

从基因到表型：综合征型矮小症患儿的临床特征与遗传学基础

迪丽胡麻·居来提 罗燕飞 米热古丽·买买提 (通讯作者)

新疆医科大学第一附属医院 新疆 乌鲁木齐 830000

【摘要】矮小症是儿童内分泌科的常见就诊病症，其中综合征型矮小症因累及多系统异常且遗传背景复杂，给临床诊断与治疗带来极大挑战。本研究依托 104 例矮小症患儿的临床数据及遗传学检测结果，系统分析该病症的临床特征与分子遗传学基础。研究队列中，综合征型矮小症主要包含 RAS/MAPK 通路相关疾病、染色质调控相关疾病、骨骼发育相关疾病及染色体微缺失综合征等类型。不同基因变异引发的矮小表型，在起病时间、面容特点、骨骼表现及合并症上存在差异，对精准诊断与个体化治疗提出不同要求。结合最新文献，本文深入探讨其分子机制、基因型-表型关联及生长激素治疗效果，为临床诊疗提供参考。

【关键词】综合征型矮小症；遗传学；全外显子组测序；生长激素治疗；基因型-表型关联

DOI:10.12417/2811-051X.26.09.015

1 引言

矮小症指身高落后于同年龄、同性别、同种族正常儿童身高均值 2 个标准差以上，儿童群体患病率约 3%。依据病因可分为非内分泌性与内分泌性两类，其中综合征型矮小症是一类遗传性疾病，以矮小为多系统异常表型之一，多由单基因突变或染色体亚显微变异引发，常伴随特征性面容、骨骼畸形等异常。该病病因异质性强，二代测序技术的普及推动了其遗传学研究，全外显子组测序在相关患者中的诊断阳性率超 30%，近亲结婚家庭及合并严重生长激素缺乏、小头畸形的患者中阳性率更高。精准分子诊断对明确病因、判断预后及制定生长激素治疗方案至关重要。本文结合 104 例矮小症患儿的临床与遗传学检测数据及最新文献，系统探讨该病的诊断思路、临床特征及遗传学病因，为临床诊疗提供参考。

2 材料与方法

2.1 研究对象

回顾性分析就诊的 104 例矮小症患儿的临床资料，其中男性 56 例，女性 48 例，首诊年龄范围为 9 个月至 14 岁。纳入标准：(1) 身高低于同年龄同性别正常儿童身高-2 SDS；(2) 具有完整的临床信息记录；(3) 完成 GH 激发试验及垂体 MRI 检查（部分）。

2.2 遗传学检测

对部分患儿进行全外显子组测序或目标基因 panel 测序，采用 ACMG/AMP 标准进行变异致病性分类。基因变异检测结果按疾病类型分为骨代谢异常、综合征型、特发性矮小和生长激素缺乏症四大类。

2.3 GH 激发试验

采用可乐定或左旋多巴进行 GH 激发试验，GH 峰值 <5 ng/ml 定义为生长激素缺乏（GHD），5-10 ng/ml 为部分性生长激素缺乏（PGHD），>10 ng/ml 为非 GHD。

3 结果

3.1 队列总体特征

在 104 例矮小症患儿中，经基因检测获得分子诊断的共 77 例。按疾病类型分类：骨代谢异常（B 类）19 例、综合征型（S 类）42 例、特发性矮小（I 类）83 例、生长激素缺乏症（G 类）80 例（含基因阴性病例）。综合征型矮小症的基因阳性率为 55.3%（42/76），覆盖 PTPN11、CUL7、ANKRD11、EVC2、KMT2A 等约 25 个致病基因。综合征型矮小症患儿中，男性 21 例，女性 21 例，维吾尔族为主体（28/42，66.7%），近亲结婚史者 6 例（14.3%）。

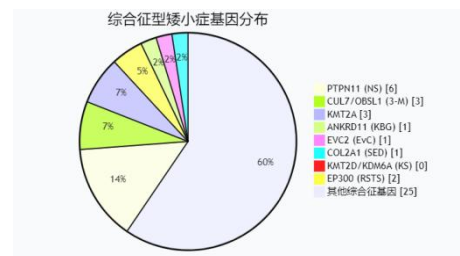


图 1 综合征型矮小症患儿基因谱分布

3.2 RAS/MAPK 通路相关综合征型矮小症

RAS/MAPK 通路相关综合征型矮小症中，Noonan 综合征（NS）是 RASopathies 最常见类型，由该通路种系功能获得性突变所致，其中 PTPN11 基因变异占病例半数^[1]。本队列共检出 6 例 PTPN11 致病性新发突变（de novo），含 c.794G>A 等 5 种突变及 1 例 SOS2 基因 c.3734A>T 突变，均为常染色体显性遗传。NS 患儿首诊年龄 4 岁 10 个月至 10 岁，身高 SDS 介于 -3.25 至 -3.20，接受 rhGH 治疗后身高 SDS 平均改善 0.8 但反应存在差异，还伴特征性面容、先天性心脏缺陷等表型，文献提示其 IGF-I 及 IGFBP-3 水平降低且 GH 反应性可能受 PTPN11 突变影响。此外，本队列检出 1 例母亲来源的 CBL 基因 c.2065G>C 突变，临床诊断为 Noonan 综合征样异常，表型异质。RAF1、KRAS 等其他 RASopathies 相关基因变异，也可引

