

## · 病例研究 ·

## 9q34.3 微缺失导致的 EHMT1 基因全外显子 1-27 杂合缺失的 Kleefstra 综合征一例报道



扫描二维码  
查看更多

李国艳<sup>1</sup>, 刘超<sup>2</sup>, 魏子涵<sup>2</sup>, 曹咪<sup>2</sup>, 冯研<sup>2</sup>, 甘亚静<sup>2</sup>, 邓艳春<sup>2</sup>

**【摘要】** Kleefstra综合征(KS)是一种罕见的常染色体显性遗传病,由9号染色体上长臂亚端粒34.3区段(9q34.3)缺失或常染色质组蛋白甲基转移酶1(EHMT1)基因内点突变引起。KS患者的主要临床特征包括神经发育障碍、智力障碍和肌张力降低等。本研究报道1例9q34.3微缺失导致的EHMT1基因外显子1-27杂合缺失的KS患儿的临床特征以及诊疗经过,指出KS患儿早期接受营养神经治疗可能是有效的。

**【关键词】** 染色体疾病; Kleefstra综合征; EHMT1基因; 病例报告

**【中图分类号】** R 596.1 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.182

**Kleefstra Syndrome with Heterozygosity Deletion of Whole Exon 1-27 of EHMT1 Gene Caused by 9q34.3 Microdeletion: a Case Report** LI Guoyan<sup>1</sup>, LIU Chao<sup>2</sup>, WEI Zihan<sup>2</sup>, CAO Mi<sup>2</sup>, FENG Yan<sup>2</sup>, GAN Yajing<sup>2</sup>, DENG Yanchun<sup>2</sup>  
1. Xi'an Medical College, Xi'an 710021, China

2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: DENG Yanchun, E-mail: yanchund@fmmu.edu.cn

**【Abstract】** Kleefstra syndrome (KS) is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by deletion of the long arm subtelomere 34.3 segment on chromosome 9 (9q34.3) or a point mutation within the euchromatic histone methyltransferase 1 (EHMT1) gene. The main clinical features of KS patients include neurodevelopmental disorders, intellectual impairment and reduced muscle tone. This study reports the clinical characteristics and diagnosis and treatment process of a case of KS with EHMT1 gene exon 1-27 heterozygous deletion caused by 9q34.3 microdeletion, indicating that early nutritional nerve therapy may be effective for KS patients.

**【Key words】** Chromosome disorders; Kleefstra syndrome; EHMT1 gene; Case reports

Kleefstra综合征(Kleefstra syndrome, KS)又称9q亚端粒缺失综合征,是9号染色体上长臂亚端粒34.3区段(9q34.3)缺失或常染色质组蛋白甲基转移酶1(euchromatic histone methyltransferase 1, EHMT1)基因内点突变导致的常染色体显性遗传的罕见遗传综合征,主要以智能障碍、运动语言发育迟缓、特殊面容以及肌张力下降为临床特征,部分患者可伴有先天性心脏病、泌尿生殖器畸形、严重的呼吸系统感染、癫痫或热性癫痫发作、儿童时期的自闭症样行为以及青春期后的极端冷漠和精神障碍等<sup>[1]</sup>。目前关于KS的报道很少,其发病率尚不明确。本研究报道1例9q34.3微缺失导致的EHMT1基因外显子1-27杂合缺失的KS患儿的临床特征以及诊疗经过,以加深临床医生对此病的认识。

### 1 病例简介

患儿,男,2岁8个月,因“全面发育迟缓”于2021-05-12就诊于空军军医大学第一附属医院神经内科门诊。患儿自

幼发育迟缓,出生后3个月不能竖头、不会认人、不能被逗笑;4个月能笑出声;7个月竖头不稳;8个月能翻身、手抓握;1岁6个月可无意识地叫“阿姨”,能独坐数分钟,但易倒;2岁能稳定地独坐;2岁4个月能独自站立并可辅助外物行走。生育史:父母非近亲结婚,母亲第1胎第1产,母亲妊娠4个月时行CT检查,出生时有脐带绕颈、右侧隐睾、卵圆孔未闭、动脉导管未闭,其中右侧隐睾1岁半时下降至正常位置,卵圆孔约1岁时自行闭合,至今动脉导管未闭。无家族史,无特殊物质接触史。1岁10个月时于外院进行颅脑MRI检查,显示双侧脑室旁及半卵圆区脑白质小片状T2信号影,Flair呈高信号影,考虑髓鞘化不良或脱髓鞘改变。2岁5个月时,于外院进行0~6岁儿童神经心理发育量表评估,结果显示:大运动41.81分,精细运动34.84分,适应能力27.87分,语言34.84分,社交行为34.84分,发育商总分34.84分,为低智能(发育商总分≥130分为高智能,115~129分为中上智能,85~114分为中等智能,70~84分为中下智能,<69分为低智能<sup>[2]</sup>);进行孤独症行为评定(Autism Behavior Checklist, ABC)量表评估,结果显示:ABC量表得分为80分,为孤独症(ABC量表得分≥62分为孤独症<sup>[3]</sup>);进行婴儿-初中生社会生活能力量表评估,结果显示:量表得分为9分,转换

