

不同核型特纳综合征2例并文献复习

李玉珏, 龙敏*

重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢科, 重庆

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月13日; 发布日期: 2023年6月20日

摘要

目的: 研究不同核型特纳综合征(TS)的临床特点及诊治过程。方法: 对本院收治的2例不同核型TS患儿的临床特征、诊疗经过进行回顾总结并结合文献进行分析。结果: 两例TS患儿均表现为身材矮小及性腺发育不良, 同时合并生长激素缺乏症(GHD)、维生素D缺乏、桥本甲状腺炎及高尿酸血症。例1患儿为单体型, 向心性肥胖, 且存在高胰岛素血症及胰岛素抵抗, 鞍区MR增强显示垂体后份囊性小结节, 对该患儿性腺发育基因再分析发现2个未报道的MCM3AP基因突变: c.4927G > A (p.G1643S)和c.2524C > G (p.Q842E)。例2患儿为TS嵌合型, 合并原发性甲状腺功能亢进症(Graves病)。两例患儿经雌激素治疗后子宫及卵巢发育, 例2患儿月经来潮。结论: 不同类型TS临床表现差异很大, 临床中应加强鉴别, 尽早诊断并发现其存在的合并症。

关键词

特纳综合征, 生长激素缺乏症, 桥本甲状腺炎, MCM3AP基因, 基因突变

Two Cases of Different Karyotypic Turner Syndromes and Literature Review

Yujue Li, Min Long*

Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 13th, 2023; published: Jun. 20th, 2023

Abstract

Objective: To study the clinical characteristics, diagnosis and treatment process of Turner syndrome (TS) with different karyotypes. **Methods:** The clinical characteristics, diagnosis and treat-

*通讯作者。

ment of two children with different karyotypes of TS admitted to our hospital were retrospectively summarized and analyzed combined with the literature. Results: Both children with TS presented with short stature and gonadal dysgenesis, combined with growth hormone deficiency (GHD), vitamin D deficiency, Hashimoto's thyroiditis and hyperuricemia. In case 1, the child with haplotype had centripetal obesity, hyperinsulinemia and insulin resistance. MR enhancement of the saddle area showed posterior pituitary cystic nodules, and genetic reanalysis of gonadal development in this child revealed two unreported mutations in the MCM3AP gene: c.4927G > A (p.G1643S) and c.2524C > G (p.Q842E). In case 2, the child with mosaicism combined with primary hyperthyroidism (Graves' disease). The uterus and ovaries developed after estrogen treatment in both children, and menstruation occurred in case 2. Conclusion: The clinical manifestations of different types of TS vary greatly, and the differentiation should be strengthened in the clinic to diagnose and detect the presence of comorbidities as early as possible.

Keywords

Turner Syndrome, Growth Hormone Deficiency, Hashimoto's Thyroiditis, MCM3AP Gene, Gene Mutation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特纳综合征(Turner syndrome, TS)又称先天性卵巢发育不全综合征,是由于体细胞中一条 X 染色体完全或部分缺失,或 X 染色体存在结构异常所致。TS 患者主要表现为身材矮小、性腺发育不良及特殊的面部和躯体特征,并可导致多器官受累,包括心脏、肾脏、骨骼、免疫、神经认知等方面的异常[1][2]。TS 患者临床表现存在较大异质性,即使核型相同,临床表现也不尽相同[3]。现回顾分析本院收治的 2 例不同核型 TS 患儿的临床特点及诊治经,以供参考。