发与 NS 表型重叠的矮小综合征，共同构成 RASopathies 矮小表型谱^[1]。

3.3 染色体微缺失综合征

3.3.1 Williams-Beuren 综合征 (WBS)

该病症由染色体 7q11.23 区域杂合缺失引发，会造成 ELN、LIMK1 等 20 余个基因单倍剂量不足，本研究队列共检测出 2 例该区域杂合缺失突变，且均为新发突变。WBS 患儿具有典型表型，包括鼻梁低平、颧骨发育不良等特殊面容，主动脉瓣上狭窄为其最具特征性的心血管异常，同时还伴随高钙血症及“鸡尾酒会人格”。矮小是其常见生长表现，成年男性与女性平均身高分别约为 155cm 和 147cm，rhGH 治疗可改善部分患者身高，但会导致 IGF-1 明显升高，需警惕脊柱侧弯加重风险。

3.3.2 其他染色体异常

本队列发现 1 例 PAPS2 纯合突变 (c.333_334delTG, p.Ala111fs)，其基因变异来源尚不明确，遗传方式为常染色体隐性遗传，该突变可引发脊柱干骺端发育不良，表现为短躯干、矮小等症状。此外，Turner 综合征 (TS) 是女性矮小症最常见遗传性病因之一，矮小发生率 72.4%，主要与 SHOX 基因单倍剂量不足及雌激素缺乏相关，该基因可调控生长板软骨细胞增殖分化，其异常还可导致 Leri-Weill 软骨发育不良或非综合征型矮小，其致病机制对理解矮小症具有重要意义。

3.4 染色质调控与转录调控相关矮小

3.4.1 KBG 综合征 (ANKRD11)

该病症由 ANKRD11 基因杂合突变或缺失导致，为常染色体显性遗传，主要表现为身材矮小、上中切牙宽大、特征性面容及认知发育迟缓^[4]。本队列检测到 1 例 ANKRD11 移码突变 (c.5208_5209delGT, p.Phe1737fs)，属新发突变，患儿伴矮小、特征面容及发育迟缓，文献综述显示约 50% 的 ANKRD11 变异携带者存在矮小，部分对 rhGH 治疗有效。

3.4.2 Rubinstein-Taybi 综合征 (RSTS)

由 CREBBP 或 EP300 基因杂合突变引发，呈常染色体显性遗传，以智力障碍、矮小、特征面容等为主要表现。本队列检出 2 例 EP300 新发致病变异，成年患者男女平均身高分别约 153cm、147cm，rhGH 治疗相关报道较少，需综合评估智力、发育及肿瘤风险。

3.4.3 KMT2A 相关矮小

KMT2A 基因变异可致多毛肘、矮小等表型，本队列检出 3 例变异 (2 例新发、1 例来自母亲)。此外，KMT2D 或 KDM6A 突变引发的 Kabuki 综合征也会出现矮小等多系统异常，虽未在本队列检出，但鉴别诊断中需重视。

4 讨论

4.1 综合征型矮小症的临床识别与分子诊断路径

综合征型矮小症的诊断建立于“表型识别-基因检测-功能验证”三级路径之上。首诊时需系统评估多重临床线索 (表 1)，尤其应关注面容特征、骨骼表现、心脏异常和神经发育等维度，因不同综合征常具有特异性组合。

表 1 提示综合征型矮小症的关键临床线索

临床线索类别	具体表现	提示的综合征类别
面容特征	眼距宽、低耳位、三角脸、上中切牙宽大	Noonan综合征、KBG综合征、3-M综合征
骨骼表现	短肢/短躯干、多指、椎体异常、关节僵硬	Ellis-van Creveld综合征、黏多糖贮积症、3-M综合征
心脏异常	肺动脉瓣狭窄、肥厚型心肌病	Noonan综合征、RASopathies
神经发育	智力障碍、发育迟缓	Williams-Beuren综合征、Rubinstein-Taybi综合征
末端肢体	宽大拇指/脚趾	Rubinstein-Taybi综合征