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC2503801)

作者单位:1.710021陕西省西安市,西安医学院

2.710032陕西省西安市,空军军医大学第一附属医院神经内科

通信作者:邓艳春, E-mail: yanchund@fmmu.edu.cn

为标准分后为7分, 为生活能力中度低下 (得分 $\leq 5$ 分为极重度低下, 6分为重度低下, 7分为中度低下, 8分为轻度低下, 9分为边缘, 10分为正常, 11分为高常, 12分为优秀,  $\geq 13$ 分为非常优秀<sup>[4]</sup>); 进行儿童孤独症评定量表 (Childhood Autism Rating Scale, CARS) 评估, 结果显示: CARS得分49分, 为孤独症 (CARS得分 $< 30$ 分为无孤独症, 30~60分为孤独症<sup>[3, 5]</sup>); 进行脑瘫儿童粗大运动功能测试88 (Gross Motor Function Measure 88, GMFM-88) 量表评估, 结果显示: GMFM-88量表总百分比为38.23% (GMFM-88量表总百分比越高表示运动能力越强<sup>[6-7]</sup>)。患儿4个月至2岁7个月于外院儿保科接受康复治疗, 智能、发育迟滞略有进步但不明显。

患儿能独走数步, 手膝爬行不足1 m, 匍匐爬行, 伸手够物, 可手口协调, 会寻找声源, 唤名偶有反应, 与人注视少, 无共同关注, 刻板性手拿玩具不停摇转, 咀嚼功能差, 喂养困难, 但无需鼻饲, 不能独立大小便, 表情呆滞。体格检查: 生命体征平稳, 身高90 cm, 体质量12 kg, 意识清楚, 反应淡漠, 与人注视少, 唤名偶有反应, 不能指认常见物品, 毛发分布无异常, 独走数步; 头围40 cm, 小头畸形, 双眼外斜、远视、散光, 宽眼距, 中脸后缩, 鼻梁低, 鼻孔前倾, 上唇“帐篷样”, 下唇唇红外翻, 口腔、下颌无畸形, 漏斗胸, 双足第二足趾的远节趾骨外翻畸形。神经系统查体: 四肢肌张力低, 肌力可, 病理反射未引出, 生理反射引出。基因检测: 全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES) 显示先证者9q34.3区域 (chr9: 140513480-140729405) 约643.97 kb杂合缺失, 父、母亲均为野生型。基因组缺失区域包含EHMT1基因。全基因组拷贝数变异测序 (copy number variation sequencing, CNV-seq) 亦检测到该变异, 父、母亲均为野生型。依据2020年美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 发布的拷贝数变异 (Copy Number Variant, CNV) 指南<sup>[8]</sup>, Clingen数据库评估EHMT1基因为单倍剂量不足基因 (HI=3), 满足2A证据 (赋值1分), 故该EHMT1基因变异为致病性变异 (致病可能性 $\geq 0.99$ )。根据先证者分子遗传诊断学检测结果、ABC量表评分、CARS评分、临床特征, 诊断为KS、孤独症。给予奥拉西坦、生长因子、神经节苷脂等营养神经治疗。2岁10个月时, 患儿脑电图检查显示各区低功率慢波分布, 其中 $\theta$ 波额区功率相对最高; 清醒眨眼背景 $\theta$ 波活动较同龄减慢 (额、中央导联显著), 枕、后颞导联可见稍多低振幅 (14~16 Hz)  $\beta$ 波活动及节律; 心脏彩色多普勒超声检查显示动脉导管未闭, 大血管水平左向右分流, 三尖瓣少量反流, 肺动脉瓣少量反流。3岁3个月时随访, 患儿智能、发育明显进步, 能认识家人, 有意识地叫“妈妈”, 唤名有反应, 能找到声源, 能配合穿衣服, 能独走, 双手刻板动作消失。

