

克莱夫斯特拉综合征

Kleefstra Syndrome (KLEFS1)

患者家长指导手册

中国克莱夫斯特拉综合征患者社群 · 2026 年 8 月

参考资料来源

- Bouman A et al. 国际临床循证指南·克莱夫斯特拉综合征 (PMID: 41578867)
- IDefine Foundation 官方资源 (www.idefine.org)
- 中国 KS 社群患者登记问卷数据 (n=53, 2026 年)
- OMIM #610253

⚠ 免责声明

本手册为教育目的编写，内容来源于国际权威指南与文献，经编者整理本土化。
本手册不构成医疗建议，不能替代专业医生的诊断与治疗。如有医疗决策需求，请务必咨询主治医师。

目錄

第一章：認識克萊夫斯特拉綜合征	4
1.1 疾病簡介	4
1.2 遺傳學基礎	4
1.3 基因型與表型的關聯	5
第二章：如何獲得診斷	6
2.1 什麼情況下應該考慮 KS?	6
2.2 推薦的診斷檢測	6
第三章：主要症狀與醫學管理	7
3.1 神經發育與認知	7
3.2 行為與心理健康	7
3.3 功能倒退（青春期中/成年期重點警惕）	7
3.4 神經系統與癲癇	8
3.5 睡眠問題	9
3.6 聽力	9
3.7 視力	9
3.8 語言、言語與溝通	9
3.9 心臟	10
3.10 生長與代謝	11
3.11 便秘	11
3.12 喂养與營養	11
第四章：康復、教育與日常支持	12
4.1 早期干預的重要性	12
4.2 推薦的康復項目	12
4.3 學校教育	12
4.4 感覺敏感與日常安排	12
第五章：青春期中與成年期	13
5.1 青春期的變化	13
5.2 從兒科到成人醫療的過渡	13
5.3 成年期監測重點	13
第六章：照顧好自己——家長的身心健康	14
6.1 情緒歷程	14
6.2 獲取支持	14
6.3 關注兄弟姐妹	14

第七章：随访监测清单	15
7.1 确诊时需完成.....	15
7.2 定期随访频率.....	15
7.3 出现以下情况请尽快就诊.....	15
第八章：资源与支持	16
8.1 国际资源.....	16
8.2 中国社群.....	16
8.3 国内医疗机构（参考）	16
附录：常见问题（FAQ）	17

第一章：認識克萊夫斯特拉綜合征

1.1 疾病簡介

克萊夫斯特拉綜合征（Kleefstra syndrome，以下簡稱 KS，OMIM #610253）是一種罕見的单基因神經發育障礙，由 *EHMT1* 基因功能喪失導致。全球患病率約為 1/36,000，男女比例相近。該疾病以荷蘭遺傳學家 Tjitske Kleefstra 教授命名，她於 2006 年首次確認了 *EHMT1* 基因缺失與該綜合征的關聯。

1.2 遺傳學基礎

EHMT1 基因是什麼？

EHMT1（Euchromatic Histone Methyltransferase 1）位於 9 號染色體長臂 34.3 區（9q34.3）。這個基因負責編碼一種“表觀遺傳”酶，作用是給 DNA 的包裝蛋白（組蛋白）打上化學標記（組蛋白 H3 第 9 號賴氨酸的甲基化），調控其他基因的開關狀態。*EHMT1* 受損後，大腦和多個器官的正常發育過程受到影響，導致 KS 的各種症狀。

兩種主要致病類型

類型	特征
染色體微缺失（約 55%）	9q34.3 區段缺失，通常包括 <i>EHMT1</i> 及周圍多個基因；缺失越大，表型可能越重
<i>EHMT1</i> 點突變（約 36%）	<i>EHMT1</i> 基因單鹼基變異（無義/移碼/剪接/錯義），基因結構完整但功能受損
其他類型（約 9%）	嵌合体變異、結構重排等

