儿童智力障碍或全面发育迟缓的遗传学评估：临床报告

Lance H. Rodan, MD,[1,2] Joan Stoler, MD, FAAP,[1] Emily Chen, MD, PhD,[3] Timothy Geleske, MD, FAAP,[4] and the Council on Genetics

[1]Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; [2]Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; [3]Department of Genetics, Kaiser Permanente, San Francisco, California; and [4]Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

遗传性神经发育障碍在儿科人群中较为常见，早期明确具体诊断可带来多重获益，包括预后评估、疾病相关并发症监测、复发风险评估以及个性化管理。本报告为儿科医师提供了发育迟缓 / 智力障碍的遗传学评估策略。遗传检测应尽可能依据表型特征选择。本文列举了典型的不同临床表型特征以辅助医生选择合适的遗传检测。若无法通过表型确定具体疾病或疾病类别，则建议采用非定向（或非假设驱动）检测策略。本报告基于诊断效能及检测复杂性、对管理的实际影响等因素，为非定向检测提供了推荐意见。本报告中关于遗传学检测的总体指导原则并不排除必要时由神经科、发育行为儿科及临床遗传学等亚专科医师进行进一步评估。

引　言

全面发育迟缓 (global developmental delay，GDD) / 智力障碍 (intellectual disability，ID) 的全球患病率估计为 1% 至 3%[1]。此外，在儿科初级保健门诊中，神经发育障碍是最常见的慢性医学问题，总患病率约为 17%[2]。这类疾病对个体、家庭及社会均造成显著负担。美国《精神障碍诊断与统计手册（第 5 版）》(DSM-5) 将 GDD 定义为：5 岁以下儿童在多个智力功能领域未能达到预期发育里程碑，且无法进行系统的智力功能评估，包括那些年龄过小而无法参与标准化测试的儿童。此类评估通常需要在一定时间后进行复评 [3]。ID 则指：5 岁及以上个体在智力功能和适应行为（概念、社交及实践适应技能）方面存在显著缺陷 [4]。由于 GDD 和 ID 患儿常首诊于儿科，因此儿科医师掌握初步评估方法至关重要。

GDD / ID 具有多种病因，包括产前损伤或发育异常（如宫内感染、致畸物、毒素、血管性病变、脑发育畸形）、围产期或产后损害（如低灌注损伤、窒息、感染、创伤、忽视、毒素）以及遗传性疾病。其中，遗传因素占确诊病因的 50%[5,6]。

遗传病因可大致分为以下几类：

- 染色体异常
- 单基因突变
- 印记缺陷
- 寡基因或多基因异常

染色体异常是 GDD/ID 常见的相关病因之一，可分为以下两类：数目异常（即整条或多条染色体缺失或增加，例如 21 三体综合征）和结构异常（即染色体部份缺失、重复或重排，例如 22q11.2 缺失综合征）。染色体异常因涉及多个连续基因，多伴有患者多伴有畸形、多发先天异常及生长发育异常 [7]。某些染色体异常可能来自于未受影响或仅轻微受影响

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™
苏州大学附属儿童医院 苏州大学

The article(s) originally appeared in English in the 2025, Volume 156 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

的父母遗传。附表 1 总结了常见且具有表型识别特征的染色体异常类型。多数染色体异常可通过染色体微阵列分析检出，但结构平衡性染色体异常（如易位、环状染色体）需核型分析确认。部分外显子测序平台也可进行染色体拷贝数变异分析，但其敏感性低于微阵列。

单基因疾病由单一基因变异引起。人类基因组中约有 20 000 个蛋白编码基因，目前已发现 1 300 多个致病基因和 1 100 多个候选基因与神经发育障碍相关，且这一数量仍在快速增长 [8]。单基因疾病的致病变异类型包括单核苷酸变异 (SNV)、小片段插入或缺失 (indels)、外显子水平缺失或重复以及重复序列扩增（如三核苷酸重复疾病）。单基因疾病的遗传模式涵盖 X 连锁遗传、常染色体显性、隐性遗传及母系遗传 [9]。某些线粒体疾病也表现为常染色体隐性遗传，而其余则通过母系遗传（极少数情况下有例外）[10]。附表 2 总结了一些具有表型识别特征的单基因神经发育疾病。临床疑似单基因疾病时可进行靶向基因检测；若无法明确怀疑对象，则可通过基因组合检测或外显子测序进行非定向诊断。

嵌合现象指个体中存在不同基因型的细胞系，可涉及染色体嵌合（如嵌合型特纳综合征、嵌合型 9 三体综合征）或单基因嵌合（如 PIK3CA 相关过度生长综合征、McCune-Albright 综合征）。由于外周血白细胞或口腔拭子可能难以甚至完全无法检出异常，确诊嵌合体可能需要检测培养的皮肤成纤维细胞或其他受累组织。皮肤色素嵌合（通常表现为沿 Blaschko 线分布的旋涡状色素减退或加深）有时可以作为提示嵌合体疾病的重要临床线索。

