

让罕见病“不罕见”

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002980

RASopathies在矮小症中的研究进展

李孟婷¹, 沈亦平²

(1. 广州医科大学附属第三医院妇产科、广东省产科重大疾病重点实验室, 广州 510150;

2. 美国波士顿儿童医院遗传及基因组部, 波士顿 02115)

【摘要】RASopathies 是一组由于 Ras/丝裂原激活蛋白激酶(Ras/mitogen activated protein kinase, MAPK)通路中的组分或调节因子的编码基因发生突变引起的一系列疾病。Ras/MAPK 通路在调控细胞发育过程中发挥重要作用, 因此 RASopathies 涉及疾病众多, 且临床表现相互重叠, 诊断难度大。其中, 矮小症是 RASopathies 最常见的临床表现之一, 但导致矮小症的机制有待进一步探索, 且生长激素治疗 RASopathies 的效果差异较大。本文就 RASopathies 及其在矮小症中的研究进展作一综述。

【关键词】Ras/MAPK; RASopathies; 矮小症; 生长激素

【中图分类号】R72

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-12-20

Advances of RASopathies in short stature

Li Mengting¹, Shen Yiping²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Key Laboratory for Major Obstetric Diseases of Guangdong Province, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; 2. Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School)

【Abstract】RASopathies are a group of disorders characterized by mutations in genes that encode components of the Ras/mitogen activated protein kinase (MAPK) pathway. Ras/MAPK pathway plays a critical role in cell differentiation, proliferation and survival. Therefore, RASopathies have overlapping phenotypic features which may lead to difficult diagnosis. As a common phenotype, short stature affects most RASopathies patients. Due to complex possible mechanisms for short stature, growth hormone (GH) therapy efficacy remains to be elucidated and further research. In this review, we summarize short stature that associated with RASopathies and highlight the GH therapy in reported affected individuals with RASopathies.

【Key words】Ras/MAPK; RASopathies; short stature; growth hormone

Ras/丝裂原激活蛋白激酶(Ras/mitogen activated protein kinase, Ras/MAPK)是参与调控细胞生长周期、分化、凋亡等过程的重要信号通路, RAS 信号通路相关综合征(RASopathies)是该信号通路中不同编码基因突变所导致疾病的统称^[1]。文献报道 RASopathies 在新生儿中的总发病率约为 1/1 000^[2], 虽然导致 RASopathies 的基因众多, 但这类疾病临床表现相互重叠, 主要包括颅颌面畸形、生长发育异常、心血管系统异常、肌肉骨骼系统异常、皮肤病变、认知障碍和肿瘤倾向等。由于 Ras/MAPK 通路广泛参与细胞的生长发育过程, 因此矮小症也是 RASopathies 中常见的临床表现之一。矮小症是指个体身高低于同年龄、同性别、同种族正常人群平

均身高 2 个标准差或小于第 3 个百分位^[3]。导致矮小症的病因复杂而众多, 包括生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)、特发性矮小(idiopathic short stature, ISS)、家族性矮小(familial short stature, FSS)等。测序技术的发展, 为涉及细胞内信号通路中关键基因的突变导致严重身材矮小的患者提供了更加精确的诊断^[4]。本文就 RASopathies 及在矮小症中的研究进展作一综述。

1 Ras/MAPK 信号通路

丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号转导途径是细胞中重要的信号通路, 细胞外的刺激信号通过激活 MAPK 通路向细胞核内传递。目前已知的 MAPK 通路主要有 4 类, 其中上游信号为 Ras/Raf 蛋白的称 Ras/MAPK 通路, 该通路通过逐级激活 RAS-RAF-MEK-ERK

作者介绍: 李孟婷, Email: limengting632@163.com,

研究方向: 遗传罕见病基因诊断。

通信作者: 沈亦平, Email: shen.shenyiping@gmail.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1259.002.html>

(2022-04-01)

