

生长激素缺乏症

NORD非常感谢NORD实习生Joe Head和Rush大学小儿内分泌科主任Richard A. Levy, 医学博士在准备本报告时所提供的帮助。

生长激素缺乏症的细分

- 获得性GHD
- 先天性GHD
- 特发性GHD
- 测试

一般讨论;一般交流

生长激素缺乏症（GHD）是一种罕见的疾病，其特征在于垂体前叶腺（位于大脑底部的小腺体，负责产生几种激素）分泌的生长激素（GH）不足。GHD可能由于遗传突变或大脑结构缺陷而出生（先天性）。由于创伤，感染，放射疗法或脑内肿瘤的生长，也可能在以后的生活中获得。第三类没有已知或可诊断的原因（特发性）。童年期GHD可能全部是三种：先天性，获得性或特发性。它导致生长发育迟缓，身材矮小和成熟延迟，这是由于四肢骨头的延长延迟而引起的，这不适合儿童的年龄。成人发作的GHD通常是从垂体瘤或大脑创伤获得的，但也可能是特发性的。它的特征是多种多样的症状，包括能量水平降低，身体成分改变，骨质疏松症（骨矿物质密度降低），肌肉力量降低，脂质异常（如LDL胆固醇升高，胰岛素抵抗和心脏功能受损）。GHD的治疗需要每天注射重组人类生长激素（rHGH）。没有已知原因的GHD患者被诊断为患有特发性GHD。遗传学检查可能显示先天性异常，但在确认GHD后通常被认为是不必要的，因为它们对治疗没有影响。但是，建议儿童从儿科过渡到成人护理时应重新测试其GHD，因为GH水平在成年后可能会恢复正常。成年人的GH正常水平远低于儿童的GH水平，尤其是经历青春期生长突增的儿童。

体征和症状

患有GHD的孩子出生时通常大小正常。一些孩子在新生儿期可能会出现降血糖（低血糖）。男性可能有一个小的阴茎（micropenis）。后来，患有GHD的儿童可能出现面骨发育迟缓，牙齿萌发缓慢，长骨伸长延长，头发细密和指甲生长不良的情况。他们还可能表现出躯干型肥胖，声音高亢，颅骨缝线延迟闭合，导致the门延迟闭合。

增长是诊断儿童GHD的最重要标准。正常的生长水平通常遵循一种模式，如果在记录的6到12个月内生长在这些水平之内，则不太可能存在生长障碍。

生命的头六个月通常长16至17厘米，而后六个月大约8厘米。在第二年，10厘米或以上是正常的。第三年的生长应等于或大于8厘米，第四年应等于7厘米。在4到10岁之间，平均5到6厘米是正常的。这些增长率降低10%可能会导致生长速度不足，从而导致增长率图表上的明显下降。一旦意识到这一点，即使在孩子跌落到非常低的百分位数（1.2%=-2 SD）之前，也应该对他/她进行异常低水平的生长激素测试。

在晚年获得GHD的个体表现出更普遍的症状。他们可能注意到脂肪量相对增加，尤其是腹部和内脏脂肪，同时肌肉量减少。能量水平降低，焦虑和/或抑郁也很常见。脂质水平也受到影响，导致LDL-胆固醇和甘油三酸酯水平增加。

原因

先天性GHD是由遗传错误引起的，并且可能与脑部结构缺陷或中线面部缺陷（例如裂或单个中切牙）有关。

已发现一些遗传缺陷：

生长激素缺乏症IA为常染色体隐性遗传，其特征是子宫内发育迟缓。与兄弟姐妹相比，受影响的孩子很小。婴儿通常最初对服用人生长激素（hGH）的反应正常，但随后会发展出对该激素的抗体并长成一个非常矮的成年人。

