hairline)
- ↑ nguy cơ ung thư gấp 8 lần: Bệnh bạch cầu/tạng đặc

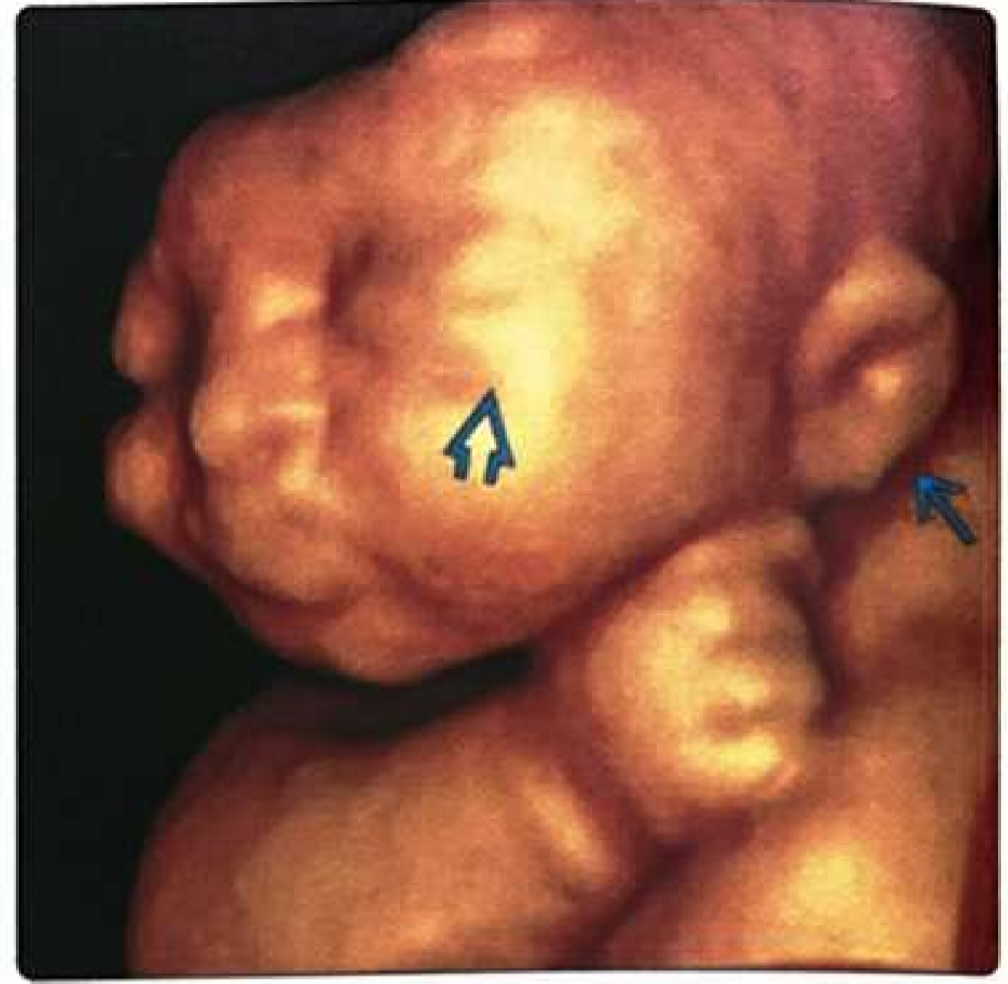
BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