蛋白分子进行信号传递,在发育过程中起至关重要的作用(图1)。细胞外的分子信号(如生长因子、细胞因子、激素等)激活受体酪氨酸蛋白激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)后,募集生长因子受体结合蛋白2(protein growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)、CBL、SOS 和 SHP2 等,共同参与RAS蛋白在非活性GDP结合形式和有活性GTP结合形式之间转化。HRAS、NRAS 和 KRAS 属于同一蛋白家族GTPase,三者相互间具有约85%的氨基酸同源序列。另一个具有GTPase功能的蛋白RIT1,与RAS蛋白的同源性约为50%。RasGAP是GTPase调节蛋白,可以结合RAS蛋白并刺激GTPase活性,从而将活性GTP结合的RAS蛋白转变为非活性GDP结合形式。Ras/MAPK 通路主要的RasGAP为神经纤维蛋白(neurofibromin)。分子信号继续向下游传递导致Raf/BRAF和(或)CRAF激活,最终将信号传递给MEK1/2和ERK1/2^[1,5](图1)。

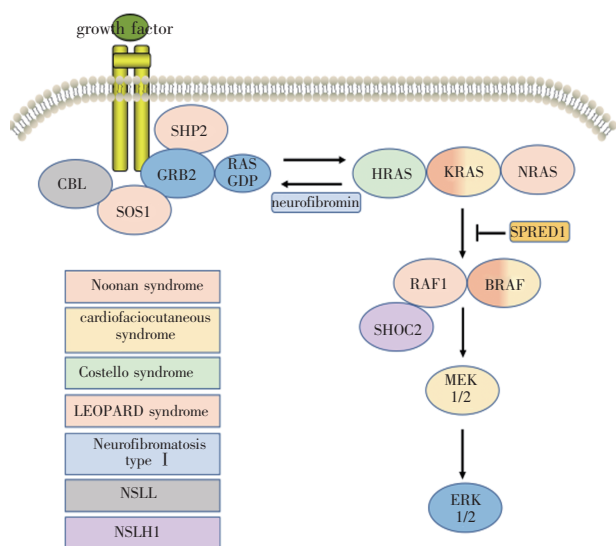


图1 Ras/MAPK 信号通路示意图

2 与矮小症相关的 RASopathies

2.1 导致矮小症的 RASopathies 及其致病基因

RASopathies 是一类由 Ras/MAPK 通路中编码基因突变导致的发育障碍疾病的统称,由于 Ras/MAPK 通路涉及共同分子机制,因此 RASopathies 常具有许多重叠的临床表型,如颅面畸形、心脏畸形、皮肤及肌肉骨骼异常、神经认知障碍及癌症风险增加等。此外,矮小症是 RASopathies 最常见的临床特征之一,包括①Noonan 综合征(Noonan syndrome, NS),主要的致病基因为 *PTPN11* (OMIM 176876)、*SOS1* (OMIM 182530)、*RAF1* (OMIM 164760)、*RIT1* (OMIM 609591)、*KRAS* (OMIM 190070)、*NRAS* (OMIM 164790)、*BRAF* (OMIM 164757)、*LZTR1* (OMIM 600574);②心面皮肤综合征(cardiofaciocutaneous syndrome, CFCS),主要的致病基因为 *BRAF* (OMIM

164757)、*MAP2K1* (OMIM 176872)、*MAP2K2* (OMIM 601263)、*KRAS* (OMIM 190070);③神经纤维瘤病 I 型(neurofibromatosis type I, NF1),致病基因为 *NFI* (OMIM 613113);④Costello 综合征(Costello syndrome, CS),致病基因为 *HRAS* (OMIM 190020);⑤LEOPARD 综合征(LEOPARD syndrome),主要致病基因为 *PTPN11* (OMIM 176876)、*RAF1* (OMIM 164760)、*BRAF* (OMIM 164757);⑥类 Noonan 综合征伴或不伴幼年型粒(髓)单核细胞性白血病(Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia, NSLL),致病基因为 *CBL* (OMIM 165360);⑦类 Noonan 综合征伴松散毛发(Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 1, NSLH1),致病基因为 *SHOC2* (OMIM 165360)(表1)。