我們社群的數據（n=53）

染色體缺失：54.7% 點突變：35.8% 其他：9.4%

新發變異（de novo）：94.7% —— 幾乎所有孩子的變異是新發生的，父母均不攜帶

通過全外顯子組測序（WES）確診：92.5%

遺傳方式與再發風險

KS 絕大多數（>94%）為新發（de novo）變異，即父母的基因檢測正常，孩子是第一個發生該變異的人。這不是誰的過錯。

- 孩子為 de novo 變異（父母正常）：再發風險<1%
- 父母一方攜帶平衡易位等結構變異：需遺傳諮詢評估具體風險
- 父母一方為 *EHMT1* 變異攜帶者（極罕見）：每次生育有 50% 概率遺傳

建議：確診後請轉至遺傳科，進行正規遺傳諮詢，包括再次妊娠的再發風險、產前診斷（羊水穿刺或胚胎植入前遺傳學檢測）。

1.3 基因型与表型的关联

大片段多基因缺失通常智力障碍更重、先天性心脏病发生率更高；*EHMT1* 的 SET 功能域变异表型与缺失型相似；N 端变异（包括缺失和点突变）表型相对较轻。但基因型不能完全预测表型，早期干预对孩子发展至关重要。

第二章：如何獲得診斷

2.1 什麼情況下應該考慮 KS？

- 中度至重度智力障礙 + 全面發育遲緩
- 肌張力低下（嬰兒期尤為明顯）
- 表達性語言嚴重落後（約 1/3 孩子無口語）
- 特徵性面容：眼距寬、鼻梁低平、嘴唇豐厚等
- 自閉症譜系障礙特徵（約 40-65%）

典型就診路徑

1. 家長/醫生發現發育遲緩、言語落後或特殊面容
2. 兒科/神經內科/遺傳科就診
3. 基因檢測：全外顯子組（WES）、染色體微陣列（CMA）或低深度全基因組測序（CNV-seq）
4. 發現 *EHMT1* 變異或 9q34.3 缺失 → 確診 KS
5. 轉至遺傳科進行正式遺傳諮詢

2.2 推薦的診斷檢測

國際指南建議將 WES（最好 trio-WES：先證者+父母）作為不明原因神經發育障礙的一線檢查。若 WES 陰性，可進行染色體微陣列分析（CMA）檢測小片段缺失。

關於 VUS（Variant of Uncertain Significance, 意義不明變異）

VUS 不能直接確診，需綜合臨床表型由遺傳學專家評估；可考慮 DNA 甲基化特徵檢測輔助判斷；隨著全球數據積累，VUS 可能被重新分類。

國內就診建議

診斷確認後，建議轉介至有遺傳科的兒童醫院進行全面評估。

可聯繫：上海新華醫院/復旦兒科醫院、北京協和醫院、廣州婦兒醫療中心等機構遺傳科。

也可聯繫我們社群，獲取其他家庭的就診經驗。

第三章：主要症狀與醫學管理

KS 是多系統受累的综合征。以下各节介绍不同系统的常见问题与管理建议。并非所有孩子都会出现所有症状，统计数据仅供参考。

3.1 神经发育与认知

特征	在 KS 中的情况
智力障碍	轻度至重度均有，中重度最常见（本社群：中度 49.1%，重度 39.6%）
全面发育迟缓	运动、语言、认知等多方面均落后
肌张力低下	婴儿期尤为明显，常是首发表现
适应行为	日常自理能力（穿衣、如厕等）也有不同程度障碍

推荐使用 Vineland 适应行为量表和韦氏智力量表（适龄）建立基线，此后每年随访；青春期特别注意功能倒退（见 3.3 节）。

3.2 行为与心理健康

特征	发生率
自闭症谱系障碍（ASD）	约 40-65%（本社群：50.9%）
睡眠障碍	约 55%（见 3.5 节）
情绪/焦虑问题	常见，青春期尤甚
问题行为（攻击、自伤等）	约 30-40%