## 2 讨论

1999年KNIGHT等<sup>[9]</sup>首次报道9q亚端粒缺失综合征, 2005年KLEEFSTRA等<sup>[10]</sup>首次证实该综合征由9号染色体上长臂亚端粒34.3区EHMT1基因突变引起, 并将其命名为KS,

同时指出其是一种以神经发育障碍为主的罕见遗传综合征, 主要表现为发育迟缓/精神发育迟滞、自闭症行为、儿童期肌张力下降及特殊面容。目前尚不清楚KS的发病率, 研究显示, 约每12万例神经发育障碍患者中至少有1例KS<sup>[11]</sup>, 然而现实生活中很多KS患者并未被确诊, 其真实发病率可能更高<sup>[12]</sup>。

目前的数据表明, EHMT1基因内致病变异 (如错义、移码或无义变异) 的个体和9q34.3微缺失 ( $< 1$  Mb) 的个体有相似的临床表现, 但9q34.3缺失较大 ( $\geq 1$  Mb) 的个体通常有更严重的智能障碍和更多的临床问题, 如先天性异常、喂养问题和呼吸问题, 尤其是肺部感染<sup>[1, 13]</sup>。但SCHWAIBOLD等<sup>[14]</sup>报道了1例EHMT1基因内外显子2-10存在145个碱基重复的KS患者, 其临床表型与既往病例<sup>[1]</sup>相似, 证实了KS没有很强的基因型-表型相关性。本研究患者为9q34.3微缺失导致的EHMT1基因外显子1-27杂合缺失表型, 与既往文献报道<sup>[1]</sup>相似, 进一步说明了KS的基因型与临床表型没有很强的相关性。文献报道, 随着年龄增长KS患者会出现行为异常<sup>[1]</sup>, 本研究患儿2岁5个月即诊断为孤独症。

9号染色体上长臂亚端粒34.3区缺失和EHMT1基因内突变均属于EHMT1基因单倍剂量不足, 为KS的主要原因<sup>[12]</sup>。约75%的KS患者存在9q34.3杂合缺失, 约25%的KS患者存在EHMT1基因内杂合致病性突变<sup>[15]</sup>。EHMT1基因共包含27个外显子, 广泛表达于神经系统<sup>[16]</sup>。果蝇试验表明, EHMT1基因变异可影响果蝇神经元mRNA的表达, 说明EHMT1基因在神经系统发育过程中发挥重要作用<sup>[17]</sup>。

随着基因测序技术的发展, 高通量测序及染色体微阵列检测作为重要的临床诊断手段之一, 可提高KS的诊断率, 对于临床上有面容异常、智力障碍合并心脏缺陷、肾脏/泌尿系统缺陷、生殖器缺陷、癫痫/发热性癫痫发作等症状的患儿, 基因检测有助于明确分子学病因。

目前KS尚无特效治疗方法, 需要多学科团队合作给予对症、支持治疗, 对于存在智力障碍、发育迟滞的患儿应尽早给予对症治疗和康复训练, 以减少并发症, 提高生活质量, 改善预后<sup>[1]</sup>。章波等<sup>[18]</sup>报道1例KS患儿接受神经生长因子营养神经和其他非药物治疗, 但文献中未描述治疗效果。本研究患儿4个月至2岁7个月接受康复训练, 智能、发育略有进步但不明显, 2岁8个月开始在本院接受奥拉西坦、生长因子、神经节苷脂治疗, 6个月后智能、发育明显进步, 双手刻板动作消失, 提示早期营养神经治疗可能是有效的, 但这也可能是患儿自身发育的结果。

作者贡献: 李国艳进行文献/资料收集和整理, 文章的构思与设计, 撰写论文; 刘超、魏子涵、曹咪、冯研、甘亚静进行论文的修订; 邓艳春负责论文的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] KLEEFSTRA T, DE LEEUW N. Kleefstra syndrome [M] // ADAM M P, ARDINGER H H, PAGON R A, et al. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, 1993—2020.