随着二代测序技术的发展,除经典的 RASopathies 致病基因外,研究人员还发现了与 RASopathies 相关的新基因。例如 *RRAS* 基因,该基因位于染色体 19q13.33,蛋白产物与 Ras 蛋白有 50%~60%的同源性。Flex E 等^[6]分别在 4 例 NS 患者或非综合征少年粒单核细胞白血病(non-syndromic juvenile myelomonocytic leukaemia)患者中发现了 *RRAS* 基因的罕见突变,并通过实验提示 *RRAS* 基因突变可能影响 Ras/MAPK 信号通路中 MEK、ERK 等分子的功能。Chen PC 等^[7]报道了 3 例 NS 患者中的 *RASA2* 基因突变,并推测该基因可能通过功能丧失机制导致 NS 发生。其他报道的新基因还包括 *A2ML1*、*SOS2* 等,主要导致的疾病类型为 NS^[8]。

2.2 RASopathies 导致矮小症的机制

RASopathies 导致矮小症的分子机制较为复杂和广泛,包括 GH 不敏感(GH insensitivity, GHI)、生长激素(growth hormone, GH)缺乏、神经内分泌功能障碍、青春期延迟、喂养不良和骨骼异常等^[9]。RASopathies 患者在出生后通常出现严重的喂养问题,这可能是导致患儿早期身高快速下降的原因。其次是 Ras/MAPK 信号通路的基因突变导致 GH/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)轴的异常^[10]。此外 GH 不敏感(GH insensitivity, GHI)或 GH 抵抗也被认为是导致矮小的主要原因之一^[11]。目前 GHI 的报道多集中在 NS 患者,尤其是由 *PTPN11* 基因突变导致的 NS 患者,研究发现 IGF-1 和 IGFBP-3 水平与非 *PTPN11* 基因突变的 NS 患者相比明显降低,且 GH 治疗的反应性也相对较差,提示 *PTPN11* 基因的突变可能是导致 GHI 的原因^[12]。但也有研究认为由 *PTPN11* 基因突变导致的 NS 患者在接受 GH 治疗后身高及血清 IGF-1 水平改善与其他基因突变导致的 NS 患者相比无统计学差异^[13]。目前 GHI 在其他类型的 RASopathies 报道相对较少。Capalbo D 等^[14]报道了 1 例由 *SHOC2* 基因突变导致的 GHI 患者,其身材矮小、IGF-1 水平极低、生长激素激发试验无明显异常,该患者在接受 GH 治疗后未出现身高明显增长,停止使用 GH 后却出现生长停止,随后重新使用 GH 治疗维持生长。由于导致矮小症的机制复杂且有的研究结论之间尚存在一定差异,因此 RASopathies 导致生长障碍的病理生理机制还有待进一步深入研究和探索。

3 RASopathies 导致矮小症的特点及生长激素治疗的研究进展

3.1 NS

NS 是 RASopathies 最常见的疾病类型,也是 RASopathies 中导致矮小症最多的疾病。NS 临床表现较为复杂,典型的特征有特殊面容(耳位低、短鼻、鼻根宽、眼距宽、内眦褶皱、上睑下垂等)、身材矮小、先天性心脏缺陷、不同程度的发育迟缓、宽颈或蹼状颈、胸部畸形、男性隐睾症等(图 2)^[5]。NS 为常染色体显性遗传,约 50% 的 NS 由 *PTPN11* 基因突变导致,其余常见的致病基因还包括 *SOS1*、*RAF1*、*RIT1*、*KRAS*、*NRAS* 等(表 1)。

NS 的患儿出生身高通常无明显异常,但从出生后第一年就开始表现为明显的生长发育落后,青春期时的生长加速也低于正常水平,并伴有骨龄落后和骨骺闭合延迟,最终的成人身高一般接近正常的下限^[6]。

GH 替代治疗是矮小症患者的常用治疗手段,RASopathies 与 GH 治疗的研究也主要集中在 NS 患者。目前,研究结果普遍认可 NS 患者接受 GH 治疗的有效性和安全性,GH 治疗可以提高 NS 患者的生长速度,无论是青春期前或青春期接受治疗均可以使患者身高得到改善。Rohrer TR 等^[7]报道了 1 项多中心的 NS 队列研究对 GH 治疗的长期有效性结果,该研究共纳入 412 例 NS 患者,其中 84 例患者接受 GH 治疗并随访 4 年以上。研究结果表明,接受 GH 治疗的 NS 患者身高在治疗前 3 年明显增加,从第 5~6 年开始趋于平缓。最终有 24 例患者随访至成年身高,男性平均身高为 165.6 cm,女性平均身高为 154.9 cm,约 71% (17/24) 的患者身高达到正常范围(身高 $\geq -2SD$)。同时患者在 GH 治疗过程中,除使用