印记缺陷疾病是由染色体印记区域及其相关基因及其相关基因的分子变化所致。基因印记 (imprinting) 指某些基因仅根据亲本来源表达，即某个基因只由母方或父方遗传的等位基因表达，而另一方的等位基因不表达。与 GDD / ID 相关的典型印记缺陷疾病包括 Prader-Willi 综合征和 Angelman 综合征 [11]（表 1 总结了与 GDD / ID 相关的印记缺陷疾病），其遗传诊断通常需针对特定疾病进行靶向检测。

多基因遗传病由多个基因互相作用导致，每个基因仅对表型的形成起到部分作用。若仅涉及两个基因，则称为双基因遗传；若涉及多个（但少于多基因遗传但少于多基因遗传的数量）基因，则称为寡基因遗传。例如，此类情况的一个例子是修饰基因，即第二个基因的变异会影响疾病的表达或外显率，如 Bardet-Biedl 综合征 [12]。由于临床实践中难以评估多个基因变异对表型的叠加或累积效应，多基因遗传模式通常难以明确界定。

明确 GDD / ID 遗传诊断的临床意义

对 GDD / ID 进行遗传学诊断具有多重价值：可提供精准预后判断，有助于监测潜在并发症，为有生育意愿的家庭提供准确的复发风险评估，并支持产前诊断及植入前遗传学检测 (PGD)。明确的遗传诊

表 1　与 GDD 及 ID 相关的印记基因病

疾病名称	遗传病因	临床特征
Angelman 综合征	15q11.2-q13 区域异常甲基化（包括 UBE3A 基因）：母源印记	喂养困难、进行性小头畸形、癫痫发作、共济失调或震颤、癫痫行为特征（频繁发笑、对水有特殊迷恋）、不同程度的发育迟缓 / ID[13]
Prader-Willi 综合征	15q11.2-q13 区域异常甲基化：父源印记	婴儿期严重喂养困难、儿童期继发肥胖、重度肌张力低下、性腺功能减退、身材矮小、行为异常、GDD / ID[14]
Temple 综合征	14q32.2 区域异常甲基化：父源印记	宫内生长受限、身材矮小、婴儿期喂养困难继以儿童期肥胖、性早熟、肌张力低下、程度不等的发育迟缓 / ID[15]

断在患儿日后进入生育年龄时也具有重要意义，有助于其作出知情的生育决策。此外，遗传诊断可直接指导治疗（如针对先天性代谢缺陷病），或筛选适合未来基因治疗等新疗法的候选者；同时能减少不必要的重复检查，帮助患儿获得发育干预服务、疾病特异性支持网络或临床试验机会，并对父母或照护者产生积极的心理影响[16]。

GDD / ID 的遗传检测诊断效能与疾病严重程度相关：在根据 DSM-5 定义的重度 ID 患者中，约 80% 可发现遗传病因，而轻度 ID 患者的诊断率仅约 20%[17]。若存在特殊面容、先天性畸形或神经系统共病，诊断效能会相应提高。GDD / ID 的遗传评估需采用系统且缜密的临床策略流程，包括详细病史采集、家族史分析、临床检查及辅助检查（如神经影像学、视力及听力评估）。

GDD / ID 可分为综合征型与非综合征型。综合征型是指除了 GDD / ID 以外，还具有提示特定疾病或疾病类别其他临床特征；非综合征型则缺乏上述特异性特征[18]。约三分之二的 GDD / ID 属于非综合征型。

当患儿具有提示综合征型 GDD / ID 的特征时，应优先采用表型导向的诊断方法，以提高检测准确性，节约成本和时间。若无对某一具体疾病的临床怀疑或为非综合征型 GDD / ID，则可采用非假设性（“盲筛”）的遗传学检测策略。

表型导向的诊断评估流程

通过病史采集和体格检查可明确 17.2% 至 34.2% GDD / ID 病例的病因[19]。

医学病史采集

评估需涵盖完整的发育史，包括大运动、精细运动、语言、社交情感及自理能力发育情况。单纯性运动发育迟缓可能提示中枢（如脑部）或周围（如神经肌肉）病变；语言及社交能区异常需警惕孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder，ASD)。需注意，虽然 ASD 与 GDD / ID 的遗传病因存在重叠，但本文不讨论 ASD 的遗传学评估方法。

评估发育轨迹对判断是否存在发育倒退至关重要：发育倒退可能提示神经退行性疾病或获得性疾病，需及时转诊神经科以及（或）遗传科本综述亦不涵盖发育倒退的具体诊断评估策略。

在评估 GDD / ID 患儿中，共病行为异常的识别至关重要，这些表现可能提示特定诊断。例如：Lesch-Nyhan 综合征和 Cornelia-de-Lange 综合征可表现为严重自伤行为[20, 21]，某些遗传疾病伴随特异性行为特征，如：Angelman 综合征患儿常表现出对水流或沙沙作响物品的特殊迷恋，Prader-Willi 综合征以皮肤抠抓和食欲亢进为特征，Rett 综合征可见中线刻板行为及强烈眼神接触，Pitt-Hopkins 综合征则多伴发作性过度换气与屏气发作[13, 14, 22, 23]。