Xem xét

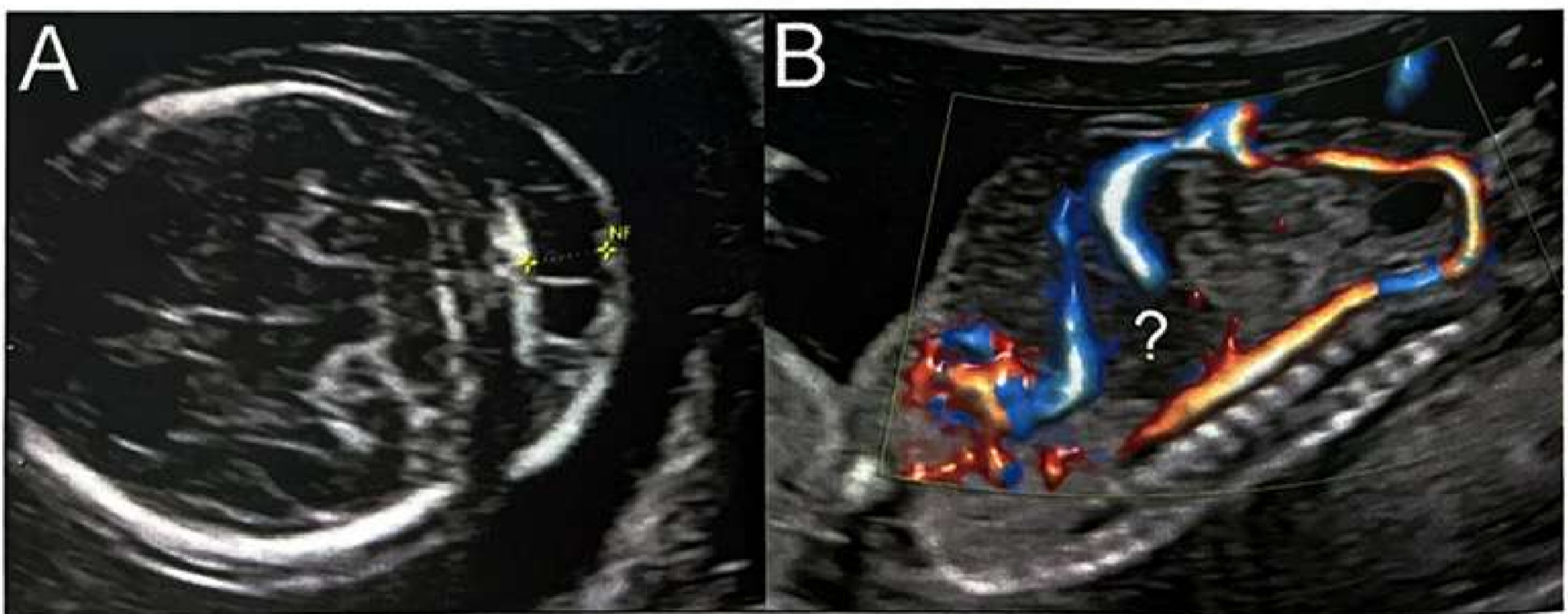
- Hội chứng Noonan ở thai nhi đặng bội có ↑ NT/nang bạch huyết (Cystic hygroma) ± phù thai