GH 的不良反应外,未出现肥厚型心肌病或其他心脏疾病的发生^[7]。另 1 项研究回顾了 1990 年至 2014 年发表的关于 NS 患者使用 GH 治疗的 15 篇研究结果,NS 患者在接受 GH 治疗的早期普遍表现为生长速度加快、身高增加,但长期的治疗效果可能随着时间的推移而减弱,且这种下降趋势在多个随访研究中均可以看到^[8]。虽然多个研究的随访中,GH 治疗后 NS 患者的心脏功能及多项代谢指标均在正常范围^[8],但考虑到 NS 患者的心脏肥大可能是进行性发展的过程。因此,在生长激素治疗期间,应仔细监测潜在心脏相关疾病的进展。目前,国内关于 NS 治疗的专家共识也推荐将重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)用于 NS 患者的身材矮小的治疗,同时也推荐在治疗过程中监测肥厚型心肌病和肿瘤的发生^[9]。

3.2 CFCS

CFCS 为常染色体显性遗传,主要涉及心脏、面部和外胚层结构的异常。①心脏:肺动脉瓣狭窄、心脏瓣膜发育不良、室间隔缺损、肥厚性心肌病、心律失常。②颅面:类似 NS,例如大头畸形、双颞狭窄、短鼻、低耳位等(图 2)。③外胚层:皮肤干燥、角化过度、鱼鳞病、色素痣、血管瘤,头发稀疏、卷曲。④其他:喂养困难、生长发育迟缓、内分泌异常、认知发育迟缓等^[20]。Ras/MAPK 中导致 CFCS 最常见的致病基因为 *BRAF* (75%),其他致病基因还包括 *MAP2K1*、*MAP2K2* 和 *KRAS*。

由于胃食管反流、吮吸/吞咽功能障碍等导致婴儿期喂养困难,CFCS 患者通常在出生后就表现为生长迟缓,有的患者甚至在儿童后期和青春期仍然需要鼻胃管等辅助喂养。此外,CFCS 患者可能合并生长激素缺乏或者生长激素抵抗,因此约 2/3 的患者表现为身材矮小^[20]。

目前,有观点认为在合并 CHD 的 CFCS 患者中可尝试使用 GH 治疗^[20]。Çelik N 等^[21]报道了 1 例 CFCS 合并 CHD 的患

表 1 Ras/MAPK 信号通路及相关基因

基因名	蛋白名	蛋白功能	染色体定位	遗传方式	相关疾病
<i>BRAF</i>	BRAF	Kinase	7q34	AD	NS/NSML/CFCS
<i>CBL</i>	CBL	Ubiquitin Ligase	11q23.3	AD	NSLL
<i>HRAS</i>	HRAS	GTPases	11p15.5	AD	CS
<i>KRAS</i>	KRAS	GTPase	12p12.1	AD	NS/CFCS
<i>LZTR1</i>	LZTR1	Adaptor protein	22q11.21	AD/AR	NS
<i>MAP2K1</i>	MEK1	Kinase	15q22.31	AD	CFCS
<i>MAP2K2</i>	MEK2	Kinase	19p13.3	AD	CFCS
<i>NF1</i>	Neurofibromin	RasGAP	17q11.2	AD	Neurofibromatosis type I
<i>NRAS</i>	NRAS	GTPase	1p13.2	AD	NS
<i>PTPN11</i>	SHP2	Phosphatase	12q24.13	AD	NS/ NSML
<i>RAF1</i>	CRAF	Kinase	3p25.2	AD	NS/ NSML
<i>RIT1</i>	RIT1	GTPase	1q22	AD	NS
<i>SHOC2</i>	SHOC2	Scaffolding	10q25.2	AD	NSLH1
<i>SOS1</i>	SOS1	RasGEF	2p22.1	AD	NS

注:AD,常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传

者,在接受剂量为 $25 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的 GH 治疗后第一年,生长速度从治疗前每年 3.8 cm 增加至治疗后每年 6 cm 。但目前关于生长激素在 CFCS 患者中使用的效果和安全性尚缺少大规模、前瞻性的研究随访结论。