- 1. 确诊时进行行为和心理健康基线评估，此后每年回顾
- 2. 如发现 ASD 特征，转介进行正式自闭症评估
- 3. 问题行为优先使用 ABA 原则的个体化干预，而非立即用药
- 4. 如症状影响日常功能，转介精神科/心理科评估
- 5. 突然出现的行为变化要高度重视（可能是功能倒退的前兆）

给家长的提示

孩子的行为问题往往有其因素：疼痛（如便秘）、感觉过敏、沟通挫败、睡眠不足等都可能诱发。

解决根本原因往往比单纯应对行为更有效。

3.3 功能倒退（青春期/成年期重点警惕）

△ 需要家長高度關注

國際文獻報告 11%-50% 的 KS 患者在青春期的成年期出現功能倒退（regression）。這是 KS 最需要緊急處理的情況之一。若發現孩子原有能力突然下降，請儘快就醫。

功能倒退是什麼？

指日常實際生活技能（實踐/認知/社會情感）出現絕對性下降，若不及時干預，會持續數月以上。

可能的前兆（倒退前數周出現）

- 睡眠急劇惡化（失眠/夜醒頻繁）——最早期信號
- 情緒不穩、焦慮加重，行為問題增多
- 社交退縮，對原本喜歡的事物失去興趣

倒退期常見表現

- 原有語言/運動能力喪失
- 精神症狀（幻覺、妄想、緊張症）
- 嚴重失眠，拒絕進食

處理建議

6. 立即轉介精神科/神經科緊急評估
7. 全面病因學檢查，排除感染、代謝異常、神經系統病變等
8. 國際經驗：奧氮平（Olanzapine）在合併精神症狀/嚴重失眠時有一定的效果，需在精神科醫生指導下使用（PMID:42633656 文獻中研究對象為 12 歲以上的患者）
9. 使用適應行為量表監測功能恢復情況

好消息：經適當治療，大多數功能倒退可以改善或恢復。早發現、早干預是關鍵。

3.4 神經系統與癲癇

特征	数据
癲癇發生率	10-44%（本社群：11.3%）
腦 MRI 異常	約 50%，多為非特异性，通常不需特殊干預
常見 MRI 發現	白質異常、腦室輕度擴大、胼胝體發育不良等

- EEG：對疑似癲癇發作者進行，需含清醒+睡眠狀態及同步視頻記錄
- 腦 MRI：不作為常規檢查；局灶性癲癇、腦電圖局灶異常、功能倒退或急性精神症狀時需做。

癲癇按當地抗癲癇藥物規範處理；停藥需謹慎，曾難以控制者可能需更長時間維持用藥。

3.5 睡眠問題

睡眠障礙影響約 55% 的 KS 患者，常見類型：入睡困難/睡眠維持障礙、晝夜節律異常（與褪黑素水平降低有關），少數有睡眠呼吸暫停。

- 10. 定期評估睡眠，使用睡眠日記記錄
- 11. 優先執行睡眠衛生：規律作息、減少屏幕時間、睡前固定程序、感覺友好環境
- 12. 排除軀體原因（便秘/疼痛/腺樣體肥大）和精神因素
- 13. 持續問題轉介睡眠專科

⚠ 褪黑素使用注意

褪黑素在 KS 中可能出現悖論性反應：服用後孩子反而更興奮、難以入睡。
請勿自行使用；需在專業醫生指導下從低劑量開始謹慎嘗試。
苯二氮草類藥物同樣可能出現悖論反應，使用需醫生監督。
青春期的急性嚴重失眠要警惕功能倒退（見 3.3 節）。