对于具有上述临床线索的矮小患儿，建议首先进行染色体核型分析或染色体微阵列 (aCGH) 以排除染色体亚显微变异，随后根据表型指向进行单基因测序或基因 panel，若仍无法明确诊断，则采用 Trio-WES。NGS 基因 panel 在遗传性矮小中的诊断阳性率可达 14%-40%，尤其对于合并其他系统异常或来自近亲婚配家庭的患儿阳性率更高。本研究中近亲结婚率为 14.3%，这可能是该队列综合征型矮小症基因阳性率较高 (55.3%) 的原因之一。Trio-WES 不仅可发现已知致病基因的新突变，还能鉴定新型候选基因，推动矮小症致病谱的扩展。

4.2 生长激素治疗的循证依据与影响因素

系统性综述显示，重组人生长激素 (rhGH) 应用于特定遗传综合征时安全有效，除促进身高发育外，还可优化体成分、增强运动能力并改善生活质量，但不同综合征的治疗反应差异显著。Noonan 综合征患者治疗整体有效，PTPN11 突变者反应可能降低，需个体化调量，本队列 6 例患儿身高 SDS 平均提升 0.8 且个体差异较大。Prader-Willi 综合征中，rhGH 为标准疗法，早期治疗联合膳食干预效果更佳，长期治疗可持续促身高、降体脂。3-M、KBG 综合征疗效积极但病例偏少，需扩大样本研究；MPS 等病症 rhGH 非标准疗法，一线为酶替代或骨髓移植。综合征型 SGA、ACAN 基因变异及 Sotos 综合征患者治疗各有特点，治疗期间需定期监测相关指标及并发症。

4.3 多学科管理与个体化治疗策略

综合征型矮小症常累及多个器官系统，仅依靠内分泌单一管理无法满足患者的全面诊疗需求。理想诊疗模式需依托多学科团队 (MDT) 协作，涵盖儿科内分泌、临床遗传学、心血管等多个专业。如 Noonan 综合征需定期进行心脏超声及凝血功能筛查，Williams-Beuren 综合征需监测血管狭窄进展且使用 rhGH 时需警惕脊柱侧弯，MPS 患者则需代谢病专家主导治疗并定期多系统评估。个体化治疗除 rhGH 剂量调整外，还包括靶向治疗探索，如 MEK 抑制剂在相关综合征中已显初步疗效，

同时特定基因缺陷所致矮小也有明确诊疗策略^[5]。

4.4 研究局限性、未来方向与精准医学展望

本研究存在一定局限：其一，作为回顾性描述性研究，样本数量有限，难以构建稳定的基因型-表型统计关联；其二，多数患儿处于治疗初期或失访，缺乏长期随访数据支撑；其三，基因检测覆盖不够全面，部分基因阴性病例可能与未发现的致病基因变异相关。未来研究需扩大队列开展全基因组测序以挖掘新致病基因，利用 iPSC 技术构建疾病模型阐明分子机制，结合基因型-表型关联制定个体化 rhGH 治疗方案，并探索靶向信号通路的新疗法。综上，综合征型矮小症精准诊疗关乎患儿生长及生活质量，未来有望实现从常规 rhGH 治疗向分子病导向的精准干预转型。

参考文献：

- [1] Gerhard Binder, Noonan Syndrome, the Ras - MAPK Signalling Pathway and Short Stature. *Horm Res*, 2009 Apr; 71 Suppl 2: 64-70
- [2] Khan N, et al. Turner Syndrome: where are we? [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2024, 19: 308.
- [3] Paltoglou G, et al. Cephalometric Evaluation of Children with Short Stature of Genetic Etiology: A Review [J]. *Children*, 2024, 11(7): 792.
- [4] He D, et al. Insights into the ANKRD11 variants and short-stature phenotype through literature review and ClinVar database search [J]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2024, 19: 323.
- [5] Clayton PE, et al. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination [J]. *Clinical Endocrinology*, 2019, 91(5): 630-639.

5 结论

综合征型矮小症是一组具有高度遗传异质性的罕见疾病，矮小往往是最早或最容易被关注的临床表现，但其本质是多系统受累的遗传综合征。本队列研究涉及的 27 种基因变异涵盖了 RAS/MAPK 通路、染色质调控、泛素化通路、TGF- β 超家族信号通路、SHOX 通路和 DNA 修复通路等多个重要的发育调控途径，突显了综合征型矮小症的分子复杂性。综合征型矮小症的诊断依赖精细的临床表型评估与先进的遗传学检测手段的有机结合，Trio-WES 已成为发现新型致病基因、提高诊断阳性率的首选方案。rhGH 治疗可改善部分综合征患者的身高预后，但需根据具体遗传缺陷进行个体化调整。随着精准医学理念的深入，未来有望通过基因型驱动的分层管理和多学科协作，实现综合征型矮小症患者更优的生长发育结局及全面健康管理。