# 儿童矮小症病因研究进展

Progress in the etiology of short stature in children

王春艳 乔佩 唐永在 王兰英[通讯作者]

Wang Chunyan, Qiao Pei and Tang Yong are the corresponding author of Wang Lanying

(华北理工大学)

(North China University of Science and Technology)

摘要：矮小症的病因复杂多样,按照是否有内分泌性可以分为内分泌性病因和非内分泌性病因，内分泌性病因包括先天性甲状腺功能减低症、假性甲状腺功能减低症、生长激素缺乏症等；非内分泌性病因包括 X-连锁低磷血症、小于胎龄儿、软骨发育不全、成骨不全、特纳综合征等。明确矮小症病因有助于指导临床诊断及治疗。

[Abstract] The causes of short stature are complex and diverse, and can be divided into endocrine causes and non-endocrine causes according to whether there is endocrine, endocrine causes include congenital hypothyroidism, false hypothyroidism, growth hormone deficiency, etc. Non-endocrine causes include X-linked hypophosphatemia, small for gestational age, achondroplasia, osteogenesis imperfecta, and Turner syndrome. Identifying the cause of short stature is helpful to guide clinical diagnosis and treatment.

关键词：儿童矮小症；儿童；矮小症；病因

[Key words] Children's short stature; Children; Nanosomia; etiology

矮小症和生长减速是儿科常见的问题[1]。从生理学上矮小症定义为比人口平均身高低两个标准差的身高，影响约 3%的人，是一种常见的医学问题。生长是一个复杂的过程，许多遗传和环境因素都在其中起作用 [2]，本综述就儿童矮小症病因进行分析。

1.内分泌系统疾病

1.1 先天性甲状腺功能减低症

先天性甲状腺功能减退症(CH)是出生时存在的下丘脑-垂体-甲状腺轴功能障碍，导致甲状腺激素分泌不足，并伴有重度至轻度甲状腺激素缺乏[3]。CH 如果不能及时发现并进行治疗，会导致严重的智力缺陷和身材矮小[4]。

1.2 假性甲状旁腺功能减退症

假性甲状旁腺功能减退症(PHP)包括一组罕见的、相关的、高度异质的、深度损害的疾病，具有已证实的遗传成分，所有这些疾病的特征都是终末器官对甲状旁腺激素的抵抗[5]，分为 PHP Ia 型和 PHPIb 型，大多数 PHP-Ia 型患者表现出与多种激素抗性相关的奥尔布莱特遗传性骨营养不良(AHO)：身材矮小，脸圆，短指，异位骨化和智力低下等[6]，而大多数 PHP-Ib 患者的典型表现仅局限于 PTH 和 TSH 激素抵抗，没有 AHO 体征[7]。

1.3 生长激素缺乏症

生长激素(GH) -IGF-I 轴对胎儿和儿童的正常生长至关重要。其中轴不同部位的缺陷经常导致身材矮小，这条轴所涉及的机制是复杂的，许多机制容易受到发育异常、肿瘤、创伤、环境损害和遗传缺陷等影响[8]，导致生长激素缺乏（GHD），主要特征为身材矮小[9]。

2.非内分泌性疾病

2.1 X-连锁低磷血症

X-连锁低磷血症（XLH) 是一种遗传性磷酸代谢疾病，由于磷酸调节内肽酶同系物 X 连锁(PHEX)基因的失活突变导致局部和全身性影响[10]，临床特征包括生长迟缓和身材矮小、颅缝闭合和颅内压升高、负重肢畸形、肌肉无力、步态异常、牙齿脓肿和龋齿过多等[11]。

2.2 小于胎龄儿

小于胎龄儿（SGA）为出生体重和（或）出生长度等于或小于同性别、胎龄的-2.0SD[12]。大约 10%的 SGA 儿童没有表现出追赶性生长，约占成年后所有矮小症病例的 20%[13]。如果临床医生考虑使用生长激素治疗持续性身材矮小，应该尝试确定导致 SGA 的原因，因为在某些综合征中生长激素治疗是禁忌症[14]。