2. 临床资料

病例 1, 患儿女, 15 岁, 因“逾 15 周岁月经未来潮”于 2022 年 8 月 8 日入院。患儿近 2 年身高增长约 1~2 cm, 体重增加 10+ kg, 无月经初潮, 完善妇科彩超提示盆腔内未探及子宫及双侧卵巢。先天性无子宫? 以“闭经”入院。既往史无特殊。家族史: 父母身高均为 160 cm, 无类似家族遗传病史。查体: 身高 144 cm, 体重 62 kg, BMI 29.9 kg/m², 上部量 72 cm, 下部量 72 cm, 腰围 86.5 cm, 腹围 90 cm, 臂展 141 cm。颈部皱褶部分及双下肢皮肤可见色素沉着, 可见蹼颈, 后发际线低。腭弓及耳位正常, 无肘外翻、盾状胸、内眦赘皮。四肢关节无畸形, 双下肢无水肿。双侧乳房发育, 乳头及乳晕颜色均正常。女性外生殖器: 大阴唇肥厚, 可见少量阴毛呈倒三角形。辅助检查: 甲状腺功能: 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) 156.30 IU/ml↑, 甲状腺球蛋白抗体(TGAb) 345.10 IU/ml↑, 甲状腺球蛋白(TG2) 0.175 ug/L↓, 游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、反三碘甲状腺原氨酸(rT3)、促甲状腺激素(TSH)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)未见异常。性激素: 垂体泌乳素(PRL) 8.37 ug/L, 促黄体生成素(LH) 10.28 mIU/ml↑, 促卵泡生成素(FSH) 41.08 mIU/ml↑, 雌二醇(E2) 12.70 pg/ml, 孕酮(P) < 0.12 ng/ml↓, 睾酮(T) 29.57 ng/dl, 硫酸脱氢表雄酮(DHEAS) 289.53 ug/dl, 性激素结合球蛋白(SHBG) 4.04 nmol/L↓, 游离睾酮指数(FTI) 23.30↑。抗缪勒氏管激素(AMH) < 0.01 ng/ml↓。类胰岛素生长因子(IGF-1) 136 ng/ml。胰岛素释

放试验: FIns 35.47 uU/ml \uparrow , 30 minIns 236.80 uU/ml \uparrow , 1 hIns 462.90 uU/ml \uparrow , 2 hIns 286.80 uU/ml \uparrow 。抗谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)阴性, 抗胰岛素自身抗体(IAA)阴性, 糖耐量试验未见异常。尿酸 485.3 $\mu\text{mol/L}$ \uparrow 。25 羟维生素 D 28.50 nmol/L \downarrow 。促肾上腺皮质激素(ACTH) 7.17 pg/ml, 皮质醇节律: 92.30 nmol/L (8:00) \downarrow , 42.84 nmol/L (16:00) \downarrow , 22.11 nmol/L (0:00)。胰岛素低血糖激发试验: GH 峰值 1.50 ng/ml, 皮质醇激发结果正常(峰值 599 nmol/L)。鞍区 MR 增强显示垂体后份囊性小结节(大小约 3 mm \times 3 mm), 垂体囊肿或微腺瘤囊变可能, 鞍底骨质未见明显吸收或破坏。甲状腺彩超: 甲状腺弥漫性病变; 甲状腺右侧叶低回声结节(大小约 7.4 mm \times 7.5 mm \times 4.3 mm, 边缘欠清晰, 内部回声不均质), TI-RADS 4a 类。心脏彩超: 三尖瓣轻度关闭不全。腹部彩超: 肝回声密集。妇科彩超: 子宫体积小(宫体长 27 mm, 厚 16 mm, 宽 16 mm; 宫颈长 16 mm, 宫颈前后径 8 mm, 宫内膜居中, 厚 1.5 mm)。双侧卵巢未满意探及。左手 X 片骨龄约 14.2 岁。全身骨密度在同龄骨密度范围。心电图、泌尿系彩超、胸部 CT 平扫未见异常。染色体核型: 45, X。对该患儿性腺发育的基因分析, 发现 2 个未报道的 MCM3AP 基因突变: c.4927G $>$ A (p.G1643S) 和 c.2524C $>$ G (p.Q842E)。出院诊断: TS、GHD、桥本甲状腺炎、右侧甲状腺结节、三尖瓣轻度关闭不全、肥胖、高尿酸血症、高胰岛素血症、维生素 D 缺乏、垂体结节: 囊肿或微腺瘤? 出院后予以戊酸雌二醇 1 mg/d、二甲双胍缓释片 1g/d、维生素 D 滴剂治疗。患者于 2023 年 3 月 19 日复查性激素: PRL 9.88 ug/L, LH 2.56 mIU/ml, FSH 3.89 mIU/ml, E2 61 pg/ml, P 0.37 ng/ml, T 30.85 ng/dl, DHEAS 322.15 ug/dl, SHBG 10.10 nmol/L \downarrow , FTI 10.59 \uparrow 。妇科彩超: 宫体长 35 mm, 厚 22 mm, 宽 38 mm; 宫颈长 25 mm, 宫颈前后径 15 mm, 宫内膜居中, 厚 7 mm; 似见左卵巢: 15 mm \times 10 mm, 右卵巢未显影。戊酸雌二醇增量至 2 mg/d, 余治疗同前。