除发育史外，还需明确是否存在其他健康问题。这些伴随特征常能通过表型特点缩小鉴别诊断范围。其他健康问题包括：神经系统症状（如癫痫发作、运动障碍、肌无力、眼球震颤、肌张力低下、痉挛状态、肌张力障碍、反射亢进、共济失调、局灶性神经体征）；视力或听力损害；喂养困难；脏器肿大；胃肠系统、皮肤、牙科、呼吸系统、心血管系统、肌肉骨骼系统或内分泌系统异常。特殊气味史（如枫糖尿症患者尿液或耳垢的枫糖浆气味）可能提示先天性代谢缺陷[24]。

家族史

采集三代家系图谱（详细询问兄弟姐妹、父母、祖父母、姑姨叔伯的健康状况）具有重要价值。家族中其他 GDD / ID 患者可能提示特定遗传模式，无其他受累者可能提示常染色体隐性遗传、新发常染色体显性遗传或 X 连锁遗传。精神疾病和（或）癫痫史可能是遗传性 GDD / ID 的线索（因不完全外显和表现变异性，某些遗传病可表现为家族成员的精神症状或癫痫）。卵巢早衰或共济失调或震颤家族史可能提示脆性 X 综合征[25]。个体有三次及以上流产史可能提示亲代存在染色体结构的平衡性重排（导致子代更容易发生不平衡性染色体结构异常），高龄父

亲（新发显性突变风险）或高龄母亲（＞ 35 岁，非整倍体风险）需特别关注。体外受精与印记疾病（如 Prader-Willi 综合征、Angelman 综合征）风险增加相关 [26, 27]。

临床检查

准确测量身高、体重及头围对鉴别诊断至关重要。通过标准化生长曲线评估头围生长速度，可识别小头畸形（区分先天性或后天性）、头围增长停滞、进行性小头畸形或巨颅畸形。体重或身高评估有助于判断生长发育迟缓。

若出现畸形特征及其他先天异常（如肢体缺陷）患儿应转诊遗传专科进行畸形学评估。颅面畸形特征包括异常头型、眼距异常或眼裂上斜或下斜、内眦赘皮、鼻梁低平、特殊鼻型、人中过长、耳廓异常。

皮肤检查：神经皮肤标志（牛奶咖啡斑、色素沉着或减退区、血管性皮损）可能提示特定疾病，偶见毛发或指甲异常。心脏听诊：杂音提示潜在先天性心脏病。肝脾肿大：可见于遗传性过度生长综合征及某些代谢病（如溶酶体病）。隐睾症：与某些遗传性神经发育障碍相关。视力或听力筛查：可由儿科医师完成。神经系统检查：可发现肌张力异常、肌无力或运动障碍。

辅助检查：神经影像学、视力、听力

对 GDD / ID 患儿建议进行眼科评估（诊断与治疗双重目的），视网膜及视神经异常可能提示潜在遗传病。语言发育迟缓者需听力评估，感音神经性耳聋可能具有表型提示价值 [28]。

当 GDD / ID 患儿存在以下情况时，磁共振成像 (MRI) 是必要的检查：伴头围异常、局灶性神经体征或症状、癫痫发作、肌张力增高或发育倒退 [5, 29]。当 GDD / ID 患儿存在以下情况时，磁共振成像 (MRI) 是必要的检查：或其他诊断评估（含遗传学检查）未明确病因时 [19]。神经影像可能显示出相对非特异性异常，例如非特异性改变：海马旋转不良、脑室形态异常或扩大、脑容量减少、髓鞘化延迟、胼胝体发育不良；神经影像也可能发现更具特异性的结构异常，如多小脑回、无脑回、脑室周围结节状灰质异位、前脑无裂畸形、小脑畸形。脑白质或基底节的信号异常有时也可通过其影像模式提示特定疾病 [30]。磁