3.3 NF1

NF1 是由 *NF1* 基因突变导致的常染色体显性遗传病,以多发的牛奶咖啡斑和皮肤神经纤维瘤为典型临床特征(图2),

其次还包括虹膜 Lisch 结节、视神经通路胶质瘤、骨发育不良、轻度神经认知迟缓等^[23]。

大部分 NF1 患者在青春期前的身高与正常对照组相比无显著差异^[23],但随后可能因合并中枢神经系统肿瘤所造成性早熟、骨骺早闭、脊柱侧弯等骨骼畸形以及 CHD 等,最终导致 13%~33% 的患者身材矮小^[24]。

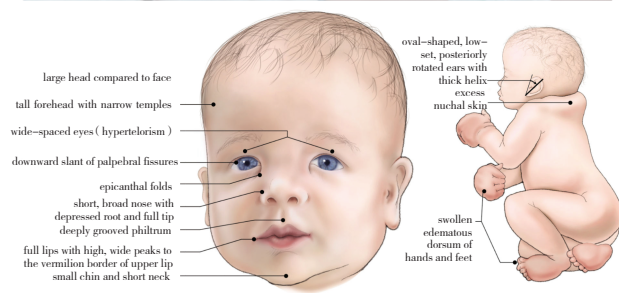
由于 NF1 患者具有发生恶性肿瘤的潜在风险及脊柱侧



A. 1 例 Noonan 综合征患者临床特征及示意图



B. 2 例 Costello 综合征患者在不同年龄段面部特征



C. 神经纤维瘤病 I 型患者皮肤牛奶咖啡斑和神经纤维瘤^[23]



D. 1 例 Costello 综合征患者不同年龄段面部特征



E. LEOPARD 综合征皮肤特征

图 2 常见 RASopathies 患者的临床表型

弯等骨骼异常,对于 GH 替代治疗目前尚存在争议。曾有研究对 102 例合并 GHD 的 NF1 患者进行 GH 替代治疗,结果提示患者接受 GH 治疗后生长速度加快,平均生长速度为每年 5.7 cm,治疗 3 年后患者平均身高从-2.4SD 增至-1.9SD,且恶性肿瘤发生风险与未接受 GH 替代治疗的 NF1 患者相比无明显差异^[25]。但研究在 GH 治疗开始之前,并未对所有患者进行 MRI 等检查,因此,难以明确恶性肿瘤出现的时间及其与 GH 治疗的关系。而 Tornese G 等^[26]报道了 1 例患有右侧小脑非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤(atypical teratoid/rhabdoid tumor,AT/RT)的 NF1 患者,在经历手术和放/化疗治疗后临床症状缓解,考虑其合并 CHD 及 IGF-1 降低尝试使用 GH 治疗[30 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],但患者在 GH 治疗后 10 周出现肿瘤复发,最终在首次复发病状出现 6 个月后死亡。因此对于 NF1 患者,GH 替代治疗应更加谨慎。

3.4 CS

CS 是由 *HRAS* 基因突变导致的常染色体显性遗传病,临床症状差异较大。典型的症状为产后严重的喂养困难导致生长发育迟缓、身材矮小,面容粗糙(图 2)、头发稀疏卷曲、皮肤松弛、肌张力低下、骨关节松弛、心脏缺陷(肥厚性梗阻型心肌病、肺动脉瓣狭窄、心律不齐)、大头畸形、智力障碍、癌症倾向等^[27]。约 89% 的 CS 患者在出生时体质量偏大,但随后因发育迟缓和严重的喂养困难出现快速的体质量下降,约 95% 的患者合并身材矮小,成年期平均身高 135~150 cm^[28]。

CS 患者使用 GH 治疗多以个案报道为主,但关于 GH 治疗效果及安全性在不同研究报道中存在差异。Cetin SK 等^[29]报道伴有 GH 缺乏的 Costello 综合征患者对生长激素治疗的反应较好,且随访期间没有发生肿瘤和心脏异常,而部分 GH 缺乏并伴有内分泌异常(如低血糖和皮质醇缺乏)的患者治疗效果不佳。也有文献报道 CS 患者在 GH 治疗期间出现心脏肥大和罹患肿瘤^[30]。