病例 2, 患儿女, 15 岁, 因“亢奋多汗 1 年余, 发现突眼颈粗 2 周”于 2022 年 9 月 7 日入院。患儿近 1 年出现情绪亢奋, 多汗、多食, 伴消瘦 2 月, 突眼颈粗 2 周, 当地医院就诊查甲状腺功能: TPOAb 600 IU/ml \uparrow , TGAb 4000 IU/ml \uparrow , FT3 31.42 pmol/L \uparrow , FT4 77.69 pmol/L \uparrow , TSH 0.01 $\mu\text{IU/ml}$ \downarrow , 甲状腺彩超: 甲状腺弥漫性增大, 实质回声降低、增粗, 结构不均, 血供极丰富, 甲状腺双侧上动脉流速明显增快。当地医院考虑诊断甲状腺功能亢进症, 予以甲巯咪唑片 20 mg/d、普萘洛尔片 20 mg/d 治疗。因其身材矮小, 且月经初潮未至, 遂行妇科彩超: 子宫形态小, 呈幼子宫状态。门诊拟“甲状腺功能亢进症、桥本甲状腺炎、性发育迟缓”收入科。既往史无特殊。家族史: 父亲身高 176 cm, 母亲身高 150 cm, 无类似家族遗传病史。查体: 心率 132 次/分。身高 143 cm, 体重 43 kg, BMI 21.03 kg/m 2 , 上部量 65 cm, 下部量 78 cm, 腰围 75 cm, 腹围 78 cm, 臂展 136 cm。神清, 精神可。眼球突出, 双侧甲状腺 II $^\circ$ 肿大。腭弓及耳位正常, 无蹠颈、肘外翻、盾状胸、内眦赘皮。四肢关节无畸形, 双下肢无水肿。双侧乳房发育, 无腋毛。女性外生殖器: 大阴唇丰满, 无阴毛。

入院后予以甲巯咪唑片 15 mg/d、普萘洛尔片 20 mg/d 口服, 并行进一步检查: 甲状腺功能: TPOAb $>$ 600 IU/ml \uparrow , TGAb $>$ 4000 IU/ml \uparrow , TRAb 24.35 IU/L \uparrow , TG2 0.182 ug/L \downarrow , FT3 8.5 pmol/L \uparrow 、FT4 15.3 pmol/L、rT3 1.4 ng/ml \uparrow 、TSH $<$ 0.005 $\mu\text{IU/ml}$ \downarrow 。性激素: PRL 21.52 ug/L, LH 21.33 mIU/ml \uparrow , FSH 86.68 mIU/ml \uparrow , E2 $<$ 10.0 pg/ml, P 0.36 ng/ml, T 29.43 ng/dl。AMH $<$ 0.01 ng/ml \downarrow 。IGF-1 81.20 ng/ml。肝功能: 碱性磷酸酶(ALP) 202 U/L \uparrow 。血清骨型碱性磷酸酶 80.36 ug/L \uparrow 。25 羟维生素 D 41.25 nmol/L \downarrow 。尿酸 605 $\mu\text{mol/L}$ \uparrow 。生长激素激发试验(左旋多巴 + 溴吡斯的明): GH 峰值 3.50 ng/mL。心电图: 窦性心动过速, T 波改变。甲状腺彩超: 甲状腺肿大, 实质弥漫性病变提示桥本甲状腺炎可能。乳腺彩超: 青春期乳腺, 双侧乳腺未见占位性病变, BI-RADS 1 类。盆腔 MRI 增强(DWI): 子宫体积明显变小(大小约 25 mm \times 26 mm \times 17 mm), 子宫内厚度 4 mm, 双侧附件结构显示不清。左手 X 片骨龄约 13 岁。胸片、心脏彩超、颈动脉彩超、上腹部 MR 增强(DWI)、鞍区 MR 增强未见异常。染色体核型: mos45, X[52]/46, X, i(X)(q10) [48]。出院诊断: TS、GHD、Graves 病、桥本甲状腺炎、高尿酸血症、维生素 D 缺乏。出院后继续口服甲巯咪