Tài liệu tham khảo

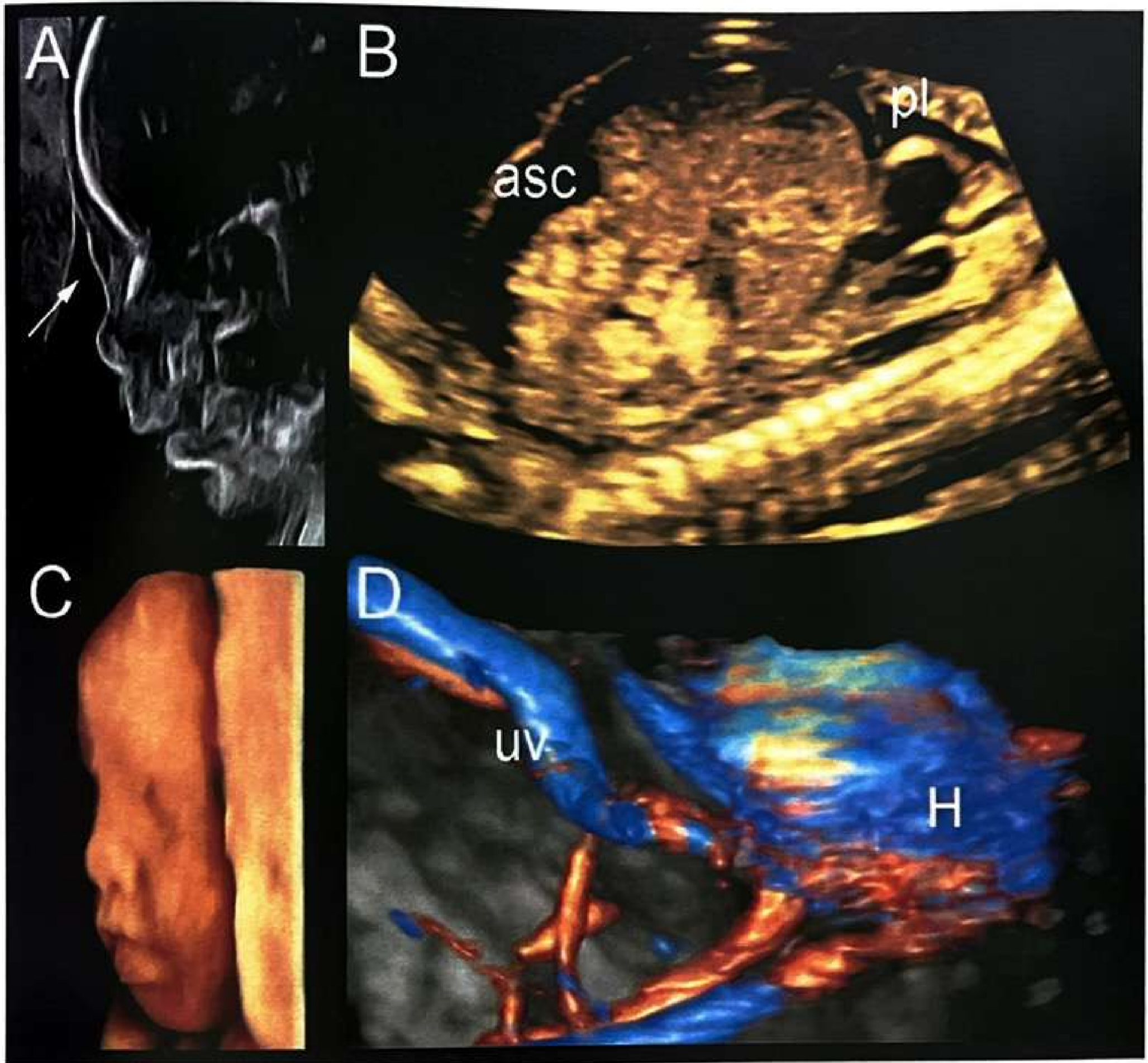
1. Allanson JE et al: Noonan syndrome. In GeneReviews. University of Washington. Published November 15, 2001. Updated August 8, 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301303/>