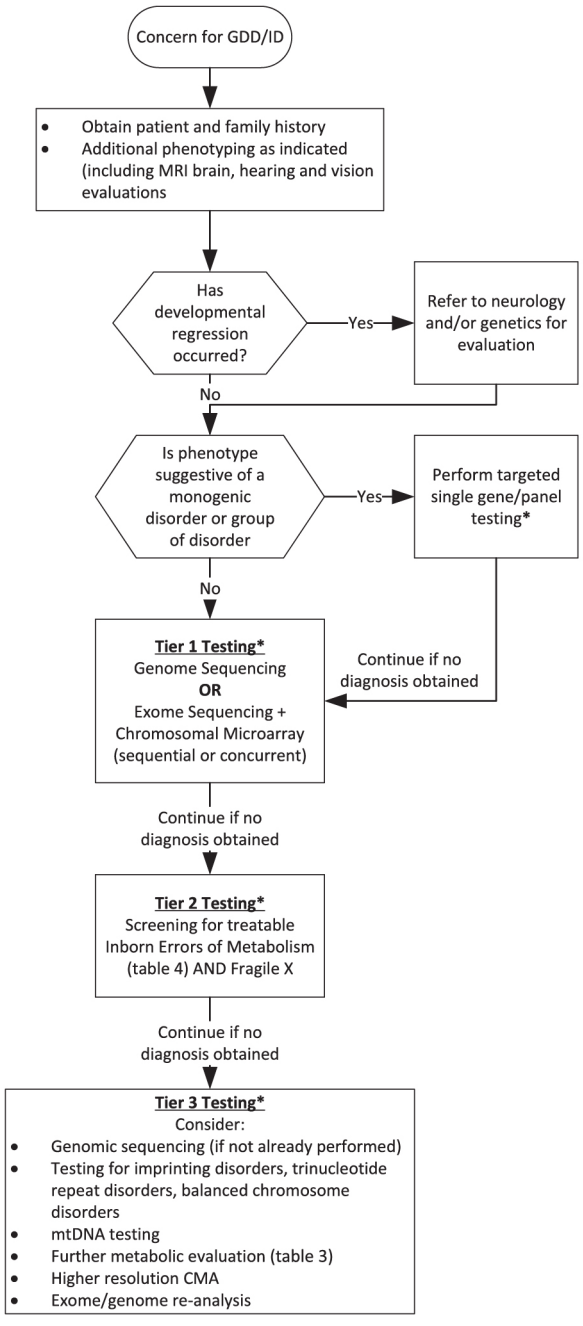


图 1　分层无假设性诊断评估流程
*遗传检测需由遗传学专科协助
CMA：染色体微阵列分析；GDD：全面发育迟缓；ID：智力障碍；MRI：磁共振成像

共振波谱 (MRS) 对某些先天性代谢异常（如肌酸代谢障碍）评估有价值 [31]。

非表型导向的诊断性评估方法

若病史采集、家族史分析、体格检查及相关辅助检查未能明确诊断方向，则可采用无假设性（非靶向）的算法化评估策略，该策略需综合考量诊断效能、检测成本与技术复杂性以及结果的潜在影响。既往已发表的无假设性评估方案包括美国儿科学会 (AAP) 早期版本指南、美国神经病学学会 (AAN)、加拿大儿科学会 (CPS) 以及可治疗性 ID 计划 (TIDE) 协议提出的建议 [1, 5, 32]。AAP 基于诊断效能与实用性考量，提出以下更新版分层无假设性评估流程（图 1）。儿科医师可根据自身专业判断在遗传学评估流程的任意节点选择转诊遗传学专科医师；若当地无遗传学专家资源，可考虑由神经科医师和（或）经验丰富的儿科医师（包括发育行为专科医师）进行更高阶评估。

第一层级：全基因组测序或全外显子组测序联合染色体微阵列分析

美国医学遗传学与基因组学学会 (ACMG) 近期建议，将全外显子组或全基因组测序作为患有 GDD / ID 或先天性异常的儿科患者的一线或二线检测手段 [33]。鉴于其优越的诊断效能及早期应用时的更高成本效益比，AAP 建议在多数情况下将全外显子组或全基因组测序作为 GDD / ID 的一线检测方案。全外显子组测序通过高通量（下一代）测序技术评估人类基因组全部蛋白质编码外显子区域，部分平台还可检测染色体拷贝数变异及较大基因内缺失或重复（通常≥ 3 个外显子）。现有数据显示全外显子组测序对 GDD / ID 的诊断率为 28% ～ 43%[33-35]。全基因组测序技术可检测几乎整个基因组（包括内含子及非编码区等外显子组测序未覆盖区域），同时具备检测拷贝数变异及结构重排的能力。研究证实其诊断效能较全外显子组测序提高 10% ～ 20%，但因技术可及性限制，目前临床应用少于全外显子组测序 [33-35]。全基因组测序可采用短读长（数百碱基对）或长读长（数千碱基对）测序技术，后者在检测大片段插入、缺失或重复、倒位、重复序列、易位及高度变异或重复元件等结构变异方面具有优势，但成本与耗时增加 [36]。

全外显子组或全基因组测序检出的基因变异需依据 ACMG 与分子病理学协会 (ACMG-AMP) 联合制定的变异分类系统进行解读。该体系通过严格标准评分将变异划分为五类：良性、可能良性、意义未明变异 (VUS)、可能致病及致病性变异 [37]。对于临床意义未明确的变异（既非良性亦非致病性），临床医师需结合专业判断进行解读，必要时可通过检测其他受累或未受累家系成员获取共分离数据 (segregation) 辅助判断，或补充功能试验（如代谢检测）及表型数据（如特异性神经影像异常）以验证或排除遗传诊断。需特别指出的是某些变异的解读结论可能会随着时间推移、数据积累而改变。因此遗传学专科医师应协助患儿家庭及接诊儿科医师（可能被咨询意见时）充分理解结果，必须强调部分意义未明变异的分类结论可能发生动态变化。