3.6 听力

特征	数据
听力障碍发生率	約 37%（本社群：28.3%）
类型	传导性/感音神经性/混合性；双侧多见；多为轻度
中耳炎	約 24%；外耳道可能较窄

- 确诊时进行听力评估（ABR 或行为测听）
- 6 岁前每年检查，6 岁至青春期早期每 2 年检查
- 积极治疗中耳炎和中耳积液，防止加重语言发育落后

3.7 视力

常见问题	说明
斜视	较常见，未治可致弱视，需早期干预
屈光不正（远视为主）	需配镜矫正
大脑视觉损伤（CVI）	皮层性视觉障碍，需特殊评估

- 确诊时转介眼科（视力+斜视+屈光）
- 6 岁以下重点筛查斜视并积极治疗
- 定期随访视力，成人期参照智力障碍人群国际指南

3.8 语言、言语与沟通

語言障礙是 KS 最突出的特征之一。接受性語言通常好於表達性語言。

語言能力（本社群 n=53）	比例
無口語	32.1%
單音節/單字	30.2%
詞組/短句	37.7%

常見言語問題

- 構音障礙（dysarthria）：發音不清
- 童年言語失用症（CAS）：言語運動計劃和執行障礙
- 表達/理解能力不匹配（理解明顯好於表達）

關於 AAC（Augmentative and alternative communication，輔助與替代溝通系統）

AAC 包括圖片/符號溝通系統、手語、高科技輔助設備（眼控儀、語音生成設備、平板電腦溝通軟件等）。

重要認知：AAC 不會阻礙口語發展

研究證實，使用 AAC 工具不會妨礙孩子學說話，反而可能促進溝通和語言發展。
當孩子無法通過口語滿足溝通需求時，強烈建議進行 AAC 評估。
功能倒退後口語能力下降時，AAC 尤為重要。

- 確診時開始言語語言評估，12 歲前每年評估一次
- 提供針對孩子具體診斷的個性化言語治療
- 若口語無法滿足日常溝通需求，進行 AAC 評估並尽早引入

3.9 心臟

心臟問題	數據
先天性心臟病（CHD）	約 30-40%（本社群：34.0%）
心律異常	有報道，包括心房顫動
大多數 CHD	無需手術，但嚴重畸形也有報告

- 14. 確診時進行心臟超聲（評估 CHD）和心電圖 ECG（評估心律）
- 15. 啟用新藥物前（尤其精神類/促胃動力類）諮詢心臟科（某些藥物影響 QT 間期）
- 16. 結構性心臟病和心律異常按當地規範處理
- 17. 18 歲以上每年進行心電圖篩查
- 18. 出現 ECG 異常或心肺症狀，緊急轉介心臟科

3.10 生長與代謝

特征	說明
超重/肥胖	多數患者，與 EHMT1 導致的脂肪代謝異常有關
矮小	少數患者
甲狀腺功能減退	需監測，尤其青春期的
(前)糖尿病	青春期後需關注，精神科用藥者尤甚

- 兒童期：定期測量身高、體重、頭圍（3 歲前）
- 成年期：每年測量體重/腰圍/BMI
- 青春期開始檢查甲狀腺功能，此後按需複查
- 有超重或精神科用藥史：監測血糖
- 提供健康生活方式指導，必要時轉介營養科/內分泌科

3.11 便秘

便秘影響約 50% 的 KS 患者，可在任何年齡發生，有時以非典型方式呈現（行為驟變、夜間哭鬧、睡眠變差）。

- 肌張力低下影響腸道蠕動；如廁訓練延遲；水分/膳食纖維攝入不足；精神科藥物副作用
- 各年齡段定期問診便秘（腹部檢查，必要時腹部 X 線）
- 增加液體和膳食纖維，鼓勵運動；規範使用通便藥（乳果糖、聚乙二醇等）
- 反復便秘或常規治療無效，轉介消化科

⚠ 提醒

便秘會導致腹痛，而 KS 孩子可能無法表達疼痛，反而表現為行為問題加重。
如果孩子突然“變差”，請先排查便秘！

3.12 喂養與營養

喂養困難影響約 30-40% 的 KS 孩子（本社群：32.1%），常見問題包括嬰兒期吸吮力弱、吞嚥困難、挑食、咀嚼功能欠佳。建議：嬰兒期轉介吞嚥評估；超重者營養科指導；注意精神科藥物對食欲和體重的影響。