3.5 LEOPARD 综合征

LEOPARD 综合征是一种累及全身多系统的常染色体显性遗传病,其颅面特征类似 NS,同时伴有多斑(分散的扁平黑褐色斑疹,主要出现在面部、颈部和躯干上部,一般 4~5 岁逐渐出现)(图 2)、心电图异常、肺动脉瓣狭窄、生殖器官异常、生长迟缓和感音神经性听力障碍等^[31]。约 90% 的 LEOPARD 综合征由 *PTPN11* 基因突变导致,其次为 *RAF1* 和 *BRAF* 基因,近年还有个别报道 *MAP2K1* 基因突变可导致 LEOPARD 综合征^[32]。因发病机制和临床症状与 NS 重叠,LEOPARD 综合征又称多发雀斑样痣型努南综合征(N Noonan syndrome with multiple lentigines,NSML)。

LEOPARD 综合征患者出生时,体质量一般正常甚至高于普通新生儿。但出生后,生长迟缓导致身高体质量逐渐低于同龄人。其次,约 50% 的患儿出现喂养困难,并最终导致患儿出现身材矮小。目前尚少见 LEOPARD 综合征与 GH 治疗相关的文献报道。

3.6 类 Noonan 综合征

NSLL 和 NSLH1 分别由 *CBL* 和 *SHOC2* 基因突变导致,临床特征与 NS 类似。NSLL 患者在青少年时期罹患单核细胞白血病风险增加^[33],NSLH1 患者常合并外胚层组织异常,最典型的是毛发稀疏、易脱落,且生长缓慢,其他特征还有皮肤湿疹或鱼鳞病、皮肤瘙痒等^[34]。

与 NS 类似,NSLL 和 NSLH1 患者常因喂养困难、发育迟缓等原因出现身材矮小。NSLH1 患者通常还合并 GHD^[35]。Takasawa K 等^[36]报道了 1 例 NSLH1 患儿,在 4 岁时接受 25 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的 GH 剂量治疗之后生长速度加快。且 GH 治疗 2 年后,粗大运动技能提高、肌肉张力增强,提示早期 GH 治疗还可改善 NSLH1 患儿的运动发育。Mazzanti L 等^[37]报道了 7 例 NSLH1 患者,其 IGF-1 水平均低于正常对照并伴有 GHD。接受 GH 治疗后,患者的 IGF-1 水平和生长速度均有所提高。其中 3 例患者已随访至最终身高(final height, FH),虽然身高与父母相比仍较矮小,但 GH 治疗使其 FH 仍有所改善。

综上所述,RASopathies 临床表现复杂重叠,涉及疾病和基因众多,其中矮小症是 RASopathies 最常见的临床症状之一。对于身材矮小合并颅面畸形、心脏畸形、皮肤及肌肉骨骼异常等,可通过 Sanger 测序或二代测序的方法进行基因诊断。对于在进行基因测序后未发现致病基因的突变患者,可能涉及未知的基因或基因非编码区变异,有待深入研究和探索。RASopathies 对 GH 治疗的反应效果存在一定差异,可能与治疗开始的年龄、患者本身 GH 分泌状态、GH 抵抗情况和遗传因素等密切相关。治疗期间心脏问题和恶性肿瘤发展的风险仍有待更多长期随访的评估。而关于 RASopathies 中使用 GH 治疗的有效性和安全性,特别是不同类型的基因变异导致的 RASopathies,有待进一步多中心合作的前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Rauen KA. The RASopathies[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2013, 14: 355-369.
- [2] Wright EM, Kerr B. RAS-MAPK pathway disorders: important causes of congenital heart disease, feeding difficulties, developmental delay and short stature[J]. Arch Dis Child, 2010, 95(9): 724-730.
- [3] Grunauer M, Jorge AAL. Genetic short stature[J]. Growth Horm IGF Res, 2018, 38: 29-33.
- [4] Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(1): 1-14.
- [5] Tidyman WE, Rauen KA. Pathogenetics of the RASopathies[J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(R2): R123-R132.
- [6] Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, et al. Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(16): 4315-4327.