检测前的遗传学咨询应包含意义未明变异的讨论，以及偶然发现（继发发现）和非亲生关系（父源或母源验证）的可能性告知。关于偶然发现，ACMG 已明确列出 81 个具有临床干预价值的基因（包括癌症风险增加、心肌病、心脏传导障碍、结缔组织病及代谢病相关基因）[38]。这些基因的致病性变异默认包含在临床全外显子组报告中，但患者及家庭有权不接受或不知晓特定结果（即放弃结果告知权）。此类发现可能影响未来残疾保险、寿险及长期护理保险的承保决定。若提交家系三人样本（患儿及双亲），全外显子组或全基因组测序的诊断效能可显著提升，因其有助于确定新发变异并明确复合杂合变异的相位关系。该技术的局限性包括无法诊断重复扩增疾病疾病及甲基化异常 [39]，且存在特定基因组区域覆盖度不足、对＜ 3 个外显子的基因内缺失检测敏感度降低、无法识别平衡性染色体结构异常等问题。需特别注意的是，实验室对检测结果的解读高度依赖于临床医师提供的表型信息。目前人工智能技术

正被探索用于辅助基因组测序候选变异的自动化解读[40]。若家庭希望进行更具针对性的检测，以减少识别未知基因变异、意义未明变异或偶然发现的风险，可采用针对 GDD / ID 的靶向基因 panel。这类 panel 检测使用与外显子组测序相同的技术，但仅限于一组特定目标基因。由于各实验室检测方案缺乏统一标准，具体纳入基因及检测方法存在显著差异。某些实验室可能通过优化基因覆盖度及改进基因内缺失或重复检测能力（改变算法不合理）。但建议医疗机构根据具体 panel 性能评估选择。总体而言，靶向 GDD / ID 基因 panel 的诊断效能低于全外显子组或全基因组测序，除前文所述特殊情况外，一般不作首选推荐。若靶向 panel 检测未明确病因，可考虑进一步行全外显子组或全基因组测序，此类情况建议由遗传学专科医师或遗传学咨询师参与指导检测方案选择。

染色体微阵列分析

全基因组染色体微阵列检测 (CMA) 已被 AAP、AAN、CPS 和 ACMG 推荐为 GDD / ID 患儿评估的一线诊断方法[1, 5, 39, 41, 42]。AAP 目前仍建议将 CMA 与全外显子组测序（顺序或同步进行）共同作为 GDD / ID 无假设性评估的一线方案。CMA 可定量检测染色体的拷贝数增加或缺失，偶可发现较小的基因内缺失或重复，其具体分辨率因平台差异而异。基于单核苷酸多态性 (SNP) 技术的 CMA 还可识别基因组纯合区域，有助于诊断常染色体隐性遗传病或印记基因病（如单亲同源双体 / 单亲同源性纯合），但无法检测如平衡易位或平衡性环状染色体平衡性染色体结构异常[16]。CMA 对 GDD / ID 患儿的诊断效能为 15% ～ 20%[42]。由于该技术以无偏倚方式筛查全基因组拷贝数变异，因此可能会检出意义未明的拷贝数变异、近亲婚配证据或偶然发现（如癌症相关基因缺失），因此需进行检测前遗传学咨询。

检测前遗传学咨询应涵盖良性、可能良性、致病性、可能致病及意义未明变异等潜在结果的讨论。实验室通过数据判定分类级别，当证据不足时则标记为意义未明变异。若检测发现包含隐性遗传病基因的缺失区域，可判定携带者状态。癌症相关基因缺失等偶然发现可能影响未来残疾保险、寿险及长期护理保险承保决定。若检测结果显示存在大片段纯合区域（即一对染色体上对应区域的遗传信息完全相同），可能提示存在近亲婚配可能性。

尽管 CMA 总体诊断效能低于全外显子组或全基因组测序，但在检测染色体缺失或重复（包括微小基因内拷贝数变异）方面具有独特优势，且通常具有更快的报告周期和更简单的检测前咨询流程。儿科医师及其他非遗传学专科医师可根据资源可及性（如遗传学咨询师配备情况）及对遗传检测的熟悉程度选择优先进行 CMA 检测，同时安排遗传学专科转诊以备后续全外显子组 / 全基因组测序。可基于具体病例情况以及医患共同决策在测序前先行 CMA 检测，或在全外显子组测序阴性后补充 CMA 以增强拷贝数变异检测覆盖度。若首选全基因组测序，因其已包含充分的拷贝数变异评估，多数情况下可豁免 CMA 检测。

第二层级：脆性 X 综合征检测与代谢筛查

脆性 X 综合征检测

该病由 FMR1 基因 5′ 端非翻译区 CGG 重复扩增引起，需通过靶向检测测定重复次数（全外显子组或全基因组测序及 CMA 均无法检出）[25]。既往 AAP、AAN 及 CPS 立场文件均推荐将脆性 X 检测纳入男性 GDD / ID 患儿的一线无假设性评估[1, 5, 28]，但现有数据显示其总体诊断率仅约 1%（男女均适用）。鉴于检出率过低，部分学者建议在缺乏临床提示时不应将其作为 GDD / ID 一线筛查项目[43]。基于此，AAP 推荐在完成全外显子组或全基因组测序及 CMA 检测后，对表型非综合症的男女患儿进行二线评估；若存在符合脆性 X 综合征的特异性临床表现或家族史，则应提前至早期检测阶段（参见表型导向评估章节）。