第四章：康復、教育與日常支持

4.1 早期干預的重要性

KS 孩子大腦的可塑性在早期最強，越早開始針對性的康復訓練，孩子的发展潛能越能被最大程度激發。建議確診後盡快評估並啟動干預。

4.2 推薦的康復項目

康復領域	主要內容
運動康復 (Physical Therapy, PT)	提升肌張力、運動協調、平衡能力
作業治療 (Occupational Therapy, OT)	精細運動、日常生活自理、感覺統合
言語語言治療 (Speech-language Therapy, SLT)	語言、言語清晰度、AAC、吞嚥
行為干預 (Applied Behavior Analysis, ABA 等)	問題行為、社會技能、沟通能力
音樂治療	KS 孩子往往對音樂有良好接受度

4.3 學校教育

- 向當地特殊教育機構申請個性化教育計劃 (IEP)
- 教育方式需根據孩子認知水平、語言能力和行為特點個體化制定
- 與學校緊密合作，確保康復訓練與課堂學習相結合
- 必要時申請一對一支持等輔助資源

4.4 感覺敏感與日常安排

- 保持規律的日常作息，減少突然變化帶來的焦慮
- 創造感覺友好的環境（降噪耳機、調暗燈光、柔軟衣物等）
- 外出時提前預告日程變化；睡前程序固定化，有助於入睡

第五章：青春期中與成年期

5.1 青春期的變化

KS 孩子的青春期中發育時間通常與同龄人相近，但青春期中可能加重某些症狀：行為問題可能加重；功能倒退風險最高（見 3.3 節）；體重增加風險增大；可能需要適齡的性教育支持。

5.2 從兒科到成人醫療的過渡

建議從青春期中期（約 14-16 歲）開始規劃：

- 提前了解成人殘障服務體系和相關福利政策（輔助就業、庇護性工作坊等）
- 與成人科室建立聯繫（遺傳科、精神科、神經內科等）
- 準備完整醫療檔案：基因報告、歷次檢查結果、用藥記錄
- 討論孩子的監護權安排和長期照護規劃

5.3 成年期監測重點

- 心電圖：18 歲以上每年一次
- 體重/腰圍/BMI：每年評估
- 甲狀腺功能：按需檢查
- 精神健康：持續關注，功能倒退可在任何成年階段發生

第六章：照顾好自己——家长的身心健康

照顾 KS 孩子是一场长跑。研究证实，罕见病患儿的家长普遍承受更高的心理压力。关爱自己不是自私，而是让您具备长期陪伴孩子的基础。

6.1 情绪历程

确诊后很多家长会经历：震惊/否认 → 愤怒/悲伤 → 寻求信息 → 接受/适应。这个过程没有时间表。请允许自己感受各种情绪；与伴侣保持沟通，共同分担照护；必要时寻求专业心理咨询。

6.2 获取支持

- 加入家长互助群：与有相似经历的家庭分享经验，互相支持
- 利用社会资源：残联、慈善基金会、当地特殊儿童服务机构
- 让家人参与：帮助祖父母和兄弟姐妹了解 KS，共同支持
- 探索喘息服务（短期专业看护），定期让自己得到休息

6.3 关注兄弟姐妹

用适龄方式向兄弟姐妹解释 KS；保留专属亲子时间；留意兄弟姐妹的情绪变化。

第七章：随访监测清单

以下清单基于 2026 年国际 KS 临床指南，请与专科医生共同商议。

7.1 确诊时需完成

检查项目	目的
遗传科转介，遗传咨询	确认诊断、家族风险评估、再发风险讨论
心脏超声 + 心电图（ECG）	筛查先天性心脏病和心律异常
听力评估	早期发现听力损失（ABR 或行为测听）
眼科检查	视力+斜视+屈光，早期干预
言语语言评估	建立基线，制定治疗计划
发育/认知评估	建立基线，了解当前发育水平
行为和心理健康评估	筛查 ASD 和其他行为问题
甲状腺功能（青春期）	筛查甲状腺功能减退