唑片 15 mg/d、普萘洛尔片 20 mg/d, 并补充戊酸雌二醇片 0.5 mg/d、维生素 D3 滴剂、碳酸钙。患者于 2022 年 10 月 17 日复查性激素: LH 5.36 mIU/ml, FSH 39.29 mIU/ml \uparrow , E2 32.10 pg/ml。半月后戊酸雌二醇加至 1 mg/d。2023 年 2 月 16 日复查性激素: LH 0.23 mIU/ml \downarrow , FSH 0.68 mIU/ml \downarrow , E2 57 pg/ml。25(OH)D 70.75 nmol/L。妇科彩超: 宫体长 40 mm, 厚 19 mm, 宽 36 mm; 宫颈长 27 mm, 宫颈前后径 14 mm。宫内膜居中, 厚 3 mm。双侧卵巢未显影。此次复查 E2 较前升高, LH 及 FSH 低于正常水平, 子宫体积较前增大, 戊酸雌二醇减量至 0.5 mg/d。2023 年 2 月 26 日患儿月经初潮, 继续接受雌激素治疗, 于 2023 年 3 月 17 日第二次月经来潮, 随后复查性激素: LH 15.25 mIU/ml, FSH 31.73 mIU/ml, E2 28.20 pg/ml。甲状腺功能: FT3 42.0 pmol/L \uparrow , FT4 72.7 pmol/L \uparrow , TSH < 0.005 μ IU/ml \downarrow 。妇科彩超: 宫体长 26 mm, 厚 19 mm, 宽 34 mm; 宫颈长 15 mm, 宫颈前后径 13 mm。宫内膜居中, 厚 7.2 mm。似见左卵巢: 17 mm \times 12 mm, 右卵巢: 19 mm \times 13 mm。继续口服甲巯咪唑片 15 mg/d, 同时周期性补充戊酸雌二醇 1 mg/d (口服 21 天后停 7 天)。

3. 讨论

TS 是最常见的女性染色体疾病, 在活产女婴中的发病率约为 1/2500 [1]。特纳综合征患者可出现不同的核型, 近一半的 TS 患者具有典型的 45, X 核型, 四分之一为嵌合型, 其余则具有不同类型的染色体异常, 包括含等臂染色体、环状染色体或 Y 染色质的核型[4]。研究表明, 与核型为 45, X 的 TS 患者相比, 嵌合型 TS 患者的合并症相对较少。

身材矮小是 TS 最常见的临床表现。研究表明 X 染色体短臂远端(Xp22.32)的拟常染色体区域(pseudoautosomal region 1, PAR1)内包含矮小同源盒基因(short stature homeobox-containing gene, SHOX), 其单倍剂量不足可导致身材矮小、骨骼异常及感音神经性耳聋等[4] [5]。本文两例患儿身高均明显低于同龄正常儿童, 考虑为 SHOX 基因单倍剂量不足与生长激素分泌缺乏共同作用。其中例 1 患儿垂体后份有一大小约 3 mm \times 3 mm 囊性小结节, 垂体囊肿或微腺瘤囊变可能, 提示该患者生长激素分泌不足也可能与之相关。

性腺发育不良是 TS 患者另一主要表现。X 染色体的长臂和短臂均存在与卵巢功能相关的基因, 当这些 X 连锁基因丢失时, 卵巢组织退化, 最终发展为卵巢早衰[6]。几乎所有的 Turner 综合征患者都伴有高促性腺激素性腺功能减退症, 多项研究表明嵌合型较单体型更可能出现自发性乳房发育和月经初潮, 但大多会自发性停滞, 出现继发性闭经, 有 2%~5%可自发妊娠, 但流产率高达 30%~50% [3] [7] [8] [9] [10], 仍需雌激素替代治疗。本文例 1 患儿阴毛稀少, 例 2 患儿无腋毛及阴毛, 两例患儿均表现原发性闭经, 影像学检查提示子宫体积小, 双侧卵巢未显影, 符合 TS 的表现。