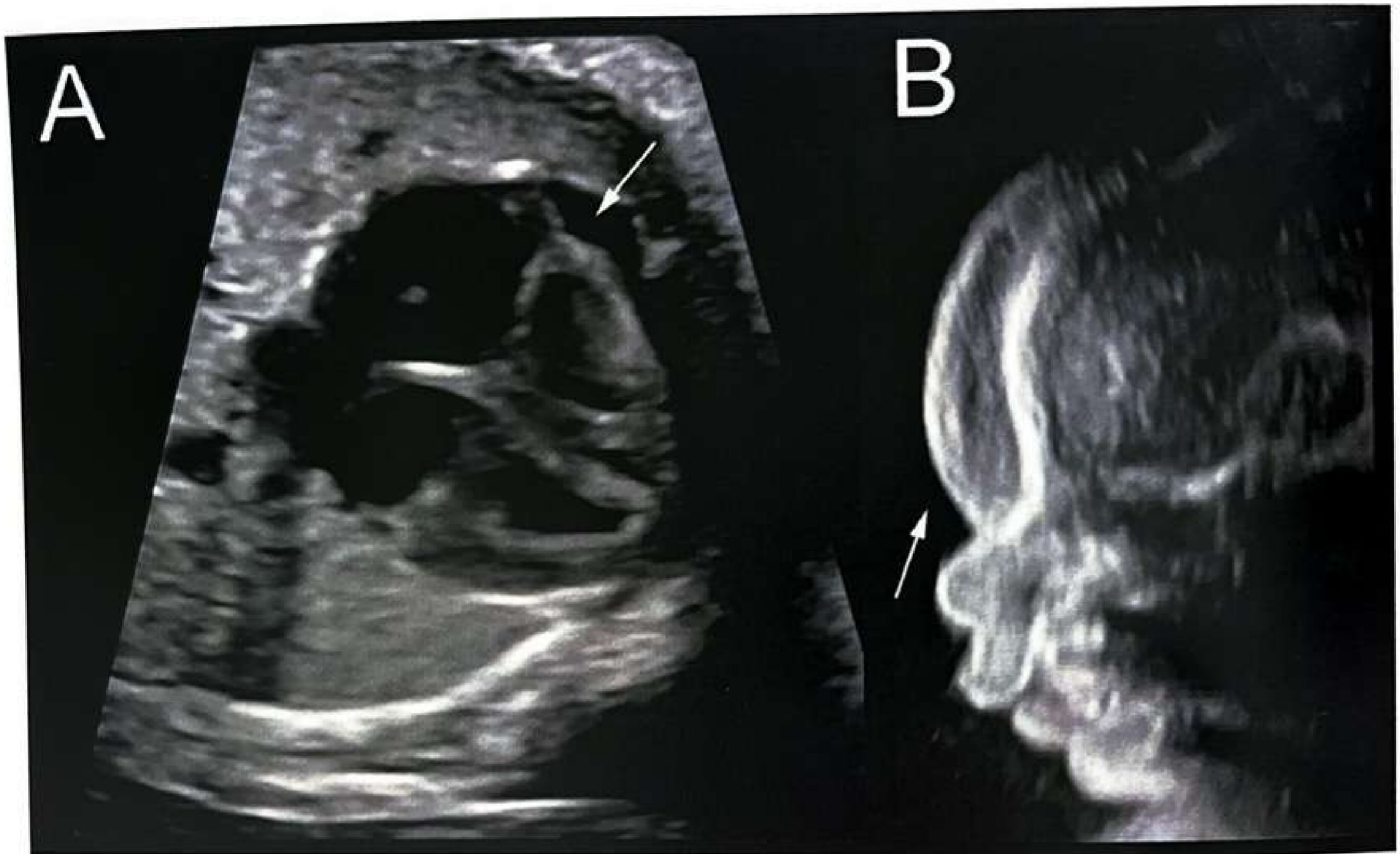
(Trái) Thai nhi 13 tuần tuổi có nang bạch huyết [blue arrow] và xương mũi bình thường [white arrow]. Xét nghiệm chẩn đoán cho thấy NST bình thường và biến thể gây bệnh ở PTPN11, chiếm ~ 50% số người mắc hội chứng Noonan. Lưu ý, có phù da trán [black arrow] và ngực [black arrow]. (Phải) Thai nhi ở quý 3 mắc hội chứng Noonan cho thấy các đặc điểm kín đáo trên khuôn mặt. Lưu ý, tai đóng thấp với gờ luân dày (thickened helix) [blue arrow] và hai mắt xa nhau với khước mắt ngoài hướng xuống [blue arrow].



Hình 13.51 Một trường hợp Hội chứng Noonan được phát hiện sớm lúc 13 tuần tuổi do thấy nang bạch huyết (A) và (B) bất sản ống tĩnh mạch (?).



Hình 13.50 Hội chứng Noonan (30 tuần tuổi). Thai nhi được phát hiện có NT lớn trong quý 1 (4,1 mm), nhưng kết quả NST đồ trên mẫu bệnh phẩm gai nhau bình thường. Siêu âm hình thái thai nhi lúc 20 tuần tuổi không có gì đặc biệt. Lúc 30 tuần tuổi, bệnh nhân được giới thiệu đến vì phát hiện thai nhi có cổ trướng. Các dấu hiệu sau đây được tìm thấy khi siêu âm mục tiêu: **(A)** mặt cắt dọc giữa khuôn mặt thai nhi, cho thấy phù trước trán (mũi tên); **(B)** Hình ảnh 3D khuôn mặt, có thể thấy khuôn mặt thô được mô tả sau sinh, cùng với phù trước trán; **(C)** mặt cắt dọc thân thai nhi cho thấy cổ trướng (asc) và tràn dịch màng phổi (pl); và **(D)** “Radiant flow” của thân thai nhi cho thấy tĩnh mạch rốn (UV) có đường đi bất thường, đổ vào tim (H).



Hình 13.52 Hội chứng Noonan (29 tuần tuổi), các dấu hiệu siêu âm của (A) bệnh cơ tim phì đại (mũi tên: tràn dịch màng ngoài tim) và (B) phù trước trán (mũi tên).