- [7] Chen PC, Yin JN, Yu HW, et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(31):11473–11478.
- [8] Aoki Y, Niihori T, Inoue S, et al. Recent advances in RASopathies[J]. *J Hum Genet*, 2016, 61(1):33–39.
- [9] Aftab S, Dattani MT. Pathogenesis of growth failure in rasopathies[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2019, 16(S2):S447–S458.
- [10] Tajan M, Pernin-Grandjean J, Beton N, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants impair ERK-dependent chondrocyte differentiation during endochondral bone growth[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(13):2276–2289.
- [11] Malaquias AC, Jorge AAL. Activation of the MAPK pathway(RASopathies) and partial growth hormone insensitivity[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 519:111040.
- [12] Binder G, Neuer K, Ranke MB, et al. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9):5377–5381.
- [13] Choi JH, Lee BH, Jung CW, et al. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation[J]. *Horm Res Paediatr*, 2012, 77(6):388–393.
- [14] Capalbo D, Melis D, de Martino L, et al. Noonan-like syndrome with loose anagen hair associated with growth hormone insensitivity and atypical neurological manifestations[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(4):856–860.
- [15] Turner AM. Noonan syndrome[J]. *J Paediatr Child Heal*, 2014, 50(10):E14–E20.
- [16] Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome[J]. *Am Fam Physician*, 2014, 89(1):37–43.
- [17] Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, et al. Long-term effectiveness and safety of childhood growth hormone treatment in Noonan syndrome[J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93(6):380–395.
- [18] Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(3):157–166.
- [19] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. Noonan 综合征的临床实践指南[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(3):324–328.
- Writing Group For Practice Guidelines For Diagnosis And Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch of Chinese Medical Association. Clinical practice guidelines for Noonan syndrome[J]. *Chin J Med Genet*, 2020, 37(3):324–328
- [20] Pierpont MEM, Magoulas PL, Adi S, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(4):e1149–e1162.
- [21] Çelik N, Cinaz P, Bideci A, et al. Cardio-facio-cutaneous syndrome with precocious puberty, growth hormone deficiency and hyperprolactinemia[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014, 6(1):55–58.
- [22] Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(6):1035–1054.
- [23] Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(5):e20190660.
- [24] Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(4):232–241.
- [25] Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, et al. Growth hormone replacement and the risk of malignancy in children with neurofibromatosis[J]. *J Pediatr*, 1998, 133(2):201–205.
- [26] Tornese G, Faleschini E, Matarazzo L, et al. Relapse and metastasis of atypical teratoid/rhabdoid tumor in a boy with neurofibromatosis type 1 treated with recombinant human growth hormone[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(2):126–129.
- [27] Gripp KW, Morse LA, Axelrad M, et al. Costello syndrome: clinical phenotype, genotype, and management guidelines[J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179(9):1725–1744.
- [28] Hennekam RCM. Costello syndrome: an overview[J]. *Am J Med Genet Part C Seminars Med Genet*, 2003, 117c(1):42–48.
- [29] Cetin SK, Siklar Z, Ozsu E, et al. Recombinant GH treatment in a case of Costello syndrome with a 5-year follow-up[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020, 29(4):195–199.
- [30] Kobayashi D, Cook AL, Williams DA. Progressively worsening hypertrophic cardiomyopathy in a child with newly diagnosed Costello syndrome while receiving growth hormone therapy[J]. *Cardiol Young*, 2010, 20(4):459–461.
- [31] Galazka P, Jain R, Muthukumar L, et al. Familial LEOPARD syndrome with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 135:168–173.
- [32] Nishi E, Mizuno S, Nanjo Y, et al. A novel heterozygous MAP2K1 mutation in a patient with Noonan syndrome with multiple lentiginos[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(2):407–411.
- [33] Hyakuna N, Muramatsu H, Higa T, et al. Germline mutation of CBL is associated with moyamoya disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome-like disorder[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(3):542–544.
- [34] Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, et al. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies[J]. *J Hum Genet*, 2010, 55(12):801–809.
- [35] Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, et al. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(9):1022–1026.
- [36] Takasawa K, Takishima S, Morioka C, et al. Improved growth velocity of a patient with Noonan-like syndrome with loose anagen hair (NS/LAH) without growth hormone deficiency by low-dose growth hormone therapy[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(10):2425–2429.
- [37] Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, et al. GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome)[J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(11):2756–2761.

(责任编辑:唐秋姗)