可治性先天性代谢缺陷病筛查

先天性代谢缺陷病 (IEMs) 是导致 ID 最具治疗价

值的单基因病因，表现为酶活性缺陷或代谢物转运异常。通过早期诊断干预可显著改善预后。

虽然新生儿筛查项目已涵盖多种 IEMs，但具体病种及检测方法存在地域差异。应明确区分“筛查”与“诊断性评估”的概念，并了解新生儿筛查存在漏诊风险 [44,45]。

Karnebeek 团队通过系统文献回顾，报道了以 ID 为主要表现的 81 种可治性 IEMs（分属 14 类疾病），其中 50 种可通过常规血尿检测确诊，余下 31 种需特殊检测（如特定酶学分析、脑脊液检查或基因检测）[32]。

IEMs 常表现为综合征型 GDD / ID，但在疾病早期可能呈现为非综合征型 GDD / ID。需警惕的警示特征如下。

- 发育倒退
- 神经系统异常（癫痫、痉挛、运动障碍）
- 多系统受累
- 异常体味
- 基础生化异常（如酸中毒、低血糖）
- 影像学异常（脑萎缩、白质病变、深部灰质对称性损害、磁共振波谱异常如乳酸或甘氨酸升高或肌酸降低）
- IEM 家族史或近亲婚配

研究显示，代谢筛查对 GDD / ID 患儿的诊断率为 1% 至 5%[46]。该检测成本低廉、报告周期短，并且确诊后可显著改善预后。2014 年 AAP 指南 [1] 及 2018 年 CPS 立场文件 [5] 均推荐将代谢筛查纳入 GDD / ID 一线评估；但鉴于非综合征型患儿检出率极低，AAP 建议在完成全外显子组或全基因组测序及 CMA 检测后进行二线评估，除非存在特异性临床提示（参见 IEM 警示特征及表型导向评估章节）。需注意 CMA 和全外显子组或全基因组测序可检出绝大多数 IEMs（包括无显著生化异常者）。表 2 列出了可治性 IEMs 的推荐初始检测方案，除专项生化检测外，全血细胞计数、生化全套、肝功能及甲状腺功能等普筛项目亦具参考价值。对于存在运动发育迟缓、肌张力低下或肌无力症状者，建议检测基线肌酸激酶水平以筛查遗传性肌病（如肌营养不良、部分代谢性肌病）

表 2　第二层级评估中与 GDD 及 ID 相关的可治性先天性代谢缺陷病

疾病名称（致病基因）	未治疗时的临床特征	生化检测指标
苯丙酮尿症 (*PAH*)	发育迟缓 / ID、孤独症谱系障碍、湿疹、皮肤及毛发色素减少、癫痫 [48]	血浆氨基酸（苯丙氨酸升高）
经典型高胱氨酸尿症 (*CBS*)	发育迟缓 / ID、马凡体型（身材高大、脊柱侧弯、漏斗胸）、晶状体脱位和（或）高度近视、血栓形成风险增加 [49]	总同型半胱氨酸（升高）、血浆氨基酸（蛋氨酸升高）
有机酸血症	发育迟缓 / ID、代谢性酸中毒、高氨血症、生长发育停滞、癫痫、运动障碍、代谢性脑卒中 [24]	尿有机酸、血浆酰基肉碱、血氨
尿素循环障碍	高氨血症性脑病发作、蛋白质厌恶 [50]	血氨、血浆氨基酸 [瓜氨酸和（或）精氨酸异常]、尿有机酸（± 乳清酸升高）
肌酸缺乏综合征 (*AGAT*、*GAMT*、*SLC6A8*)	发育迟缓 / ID、孤独症谱系障碍、癫痫 [51]	尿肌酸 / 肌酐比值、血浆肌酸、尿及血浆胍基乙酸
Lesch-Nyhan 综合征 (*HPRT1*)	发育迟缓 / ID、孤独症谱系障碍、痉挛状态、运动障碍、尿酸性肾病 [20]	血浆尿酸（升高）、尿嘌呤及嘧啶代谢物
黏多糖贮积症	发育迟缓、行为异常、粗陋面容、肝脾肿大、眼科表现、骨骼畸形（如进行性脊柱侧弯）[52]	尿糖胺聚糖
生物素酶缺乏症	发育迟缓或倒退、肌张力低下、共济失调、癫痫、听力及视力损害、皮疹、脱发 [53]	生物素酶活性检测（若新生儿筛查未涵盖或临床高度怀疑）