生长激素缺乏症IB也是常染色体隐性遗传，与IA相似。但是，孩子出生时存在一些生长激素（GH），通常孩子会继续对hGH治疗产生反应。

生长激素缺乏症IIB和III与IB相似，但IIB是常染色体显性遗传，而III是X连锁的。

经典的遗传疾病是两种基因相互作用的产物，一种来自父亲，另一种来自母亲。

当只需要单个拷贝的异常基因来引起特定疾病时，就会发生显性遗传疾病。异常基因可以从父母一方继承，也可以是受影响个体中新突变（基因改变）的结果。每次怀孕将异常基因从受影响的父母传给后代的风险是50%。男性和女性的风险相同。

当一个人继承具有相同性状的两个异常基因副本时，就会发生隐性遗传疾病，每个父母都有一个副本。如果一个人接受一种正常基因和一种疾病基因，则该人将是该疾病的携带者，但通常不会出现症状。每次怀孕，两个承运人父母都通过缺陷基因并生下一个孩子的风险为25%。每次怀孕都有一个像父母一样带孩子的孩子的风险是50%。

一个孩子可以从父母双方那里获得正常基因并且对该特定性状在遗传上正常的机会为25%。男性和女性的风险相同。

与无亲属的父母相比，近亲（近亲）的父母携带同一个异常基因的机会更高，这增加了让孩子患有隐性遗传疾病的风险。

X连锁遗传病是由X染色体上的异常基因引起的疾病，主要表现在男性中。X染色体之一上存在缺陷基因的雌性动物是该疾病的携带者。携带者的雌性通常不显示症状，因为雌性有两个X染色体，只有一个带有缺陷基因。雄性有一个从其母亲那里遗传来的X染色体，如果雄性继承了一个包含缺陷基因的X染色体，他就会患上这种疾病。

与X连锁症的女性携带者每次怀孕都有25%的机会拥有像自己一样的携带者女儿，有25%的机会拥有非携带者的女儿，有25%的机会让儿子受到疾病的感染，以及有25%的机会生一个未受影响的儿子。

如果患有X连锁疾病的男性能够繁殖，他会将有缺陷的基因传给所有将成为携带者的女儿。雄性不能将X连锁基因传递给儿子，因为雄性总是将Y染色体而不是X染色体传递给雄性后代。

获得性GHD可能由于多种原因而发生，包括脑外伤（围产期或产后），中枢神经系统感染，下丘脑或垂体肿瘤（垂体腺瘤，颅咽管瘤，Rathke'裂囊肿，神经胶质瘤，生殖器瘤，转移瘤），放射治疗，浸润性疾病（朗格汉斯细胞组织细胞增生症，结节病，结核病），或者，如果没有其他诊断，则认为是特发性的。

受影响人口

由于缺乏标准的诊断标准，患病率和发病率数据差异很大。虽然先天性GHD和大多数特发性GHD病例被认为从出生开始就存在，但诊断通常要延迟到与同龄人相比，患者的身材矮小为止。诊断通常发生在两个年龄段。首先是大约5岁，儿童开始上学。第二个原因是青春期发育骤增与女孩的10-13岁和男孩的12-16岁有关。

GHD的发生率没有明显的种族差异。但是，Genentech现已关闭的大型北美数据库国家合作发展研究（NCGS）显示，接受GH治疗特发性GHD的患者中有85%是白人，有6%是黑人，还有2%是亚洲人。其他身材矮小的患者也有类似的分布。在诊断时，来自其他种族群体的患者往往比白人患者矮一些。

生长激素缺乏症对男性和女性的影响均相同，除了GHD III仅影响男性。但是，由于在大多数社会中对身材矮小的男孩的关注更大，诊断倾向于男性优先于女性。NCGS中73%的特发性GHD患者为男性。另外，由于器质性原因如肿瘤和放射引起的GHD患者中，不应存在性别偏见，仍然是62%的男性。