2.3 软骨发育不全

软骨发育不全(ACH)属于一大类骨骼发育不良性疾病，可导致身体结构不成比例和身材矮小[15]，研究发现 ACH 是由 4p16.3 染色体上的 FGFR3(成纤维细胞生长因子 3 受体)基因突变引起的，这种突变在 80%的病例中是自发的[16]。

2.4 成骨不全

成骨不全症(OI)是一种罕见的骨骼发育不良[17]，临床特征是骨脆性、骨折频率高、骨畸形和生长缺陷等[18]，大多数 OI 是由 COL1A1 和 COL1A2 基因中的常染色体显性致病变异引起的，治疗 OI 的主要目的是降低骨折发生率，减轻骨痛，促进活动和生长[19]。

2.5 染色体及基因相关疾病

特纳综合征(TS)是一种表型女性的病症，其核型中含有一条 X 染色体，第二性染色体完全或部分缺失，临床可表现为身材矮小、促性腺功能亢进、不孕症、中耳感染、先天性畸形等[20]。

新的基因组技术的出现，特别是大规模平行测序的出现，为许多原因不明的矮小儿童提供了基因诊断。据报道，部分和完全 SHOX 重复或多拷贝与特发性矮小症相关，rhGH 治疗在改善 SHOX 基因缺陷患者的身高方面似乎有效[21]。研究表明，父系遗传的 H19/IGF2 的表观突变导致 IGF2 表达受损：基因间(IG)差异甲基化区(DMR)导致 Silver-Russell 综合征，其特征是产前和产后生长衰竭、相对大头畸形、前额突出和喂养困[22]。

Noonan 综合征（NS）是一种相当常见的常染色体显性遗传性疾病[23]， NS 儿童出生体重和身高通常在正常范围内，但在出生后一年内经常出现 1-1.5 标准差(SDS)的身高损失，在儿童期，生长往往低于正常儿童生长曲线的-2 SDS[24]。目前发现 Kenny-Caffey 综合征、Ehlers-Danlos 综合征、3M 综合征、Coffin-Lowry 综合征、DYRK1A 综合征、Laron 综合症、Aarskog▮Scott 综合征、4 型 Meier-Gorlin 综合征等都可表现为矮小症[25,26]。根据系统表型分型、靶向基因检测和全外显子组测序的综合方法至少可以在 33% 的病例中确定身材矮小的根本原因，使医生能够改善诊断、治疗和遗传咨询[27]。

2.6 全身慢性疾病

据报道，在慢性肾脏疾病（CKD)儿童中，矮小症是多种因素的结果，包括但不限于 CKD 的持续时间、肾功能恶化、营养不佳、代谢性酸中毒、矿物质和骨骼紊乱以及激素紊乱，目前的估计认为，几乎三分之一的 CKD 儿童患有矮小症[28]。矮小症是脂泻病的常见肠外表现[29]，大约 1/14 的全因性身材矮小患者和 1/9 的特发性身材矮小患者经活检证实为脂泻病[30]。地中海贫血是世界上最常见的遗传性疾病[31]，临床特征为生长迟缓、外观改变、骨骼畸形等[32]。

2.7 特发性矮小症

特发性矮小（ISS）是指出生尺寸和身体比例正常，且没有任何系统性、内分泌、营养或染色体异常，但其身高比特定年龄、性别和人群的相应平均身高低 2 个标准差以上的身材矮小的儿童定义为特发性矮小症（ISS）[33]。但部分诊断为 ISS 的儿童经过进一步的研究可以找到相关基因。

综上，矮小症儿童的病因是复杂的，确定的病因可以进一步指导临床治疗，预测儿童的最终身高，是临床医生需要明确的。

参考文献：

[1]COLLETT-SOLBERG P F, JORGE A A L, BOGUSZEWSKI M C S, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review [J]. Growth Horm IGF Res, 2019, 44: 20-32.

[2]GOUDOURIS E S, SEGUNDO G R S, POLI C. Repercussions of inborn errors of immunity on growth [J]. J Pediatr (Rio J), 2019, 95 Suppl 1: 49-58.

[3]VAN TROTSENBURG P, STOUPA A, LEGER J, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology [J]. Thyroid, 2021, 31(3): 387-419.

[4]GUERRI G, BRESSAN S, SARTORI M, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism [J]. Acta Biomed, 2019, 90(10-S): 83-86.