表 3　第三层级补充筛查：与 GDD 及 ID 相关的先天性代谢缺陷病

疾病名称	临床特征	生化检测项目
先天性糖基化障碍 (*CDG*)	表型高度异质性，可能包括发育迟缓 / ID、肌张力异常、癫痫、凝血功能异常（同时存在促凝和抗凝倾向）、肝病、脂肪营养不良（脂肪分布异常）[54]	CDG 转铁蛋白检测、N- 聚糖、O- 聚糖、尿寡糖及游离聚糖分析
溶酶体贮积症	表型高度异质性，可能包括发育迟缓或倒退、癫痫、粗陋面容、肝脾肿大、骨骼畸形、角膜或视网膜异常、听力损失 [55]	尿黏多糖检测、尿寡糖分析、溶酶体酶筛查组合检测
过氧化物酶体病	表型高度异质性，包括发育迟缓或倒退、肌张力低下、癫痫、神经病变、颅面畸形、前囟门扩大、骨骼异常（如肢根短小、点状软骨发育不良）、肝病、肾病、听力损失、视网膜病变 [56]	血浆极长链脂肪酸测定、红细胞缩醛磷脂检测
Smith-Lemli-Opitz 综合征 (*DHCR7*)	颅面畸形、身材矮小、第 2 或 3 趾并趾、生长发育停滞、小头畸形、先天性心脏病、泌尿生殖系统畸形 [57]	7- 脱氢胆固醇水平检测
嘌呤和嘧啶代谢病（除 Lesch-Nyhan 综合征外）	表型高度异质性，包括发育迟缓或倒退、运动障碍、癫痫 [58]	尿嘌呤 / 嘧啶代谢物分析
Menkes 综合征 (*ATP7A*)	稀疏卷曲头发、面色苍白、皮肤关节松弛、重度肌张力低下、小头畸形、GDD、癫痫 [59]	血清铜及铜蓝蛋白检测

CAKUT：先天性肾脏和尿路畸形。

[参见表型导向评估章节]。

第三层级评估

针对 GDD / ID 的无假设性遗传学第三层级评估旨在识别前两个阶段可能遗漏的遗传学病因。具体内容包括：若已行全外显子组测序则考虑升级至全基因组测序；印记基因病检测；三核苷酸重复疾病筛查（某些检测方法或基因组合检测可能漏诊此类疾病）；若前期未涵盖则补充线粒体 DNA (mtDNA) 检测；针对 IEMs 开展超越第二层级实验室检查的深度生化评估（表 3）；核型分析以识别环状染色体等平衡性染色体重排；以及针对全外显子组测序可能漏检的基因内缺失或重复进行广谱筛查（可通过靶向 GDD / ID 缺失重复检测组合、高分辨率且包含疾病相关基因外显子层级覆盖的 CMA 或全基因组测序实现）。

若初次检测结果阴性，建议每 1 ～ 2 年对全外显子组或全基因组数据进行临床再分析 [47]。部分临床实验室提供免费再分析服务。在进行再分析时，由申请医生提供最新表型数据至关重要，这些更新信息可能显著影响检测结果解读。某些学术机构还具备科研级全外显子组再分析能力，这种迭代式分析策略的附加诊断价值已有文献证实 [60]。

其他检测手段

部分遗传性神经发育障碍与单基因位点 DNA 甲基化异常相关（参见前述印记基因病），而另一些疾病则表现为多基因位点甲基化异常。这种跨多个位点的特异性甲基化异常模式（即“甲基化特征“）具有疾病特异性，可作为诊断依据。尽管全基因组甲基化特征检测已进入临床应用阶段，但目前仅能评估有限病种，其应用价值主要集中在解释意义未明变异，或作为前述阴性检测后的补充筛查手段 [61]。

此外，基于面部形态学识别遗传疾病的计算机软件已被开发，但其实际临床应用价值仍有待验证 [62]。需注意的是，这类工具尚未成为常规临床检测项目。

伦 理 考 量

遗传检测涉及诸多伦理问题，包括潜在危害（隐私泄露、错误亲子关系判定）及检测可及性不平等。鉴于这些问题超出本文讨论范畴，建议读者参阅 AAP 政策声明《儿童遗传检测与筛查的伦理与政策问题》。

结论与建议

遗传性神经发育障碍在儿科人群中较为常见，儿科医师掌握规范化评估流程至关重要。早期明确遗传诊断可带来多方面获益。在条件允许时应优先选择表型导向的检测策略，但在多数情况下可采用无假设性评估方法。AAP 基于诊断效能及检测复杂度、管理影响等实际因素制定了无假设性评估建议。需要强调的是，本指南中的初始检测推荐并不排除必要时转诊相关专科（神经科、发育行为儿科、临床遗传学）进行深入评估。全文相关建议已贯穿各章节，并在图 1 中进行了可视化总结。

（李丽丽 译　巫瑛 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1 Moeschler JB, Shevell M, Moeschler JB, et al; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. Pediatrics. 2014;134(3):e903–e918. PubMed doi: 10.1542/peds.2014-1839

2 Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United States: 2009–2017. Pediatrics. 2019;144(4):e20190811. PubMed doi: 10.1542/peds.2019-0811

3 Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2003;60(3):367–380. PubMed doi: 10.1212/01.WNL.0000031431.81555.16

4 Schalock RL, Luckasson RA, Shogren KA. The renaming of mental retardation: understanding the change to the term intellectual disability. Intellect Dev Disabil. 2007;45(2):116–124. PubMed doi: 10.1352/1934-9556(2007)45[116:TROMRU]2.0.CO;2

5 Bélanger SA, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. Paediatr Child Health. 2018; 23(6): 403–410. DOI: https://doi.org/10.1093/pch/pxy093

6 Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. Arch Dis Child. 2014;99(4):386–389. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2013-304063

7 Theisen A, Shaffer LG. Disorders caused by chromosome abnormalities. Appl Clin Genet. 2010;3:159–174. DOI: 10.2147/tacg.s8884

