

<短指知的発達症（HDAC4を含む2q37サブテロメア欠失症候群）>

○概要

1. 概要

2番染色体長腕サブテロメアにおける3-Mb以上の欠失により引き起こされる染色体部分モノソミーであり、知的能力障害、神経発達症、骨格形態異常（中手骨指骨短縮）、特徴的顔貌（丸い顔、深い目、薄い上唇）を主徴とする。

2. 原因

HDAC4を含む2番染色体長腕サブテロメア欠失による。サブテロメア欠失は単純な欠失だけではなく、他の染色体サブテロメア領域との不均衡転座によっても生じる。

3. 症状

軽度から中等度の運動あるいは言語における発達の遅れ、第3～5指の中手骨指骨におけるオルブライト遺伝性骨異栄養症（AHO）様の短縮（全患者の50%、第4指のみが多い）、特徴的顔貌（丸い顔、前額突出、まだらな頭髪、眼瞼裂斜上、落ち窪んだ眼、耳介低位など）、低身長（全患者の23%）、肥満、筋緊張低下、側弯症などが特徴的な所見である。

4. 治療法

現時点では、病態に対する根本的な治療法は存在しないため、合併症の早期発見と症状や合併症の有無に応じた治療が中心となる。神経発達症に対しては、療育的な関わり、てんかんに対しては発作型に基づいた抗てんかん薬投与、低身長に対しては内分泌学的精査などを行う。多くの専門家による治療が必要なことが多い。

5. 予後

合併症によるが、一般的に生命予後が不良であるという報告はない。

○要件の判定に必要な事項

1. 患者数

不明。

2. 発病の機構

2qサブテロメアの単純な欠失はde novoで生じる。不均衡転座による場合は、両親の一方が均衡転座保因者である可能性がある。

3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない）

4. 長期の療養

必要（生涯にわたり症状が持続する）

5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

6. 重症度分類

以下の1)～3)のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合。
- 2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA分類でII度以上に該当する場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人の診断・診療体制の構築」研究班
研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

<診断基準>

Definite を対象とする。

短指知的発達症（*HDAC4* を含む 2q37 サブテロメア欠失症候群）の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 知的能力障害 (IQ70 未満)
- II. 神経発達症
- III. 第3～5指の中手骨指骨短縮（全患者の50%、第4指のみが多い）
- IV. 特徴的顔貌（丸い顔、前額突出、まだらな頭髪、眼瞼裂斜上、落ち窪んだ眼、耳介低位など）

* I は必須項目。

【小症状】（合併しうる症状）

- I. 低身長（全患者の23%）
- II. 肥満
- III. 筋緊張低下
- IV. 側弯症
- V. てんかん
- VI. 先天性心疾患
- VII. 中枢神経異常（水頭症、脳室拡大）
- VIII. 気管軟化症
- IX. 胃食道逆流
- X. 腎形態異常
- XI. 腫瘍（Wilms 腫瘍）

B. 検査所見

上記症状よりマイクロアレイ染色体検査を含む何らかの遺伝学的検査を実施し、2 番染色体長腕 q37 領域の欠失を確認することにより確定される。ただし、欠失領域に *HDAC4* を含んでいること。

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の染色体微細構造異常による症候群

D. 遺伝学的検査

1. 染色体 2q37 領域の欠失

<診断のカテゴリー>

Definite: A のうち大症状の I を認め、*HDAC4* を含む染色体 2q37 領域の欠失を認めたもの。

<重症度分類>

- 1) ～ 3) のいずれかに該当する者を対象とする。

- 1) 難治性てんかんの場合：主な抗てんかん薬 2 ～ 3 種類以上の単剤あるいは多剤併用で、かつ十分量で、2 年以上治療しても、発作が 1 年以上抑制されず日常生活に支

障を来す状態（日本神経学会による定義）。

- 2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。
- 3) 先天性心疾患があり、NYHA 分類で II 度以上に該当する場合。

●参考文献●

1. Ogura K, et al. (2014) Neuropsychological profiles of patients with 2q37.3 deletion associated with developmental dyspraxia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet; 165B(8):684-90.
2. Le TN, et al. (2019) Genotype and phenotype correlation in 103 individuals with 2q37 deletion syndrome reveals incomplete penetrance and supports HDAC4 as the primary genetic contributor. Am J Med Genet A; 179(5):782-791.