相关疾病

以下疾病的症状可能与生长激素缺乏症的症状相似。比较可能有助于鉴别诊断：

小于胎龄（SGA）通常描述任何出生体重和/或身长小于3%的婴儿（根据早产情况进行调整）。患有SGA的孩子比同龄人更矮更瘦。这些孩子的典型特征包括出生体重低，出生时间短，头两年的追赶生长不足，身高体重比持续降低，肌肉量不足和/或肌肉张力差。FDA已批准生长激素疗法作为SGA出生但两岁前仍未达到追赶性生长的儿童的长期治疗方法。

矮小身材同源异型框的含基因（*SHOX*）缺乏症是指在的一个副本导致的突变身材矮小*SHOX*基因，并与Turner综合征，某些情况下相关Leri-Weil综合征和dyschondrosteosis。特纳综合征仅在女性中发现，而Leri-Weil综合征和软骨异常则在男性和女性中发现。生长激素疗法已获得FDA批准用于SHOX缺乏症。

特发性矮小身高（ISS）的定义为身高明显低于正常人群的身高（-2.25 SD，短于相同年龄和性别的人口的1.2%），成人身高的预测值较差（通常定义为小于计算的父母中间高度，或者作为粗略的指导，男性小于5'4"，女性小于4'11"，并且没有可检测到的矮小身材原因。生长激素疗法已获得FDA批准以治疗ISS。

特纳综合征是一种染色体疾病，影响2500位女性中的1位，其特征是身材矮小，青春期缺乏性发育。其他物理特征可能包括脖子上的织带，心脏缺陷，肾脏异常和各种其他异常。在受影响的女性中，自身免疫性疾病（例如桥本氏甲状腺功能减退症和腹腔综合征）的发病率也有所增加。由于完全缺乏一个X染色体的经典特纳仅占总数的60%，因此特纳综合征的女孩受其任何表现形式影响的程度似乎存在很大差异。其他40%的人有多种遗传异常，包括X（或Y）长臂

或短臂的片段缺失以及不同细胞群体的镶嵌性。（有关此疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“Turner”作为搜索词。）

Noonan综合征是一种遗传性疾病，通常在出生时（先天性）就很明显，据认为会影响约1,000人至2,500人中的一人。该疾病的特征是广泛的症状和身体特征，其范围和严重性差异很大。在许多受影响的个体中，相关的异常包括明显的面部外观。脖子宽或蹼状；后发际线低；典型的胸部畸形和身材矮小。头部和面部（颅面）区域的特征异常可能包括睁大眼睛（眼部玻璃体肥大）；可能覆盖眼睛内角的皮肤褶皱（上睑褶皱）；上眼睑下垂（下垂）；小颌（micrognathia）；鼻根凹陷；鼻子短，底宽；和低位，向后旋转的耳朵（耳钉）。通常还会出现明显的骨骼畸形，例如胸骨（胸骨）异常，脊柱弯曲（后凸和/或脊柱侧弯）以及肘部（肘外翻）向外偏斜。许多患有Noonan综合征的婴儿也有心脏（心脏）缺陷，例如从心脏右下腔室到肺部的正常血液流动受阻（肺动脉瓣狭窄）。其他异常可能包括某些血管和淋巴管的畸形，血液凝结和血小板缺乏，轻度智力残疾，受影响男性一岁前睾丸未能进入阴囊（隐睾）和/或其他症状和发现。Noonan综合征是一种常染色体显性遗传疾病，可能由许多基因的异常（突变）引起，其中四个基因是PTPN11，KRAS，SOS1和RAF1。（有关此疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“Noonan”作为搜索词。）

普拉德-威利综合症（PWS）是一种遗传性疾病，其特征是肌张力低，身材矮小，性发育不完全和长期饥饿感，再加上新陈代谢所消耗的卡路里比正常人少，会导致饮食和生活过度威胁肥胖。食物的强制性使得必须进行持续的监督和限制食物。智商平均为70，但即使智商正常的孩子也几乎都有学习问题。社会和运动缺陷也存在。婴儿通常在出生时体重较轻，难以妊娠，肌张力低下（肌肉无力），难以吮吸，这可能导致诊断出迟缓生长。第二阶段（“过得很好”）通常在两岁到五岁之间发作，但可以晚些。该饮食过量（极度不满意驱动消费的食品）持续整个生命周期。患有PWS的年龄较小的孩子性格温柔爱心，但此阶段的特征还在于食欲增加，体重控制问题和运动发育延迟。随着孩子的成长，会有更多的行为问题和医疗问题。（有关此疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“Prader-Willi”作为搜索词。）