TS 常合并自身免疫病、糖尿病等。其中最常见的是桥本甲状腺炎, 合并 Graves 病少见。桥本甲状腺炎可发生在任一核型的 TS 患者中, 等臂核型更容易发展为真性甲状腺功能减退, 可能与 X 染色体中多种自身免疫相关基因缺失有关[11]。TS 发生代谢综合征的风险增加, 肥胖患病率也增加。研究发现 Xp 单倍基因缺陷及 Xq 基因的额外拷贝增加了 TS 人群糖尿病的风险。无糖尿病的 TS 患者也可发现糖耐量受损、高胰岛素血症、胰岛素抵抗等异常[12]。与正常女性相比, TS 患者的 BMI、腰臀比、体脂率及内脏脂肪含量更高, 瘦体质量及骨骼肌质量降低。这些身体成分的变化以及雌激素缺乏可加重糖脂代谢紊乱, 促进胰岛素抵抗与 2 型糖尿病的发生, 同时也会增加心血管疾病发生的风险。TS 糖脂代谢紊乱又可进一步导致肥胖的发生[13] [14]。本文两例患儿均合并桥本甲状腺炎及高尿酸血症, 目前血糖、血脂及血压均正常。例 1 患儿存在中心性肥胖、高胰岛素血症及胰岛素抵抗, 例 2 患儿合并 Graves 病。

对于 TS 是否存在生长激素缺乏的问题, 目前尚有争议。TS 通常存在生长激素抵抗, 但其生长激素分泌模式正常, 骨龄与实际年龄一致, GHD 患者生长激素分泌缺乏, 骨龄延迟, TS 同时合并 GHD 较少

见[15]。但 Chinoy 等[16]认为 TS 患者由于雌激素的缺乏及肥胖所致的高胰岛素血症、脂代谢紊乱等原因会导致生长激素缺乏。本文两例患儿生长激素激发试验 GH 峰值均 <5 ng/ml, 为生长激素完全性缺乏, 身材矮小, 骨龄延迟, 诊断为 GHD。研究表明儿童 GHD 有相当一部分在成年期生长激素可趋于正常, 因此对于过渡期生长激素缺乏症患儿可在青春后期或过渡期末重新评估是否存在 GHD [17] [18]。

此外, 对例 1 患儿性腺发育基因分析, 发现 2 个未报道的 M CM3AP 基因突变: c.4927G > A (p.G1643S) 和 c.2524C > G (p.Q842E)。M CM3AP 编码生发中心相关核蛋白(GANP), GANP 是一种参与某些 mRNAs 从细胞核输出到细胞质的蛋白质[19]。目前研究表明 M CM3AP 基因突变与常染色体隐性轴索型腓骨肌萎缩症相关, 主要表现为四肢远端慢性进行性运动损伤及感觉障碍, 伴或不伴智力发育受损, 可导致眼肌麻痹, 腭高而窄、语言发育迟缓、爪形手、足部畸形及脊柱侧凸等异常, 此外, 在 M CM3AP 基因突变患者中观察到身材矮小、肥胖及卵巢早衰等表型[20], 本文例 1 患儿也有此表现, 考虑可能为一条 X 染色体完全缺失及另一条 X 染色体 M CM3AP 基因突变共同所致, 具体关联有待研究。

对于 TS 身材矮小患儿, 4~6 岁即可开始生长激素治疗, 对她们的最终身高、体成分和血脂水平均有益[14], 但本文两例患儿家属综合考虑后拒绝生长激素治疗, 接受雌激素替代治疗。补充雌激素可诱导并维持第二性征发育, 改善脂代谢, 提高骨密度等, 推荐骨龄 11~12 岁时开始雌激素治疗[1]。随访发现两例患儿雌激素水平较前升高, LH 及 FSH 降至正常水平, 子宫及卵巢发育。例 2 患儿为 TS 嵌合型, 与例 1 单体型 TS 患儿相比合并症更少, 对雌激素治疗更敏感, 在雌激素治疗 5 月后月经来潮。

4. 结论

总之, TS 同时合并 GHD 较少见, 例 1 患儿还存在垂体结节及新发现的 M CM3AP 基因突变, 这些问题均可导致身材矮小。对于身材矮小的儿童, 应重点筛查下丘脑-垂体-靶腺轴及 GH-IGF-1 轴, 完善生长激素激发试验及垂体 MRI, 必要时完善染色体核型及基因分析排除遗传性疾病[21] [22] [23]。随着年龄的增长, TS 合并症发生率增高, 需要多学科参与及终身随访以期改善患者预后及生活质量。