7.2 定期随访频率

频率	内容
每年（12 岁前）	听力评估、言语语言评估
每 2 年（6-12 岁）	听力评估（替代每年）
每年	发育/认知/适应行为回顾、行为和心理健康回顾
每年	便秘问诊、睡眠评估
每年（18 岁后）	心电图（心律监测）
每年（成年期）	体重/腰围/BMI
定期	眼科随访、甲状腺功能（按需）

7.3 出现以下情况请尽快就诊

- 突然的功能倒退（原有技能丧失）
- 严重或急性加重的睡眠问题（尤其青春期后）
- 疑似癫痫发作
- 急性精神症状（幻觉、极度兴奋或紧张症）
- 心肺症状（心跳不规则、气促）
- 便秘持续加重或无法解决
- 不明原因的行为骤然改变

第八章：资源与支持

8.1 国际资源

机构/资源	网址
Kleefstra Syndrome UK	https://www.kleefstrasynndrome.org/
IDefine Foundation（国际 KS 基金会）	www.idefine.org
Rare-X 数据平台（国际患者数据）	kleefstra.rare-x.org
OMIM #610253	omim.org/entry/610253
Radboud 大学医学中心（荷兰）	Tjitske Kleefstra 教授团队

8.2 中国社群

中国克莱夫斯特拉综合征患者社群

目前已有 50+家庭通过微信群连接，这可能是中国最大的 KS 患者家长互助网络。社群内可分享就诊经验、康复资源和最新研究进展。

社群协调人：徐鹏 博士（耶鲁大学医学院）

联系邮箱：xupeng.dalian@gmail.com

社群公众号：克莱夫斯特拉家园（见右侧二维码）



8.3 国内医疗机构（参考）

- 上海：复旦大学附属儿科医院遗传科 | 上海新华医院遗传科
- 北京：北京协和医院遗传科 | 北京儿童医院
- 广州：中山大学附属第一医院遗传科 | 广州市妇女儿童医疗中心
- 成都：四川大学华西医院遗传科
- 其他城市：各省级儿童医院遗传科/发育行为儿科

附录：常见问题（FAQ）

Q：我的孩子通过 WES 发现了 *EHMT1* 的 VUS，算确诊 KS 吗？

A：VUS 不能直接确诊，需综合临床表型由遗传学专家评估。可考虑 DNA 甲基化特征检测辅助判断。随着全球数据积累，VUS 可能被重新分类为致病性变异。

Q：孩子父母基因正常，为什么孩子会得 KS？

A：KS 超过 94% 是新发（de novo）变异，即父母细胞分裂时偶然发生的基因错误，与父母生活方式、健康状况无关。这不是任何人的过错。

Q：我还想再生一个孩子，再发风险多少？

A：若孩子为 de novo 变异（父母基因正常），再发风险通常 <1%。建议在计划再次妊娠前咨询遗传科，可选择产前诊断（羊水穿刺）或 PGT（胚胎植入前遗传学检测）。

Q：孩子长大了还不会说话，还有希望吗？

A：KS 孩子的语言发展可以持续到成年期，不要放弃语言治疗。同时积极引入 AAC 工具——AAC 不会妨碍说话，反而能减少沟通挫败感，甚至促进语言发展。

Q：医生说孩子有“功能倒退”，这可以治吗？

A：是的，大多数 KS 功能倒退经及时、适当的治疗可以改善或恢复。关键是尽快就诊（精神科/神经科），进行全面评估并在医生指导下考虑药物干预（如奥氮平）（PMID:42633656 文献中研究对象为 12 岁以上的患者）。早发现、早治疗，预后更好。

Q：有没有可以治愈 KS 的疗法？

A：目前尚无根治性疗法，但 IDefine 等国际组织正在积极资助基因治疗、小分子药物干预等方向的研究。加入我们的社群，与国际研究保持联系。

本手册由中国 KS 社群整理，内容基于现有文献和数据，将随科学进展持续更新。

如发现错误或有补充建议，欢迎联系：xupeng.dalian@gmail.com

感谢所有参与问卷登记的 KS 家庭，是你们的信任让这份手册成为可能。