原发性生长激素不敏感症（GHI），也称为Laron综合征，是一组极为罕见的遗传性疾病，其中机体无法使用其产生的生长激素。GHI可能是由生长激素受体基因的突变或与生长激素结合的细胞内信号通路中涉及的信号基因的突变引起的，从而阻止了胰岛素样生长因子（IGF-1）的产生，胰岛素样生长因子（IGF-1）是负责激素用于生长激素的生长作用。在青春期之前接受IGF-1治疗的GHI儿童，其生长得以改善，但与接受生长激素治疗的生长激素缺乏症儿童不同，他们无法恢复正常的生长。

GHI的特征是正常或高水平的循环生长激素，延迟的骨龄和青春期发作，额头突出，低血糖和成年肥胖。除了极为罕见的GHI形式（其中IGF-1的基因有缺陷）外，大脑发育正常，但有些人可能患有轻度智力障碍。（有关此疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择“主要生长激素不敏感”作为搜索词。）

诊断

测试对于确定发育迟缓的孩子是否确实患有生长激素缺乏症非常重要。可以使用各种试剂，包括胰岛素，精氨酸，可乐定和L-多巴。这些测试旨在刺激垂体分泌GH，从而允许在定时间隔内对血液样本进行GH水平测试。

医师通常会测试其他激素缺乏症，这可能是身材矮小的根本原因。测量了FreeT4，TSH，皮质醇，腹腔抗体等，以排除造成矮小身材的潜在有机原因。

IGF-1是一种主要由肝脏产生的蛋白质，但响应GH刺激而存在于所有组织中，可以进行测量以筛选GHD，然后再滴定GH治疗。

患有严重GHD的儿童在完成生长后应重新测试，看他们是否符合成人GH治疗的要求。

标准疗法

治疗

当诊断为GHD时，可以开始治疗。一旦发现患有GHD的儿童，就应该开始使用重组人类生长激素，以使其具有最佳的生长潜力。在青春期期间，剂量逐渐增加至最高剂量，并在骨骼成熟完成时或接近骨骼成熟时停药，此时患者可能需要重新测试以查看成人是否需要GH。

FDA已经批准使用的生长激素（NUTROPIN [Genentech公司] Humatrope [Lilly]药物，GENOTROPIN [辉瑞]，最善[EMD Serono公司]，Norditropin [诺和诺德公司]，TEV-调理素[Teva公司]和Omnitrope [山德士]为治疗生长激素缺乏症。

研究疗法

有关当前临床试验的信息已发布在Internet上，网址为www.clinicaltrials.gov。所有接受美国政府资助的研究，以及一些由私营企业支持的研究，都发布在此政府网站上。

有关在马里兰州贝塞斯达市NIH临床中心进行的临床试验的信息，请与NIH患者招募办公室联系：免费

电话：（800）411-1222

TTY：（866）411-1010

电子邮件：prpl@cc.nih.gov

有关由私人来源赞助的临床试验的信息，请联系：

www.centerwatch.com

有关在欧洲进行的临床试验的信息，请联系：[https :](https://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[//www.clinicaltrialsregister.eu/](https://www.clinicaltrialsregister.eu/)

有关生长激素缺乏症的其他信息，请联系：

Richard A. Levy, 医学博士Rush大学医学中心

儿科内分泌科

主任

1725 W. Harrison St.

Suite 328

Chicago, IL

60612电话：312-942-8989

传真312-942-2359

电子邮件：rlevyendo@aol.com