参考文献

- [1] 秦爽, 罗颂平, 鞠蕊. 特纳综合征中国专家共识(2022 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(4): 424-433.
- [2] Isojima, T. and Yokoya, S. (2022) Growth in Girls with Turner Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1068128. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1068128>
- [3] 李静, 陈雪, 刘晓丽, 等. 92 例特纳综合征核型和表型的临床分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(9): 58-62.
- [4] Gravholt, C.H., Viuff, M.H., Brun, S., Stochholm, K. and Andersen, N.H. (2019) Turner Syndrome: Mechanisms and Management. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 601-614. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4>
- [5] 杜晓飞, 王伟, 王德芬. SHOX 基因异常与人体生长障碍[J]. 国外医学(儿科学分册), 2005(1): 43-45.
- [6] Gravholt, C.H., Viuff, M., Just, J., et al. (2022) The Changing Face of Turner Syndrome. *Endocrine Reviews*, **44**, 33-69. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac016>
- [7] Tanaka, T., Igarashi, Y., Ozono, K., et al. (2015) Frequencies of Spontaneous Breast Development and Spontaneous Menarche in Turner Syndrome in Japan. *Clinical Pediatric Endocrinology*, **24**, 167-173. <https://doi.org/10.1297/cpe.24.167>
- [8] Bernard, V., Donadille, B., Zenaty, D., et al. (2016) Spontaneous Fertility and Pregnancy Outcomes amongst 480 Women with Turner Syndrome. *Human Reproduction*, **31**, 782-788. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew012>
- [9] Komura, N., Mabuchi, S., Sawada, K., et al. (2021) Subsequent Menstrual Disorder after Spontaneous Menarche in Turner Syndrome. *Clinical Endocrinology*, **95**, 163-168. <https://doi.org/10.1111/cen.14449>
- [10] da Silva Negreiros, L.P., Bolina, E.R. and Guimarães, M.M. (2014) Pubertal Development Profile in Patients with Turner Syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **27**, 845-849.
- [11] 陈永花, 朱一琳, 袁珂, 等. 特纳综合征相关自身免疫性疾病的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(11):

750-752.

- [12] Mitsch, C., Alexandrou, E., Norris, A.W. and Pinnaro, C.T. (2023) Hyperglycemia in Turner Syndrome: Impact, Mechanisms, and Areas for Future Research. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1116889. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1116889>
- [13] Sheanon, N., Elder, D., Khoury, J., et al. (2021) Increased Prevalence of Beta-Cell Dysfunction despite Normal HbA1c in Youth and Young Adults with Turner Syndrome. *Hormone Research in Paediatrics*, **94**, 297-306. <https://doi.org/10.1159/000520233>
- [14] Segerer, S.E., Segerer, S.G., Partsch, C.-J., Becker, W. and Nawroth, F. (2020) Increased Insulin Concentrations during Growth Hormone Treatment in Girls with Turner Syndrome Are Ameliorated by Hormone Replacement Therapy. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 586055. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586055>
- [15] Park, E.G., Kim, E.-J., Kim, E.-J., et al. (2020) Coexistence of Growth Hormone Deficiency and Pituitary Microadenoma in a Child with Unique Mosaic Turner Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Diagnostics*, **10**, Article No. 783. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100783>
- [16] Chinoy, A. and Murray, P.G. (2016) Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in the Paediatric and Transitional Age. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **30**, 737-747. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.11.002>
- [17] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(6): 455-460.
- [18] Yau, M. and Rapaport, R. (2022) Growth Hormone Stimulation Testing: To Test or Not to Test? That Is One of the Questions. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 902364. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.902364>
- [19] Gustavsson, E.K., Follett, J., Farrer, M.J. and Aasly, J.O. (2019) Family with Primary Periodic Paralysis and a Mutation in MCM3AP, a Gene Implicated in mRNA Transport. *Muscle & Nerve*, **60**, 311-314. <https://doi.org/10.1002/mus.26622>
- [20] Ylikallio, E., Woldegebriel, R., Tumati, M., et al. (2017) MCM3AP in Recessive Charcot-Marie-Tooth Neuropathy and Mild Intellectual Disability. *Brain*, **140**, 2093-2103. <https://doi.org/10.1093/brain/awx138>
- [21] 白云. 儿童矮小症的原因分析与预防[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(11): 8-10.
- [22] 李娟, 张学辉, 张琴, 等. GH/IGFs 轴功能检测在矮小症儿童病因诊断中的应用及其临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(7): 889-892.
- [23] 杜超龙, 陈德敏, 吴雄基. 垂体 MRI 诊断小儿矮小症的价值观察[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(11): 40-41.