- [ 2 ] JEEVANANDAM L. Perspectives of intellectual disability in Asia: epidemiology, policy, and services for children and adults [ J ] . *Curr Opin Psychiatry*, 2009, 22 ( 5 ) : 462-468. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32832ec056.
- [ 3 ] 杨晓玲, 黄悦勤, 贾美香, 等. 孤独症行为量表试测报告 [ J ] . *中国心理卫生杂志*, 1993, 7 ( 6 ) : 279-280, 275.
- [ 4 ] 关智勇, 李丽, 彭中华, 等. 脑瘫患儿的社会生活能力评定研究 [ J ] . *中国妇幼卫生杂志*, 2013, 4 ( 3 ) : 2-4.
- [ 5 ] 国家卫生健康委办公厅关于印发0~6岁儿童孤独症筛查干预服务规范(试行)的通知 [ EB/OL ] . ( 2022-09-20 ) [ 2023-01-01 ] . <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3585/202209/17deed3b6ecb417aaa947d108bf5ab3a.shtml>.
- [ 6 ] HAN T, GRAY N, VASQUEZ M M, et al. Comparison of the GMFM-66 and the PEDI Functional Skills Mobility domain in a group of Chinese children with cerebral palsy [ J ] . *Child Care Health Dev*, 2011, 37 ( 3 ) : 398-403. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2010.01149.x.
- [ 7 ] VARGUS-ADAMS J N, MARTIN L K, MAIGNAN S H, et al. The GMFM, PEDI, and CP-QOL and perspectives on functioning from children with CP, parents, and medical professionals [ J ] . *J Pediatr Rehabil Med*, 2011, 4 ( 1 ) : 3-12. DOI: 10.3233/PRM-2011-0148.
- [ 8 ] RIGGS E R, ANDERSEN E F, CHERRY A M, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [ J ] . *Genet Med*, 2020, 22 ( 2 ) : 245-257. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8.
- [ 9 ] KNIGHT S J, REGAN R, NICOD A, et al. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation [ J ] . *Lancet*, 1999, 354 ( 9191 ) : 1676-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)03070-6.
- [ 10 ] KLEEFSTRA T, SMIDT M, BANNING M J, et al. Disruption of the gene Euchromatin Histone Methyl Transferase1 (Euhmtase1) is associated with the 9q34 subtelomeric deletion syndrome [ J ] . *J Med Genet*, 2005, 42 ( 4 ) : 299-306. DOI: 10.1136/jmg.2004.028464.
- [ 11 ] MCRAE J F, CLAYTON S, FITZGERALD T W, et al. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders [ J ] . *Nature*, 2017, 542 ( 7642 ) : 433-438. DOI: 10.1038/nature21062.
- [ 12 ] WILLEMSEN M H, VULTO-VAN SILFHOUT A T, NILLESEN W M, et al. Update on Kleefstra syndrome [ J ] . *Mol Syndromol*, 2012, 2 ( 3/4/5 ) : 202-212. DOI: 10.1159/000335648.
- [ 13 ] CIACCIO C, SCUVERA G, TUCCI A, et al. New insights into Kleefstra syndrome: report of two novel cases with previously unreported features and literature review [ J ] . *Cytogenet Genome Res*, 2018, 156 ( 3 ) : 127-133. DOI: 10.1159/000494532.
- [ 14 ] SCHWAIBOLD E M, SMOGAVEC M, HOBBIERUNKEN E, et al. Intragenic duplication of EHMT1 gene results in Kleefstra syndrome [ J ] . *Mol Cytogenet*, 2014, 7 ( 1 ) : 74. DOI: 10.1186/s13039-014-0074-7.
- [ 15 ] WU D, LI T, WANG H D, et al. Clinical and genetic analysis of a boy with 9q34.3 microdeletion syndrome [ J ] . *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2017, 34 ( 6 ) : 849-852. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.06.014.
- [ 16 ] HUANG Q R, XIONG H, TAO Z, et al. Clinical phenotypes and molecular findings in ten Chinese patients with Kleefstra syndrome type 1 due to EHMT1 defects [ J ] . *Eur J Med Genet*, 2021, 64 ( 9 ) : 104289. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104289.
- [ 17 ] KRAMER J M, KOCHINKE K, OORTVELD M A, et al. Epigenetic regulation of learning and memory by *Drosophila* EHMT/G9a [ J ] . *PLoS Biol*, 2011, 9 ( 1 ) : e1000569. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000569.
- [ 18 ] 章波, 孔京慧, 张小慢, 等. Kleefstra综合征导致患儿发育迟缓一例 [ J ] . *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37 ( 4 ) : 491-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.04.041.

(收稿日期: 2023-01-03; 修回日期: 2023-04-06)

(本文编辑: 崔丽红)