[5]MANTOVANI G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 3020-3030.

[6]LEVINE M A, DOWNS R W, JR., SINGER M, et al. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1980, 94(4): 1319-1324.

[7]ELLI F M, DE SANCTIS L, BOLLATI V, et al. Quantitative analysis of methylation defects and correlation with clinical characteristics in patients with pseudohypoparathyroidism type I and GNAS epigenetic alterations [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3): E508-517.

[8]SAVAGE M O, BURREN C P, ROSENFELD R G. The continuum of growth hormone-IGF-I axis defects causing short stature: diagnostic and therapeutic challenges [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(6): 721-728.

[9]CHINOY A, MURRAY P G. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(6): 737-747.

[10]BECK-NIELSEN S S, MUGHAL Z, HAFFNER D, et al. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity [J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 58.

[11]MINDLER G T, KRANZL A, STAUFFER A, et al. Disease-specific gait deviations in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia [J]. Gait Posture, 2020, 81: 78-84.

[12]BOGUSZEWSKI M C, MERICQ V, BERGADA I, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age [J]. BMC Pediatr, 2011, 11: 66.

[13]KARLBERG J, ALBERTSSON-WIKLAND K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height [J]. Pediatr Res, 1995, 38(5): 733-739.

[14]FINKEN M J J, VAN DER STEEN M, SMEETS C C J, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications [J]. Endocr Rev, 2018, 39(6): 851-894.

[15]PAULI R M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review [J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 1.

[16]BONAFE L, CORMIER-DAIRE V, HALL C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision [J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(12): 2869-2892.

[17]BREGOU BOURGEOIS A, AUBRY-ROZIER B, BONAFE L, et al. Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives [J]. Swiss Med Wkly, 2016, 146: w14322.

[18]HIDALGO PEREA S, GREEN D W. Osteogenesis imperfecta: treatment and surgical management [J]. Curr Opin Pediatr, 2021, 33(1): 74-78.

[19]MAROM R, LEE Y C, GRAFE I, et al. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2016, 172(4): 367-383.

[20]GRAVHOLT C H, ANDERSEN N H, CONWAY G S, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(3): G1-G70.

[21]BLUM W F, ROSS J L, ZIMMERMANN A G, et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): E1383-1392.

[22]WAKELING E L, BRIOUDE F, LOKULO-SODIPE O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(2): 105-124.

[23]ROBERTS A E, ALLANSON J E, TARTAGLIA M, et al. Noonan syndrome [J]. Lancet, 2013, 381(9863): 333-342.

[24]RANKE M B, HEIDEMANN P, KNUPFER C, et al. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases [J]. Eur J Pediatr, 1988, 148(3): 220-227.

[25]KIM Y M, LEE Y J, PARK J H, et al. High diagnostic yield of clinically unidentifiable syndromic growth disorders by targeted exome sequencing [J]. Clin Genet, 2017, 92(6): 594-605.

[26]LARON Z, WERNER H. Laron syndrome - A historical perspective [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(1): 31-41.

[27]HAUER N N, POPP B, SCHOELLER E, et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature [J]. Genet Med, 2018, 20(6): 630-638.

[28]RODIG N M, MCDERMOTT K C, SCHNEIDER M F, et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study [J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(10): 1987-1995.

[29]DEHGHANI S M, ASADI-POOYA A A. Celiac disease in children with short stature [J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(2): 131-133.

[30]SINGH A D, SINGH P, FAROOQUI N, et al. Prevalence of celiac disease in patients with short stature: A systematic review and meta-analysis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(1): 44-54.

[31]TAHER A T, WEATHERALL D J, CAPPELLINI M D. Thalassaemia [J]. Lancet, 2018, 391(10116): 155-167.

[32]ARAB-ZOZANI M, KHEYRANDISH S, RASTGAR A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Stature Growth Complications in beta-thalassemia Major Patients [J]. Ann Glob Health, 2021, 87(1): 48.

[33]COHEN P, ROGOL A D, DEAL C L, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4210-4217.

第一作者：王春艳，女，汉族，1994 年 11 月，黑龙江省绥化市绥棱县，儿童保健科