

Kleefstra 综合征 (Kleefstra Syndrome, KS), 又称为 9q 亚端粒缺失综合征, 是一种由染色体 9q 亚端粒 34.3 区段缺失导致的罕见遗传综合征, 1999 年由 Knight 等首次报道。随后, Tjitske Kleefstra 教授发现该区域的 *EHMT1* 基因 (常染色质组蛋白甲基转移酶 1 基因) 的变异才是导致该综合征的根本原因, 并在 2010 年正式提出 Kleefstra 综合征这一命名。主要临床表现包括精神发育迟缓、语音发育迟缓、儿童期或新生儿期的肌张力减退和面容特殊等。此外, 据外文记载, 约 50% 的孩子有先天性心脏病, 约 10%-15% 的孩子有肾脏缺陷, 约 30% 的孩子伴有癫痫, 头颅 MR 通常正常, 但新的研究提示约 50% 的孩子有影像学异常。根据外文病例记载, 随着年龄增长, 行为问题(如冲动、攻击或退缩、社交障碍等)可能会比较突出, 主要发生在青春期, 但部分孩子随后可能会有所恢复。

语言发育: 外文记载, 大多数患者有表达性语言发育延迟, 语言少。所以, 建议家长或许可尝试加强手语和象形语言的教育。

认知发育: 外文记载, 多数为重度精神发育迟缓, 少数为中度, 极少数智力正常。

行为异常包括: 淡漠、冲动、攻击行为、重复性行为、对外界刺激反应不佳、睡眠障碍、精神病自闭症、紧张症、双向情感障碍、认知退化、社交沟通障碍、睡眠障碍、轻度自残行为。自闭症谱系障碍等主要发生在儿童早期, 成年期可能会出现淡漠和紧张症。而睡眠障碍可能是严重认知退化和精神病的前兆, 故对

于出现的睡眠障碍建议及时干预。

Kleefstra 综合征的诊断和遗传咨询：基因诊断是其主要方式，包括染色体核型、CMA 微阵列基因芯片、CNV-seq、FISH、全外显子组测序等，若检测到 9q34.3 区域的杂合缺失或 *EHMT1* 基因上的致病性变异，均可诊断该综合征。新的研究表明，50% 为 9q34.3 亚缺失类型，另外 50% 为 *EHMT1* 基因的点突变。绝大多数孩子为新发变异，少数为遗传自父母。由于新发突变仍然有约 2% 的可能性再次出现，如有下一胎生育需求，建议行产前诊断。

Kleefstra 综合征健康管理表

评估内容	家庭管理	管理建议
体格检查	2 岁以上儿童需重点关注身高，体重，BMI	注重孩子饮食营养搭配，避免肥胖
口腔问题评估	关注牙齿发育	注意换牙、牙齿畸形等问题
视力评估	关注屈光不正	及时矫正视力
听力评估	关注听力受损	及时耳鼻咽喉科就诊，必要时佩戴助听器
心脏评估	关注心脏缺陷及异常心电图	定期体检，必要时心内科就诊
进食评估	关注胃食管返流	及时消化科就诊
泌尿系统	关注肾脏形态及积水	定期体检，必要时肾内科就诊
神经系统评估	定期监测动态脑电图、头颅 MR	必要时神经内科就诊
	睡眠障碍	建议儿保科评估，必要时可用褪黑素等辅助治疗
	癫痫发作	建议神经内科就诊
发育评估	包括语言、运动及行为问题	定期儿保科评估筛查，加强对自闭症的干预

根据我们的随访情况,关于该综合征,我们也存在很多谜团。

1. 虽然多数孩子存在语言困难,但仍然有孩子 9 岁时还能试着模仿英文短句,勉强跟上一年级进度,还有个孩子读到了初中。除了良好的家庭照护外,这是否跟其基因变异的位置有关?其中是否存在新的潜在药物靶点?
2. 除了现有表型报道外,该综合征还有可能累及到哪些系统?
3. 据外文记载,该综合征的孩子一般 2-3 岁会独走,国内的孩子是否也有这一普遍特点,疾病进程是否存在种群差异?
4. 是否 *EHMT1* 基因错义变异的孩子表现会轻些? 功能丧失型变异的孩子轻重情况是否有显著的差异? 缺失片段越大是否表型越严重? 其中是否存在另外的药物靶点?
5. 该综合征在胎儿期是否会有所表现?

.....

目前关于该疾尚无足够的病例报道,国内更是少之又少,我们对于这一综合征的认识还不足,许多未知的问题也一直困扰着我们,无论是孕期产前的表现还是出生后的表现,所以想汇总下孩子们总体的预后情况,希望能在出生缺陷预防和疾病诊治上能提高医务人员的认识,包括产科医生。越来越多的医务人员也逐渐关注到这一群体,我们成立了包括儿内科、儿保科、儿神内科、遗传科、产前诊断科、青年研究人员等多学科团队,希望能收到关于孩子们的更多反馈。希望我们共同努力,为这些孩子提供更多的专业帮助及关爱。