8 Kochinke K, Zweier C, Nijhof B, et al. Systematic phenomics analysis deconvolutes genes mutated in intellectual disability into biologically coherent modules. Am J Hum Genet. 2016;98(1):149–164. PubMed doi: 10.1016/j.ajhg.2015.11.024

9 Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding - genetic basis of intellectual disability. F1000 Res. 2016;5:F1000. PubMed doi: 10.12688/f1000research.7134.1

10 Luo S, Valencia CA, Zhang J, et al. Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(51):13039–13044. PubMed doi: 10.1073/pnas.1810946115

11 Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. Clin Epigenetics. 2015;7(1):123. PubMed doi: 10.1186/s13148-015-0143-8

12 Kousi M, Katsanis N. Genetic modifiers and oligogenic inheritance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5(6):a017145. PubMed doi: 10.1101/cshperspect.a017145

13 Bird LM. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. Appl Clin Genet. 2014;7:93–104. PubMed doi: 10.2147/TACG.S57386

14 Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. J Endocrinol Invest. 2015;38(12):1249–1263. DOI: 10.1007/s40618-015-0312-9

15 Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJG, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. J Med Genet. 2014;51(8):495–501. PubMed doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102396

16 Savatt JM, Myers SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. Front Pediatr. 2021;9:526779. PubMed doi: 10.3389/fped.2021.526779

17 Shaffer LG; American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation.

Genet Med. 2005;7(9):650–654. PubMed doi: 10.1097/01.gim.0000186545.83160.1e

18 Kaufman L, Ayub M, Vincent JB. The genetic basis of nonsyndromic intellectual disability: a review. J Neurodev Disord. 2010;2(4):182–209. PubMed doi: 10.1007/s11689-010-9055-2

19 O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy EP, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations. Ir J Med Sci. 2016;185(1):241–248. PubMed doi:10.1007/s11845-015-1284-7

20 Jinnah HA. HPRT1 disorders. In: GeneReviews [Internet]. University of Washington; 1993–2021. 2000 Sep 25 [Updated 2020 Aug 6]

21 Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Genet. 2018;19(10):649–666. PubMed doi: 10.1038/s41576-018-0031-0

22 Weaving LS, Ellaway CJ, Gécz J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. J Med Genet. 2005;42(1):1–7. PubMed doi: 10.1136/jmg.2004.027730

23 Goodspeed K, Newsom C, Morris MA, Powell C, Evans P, Golla S. Pitt-Hopkins syndrome: a review of current literature, clinical approach, and 23-patient case series. J Child Neurol. 2018;33(3):233–244. doi: 10.1177/0883073817750490

24 Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: an updated review. Indian J Clin Biochem. 2011;26(4):319–325. PubMed doi: 10.1007/s12291-011-0134-2

25 Gallagher A, Hallahan B. Fragile X-associated disorders: a clinical overview. J Neurol. 2012;259(3):401–413. PubMed doi: 10.1007/s00415-011-6161-3

26 Odom LN, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17(6):517–522. PubMed doi: 10.1097/MED.0b013e32834040a3

27 Vermeiden JPW, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? Fertil Steril. 2013;99(3):642–651. PubMed doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.125

28 American Academy of Neurology, Child Neurology Society. Evaluation of the Child with Global Developmental Delay. American Academy of Neurology; 2011. Accessed April 9, 2024. https://www.aan.com/globals/axon/assets/2603.pdf

29 Noritz GH, Murphy NA, Murphy NA, et al; Neuromotor Screening Expert Panel. Motor delays: early identification and evaluation. Pediatrics. 2013;131(6):e2016–e2027. PubMed doi: 10.1542/peds.2013-1056

30 Ali AS, Syed NP, Murthy GSN, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of developmental delay in pediatric patients. J Clin Diagn Res. 2015;9(1):TC21–TC24. PubMed doi: 10.7860/JCDR/2015/11921.5478

31 Rajvanshi N, Bhakat R, Saxena S, et al. Magnetic resonance spectroscopy in children with developmental delay: time to look beyond conventional magnetic resonance imaging (MRI). J Child Neurol. 2021;36(6):440–446. PubMed doi: 10.1177/0883073820978006

32 van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: The Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia. Paediatr Child Health. 2014;19(9):469–471. PubMed doi: 10.1093/pch/19.9.469

33 Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al; ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2021;23(11):2029–2037. PubMed doi: 10.1038/s41436-021-01242-6

34 Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. Genet Med. 2019;21(11):2413–2421. doi:10.1038/s41436-019-0554-6

35 Ewans LJ, Minoche AE, Schofield D, et al. Whole exome and genome sequencing in mendelian disorders: a diagnostic and health economic analysis. Eur J Hum Genet. 2022;30(10):1121–1131. PubMed doi: 10.1038/s41431-022-01162-2

36 Oehler JB, Wright H, Stark Z, Mallett AJ, Schmitz U. The application of long-read sequencing in clinical settings. Hum Genomics. 2023;17(1):73–85. PubMed doi: 10.1186/s40246-023-00522-3

37 Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, 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). Genet Med. 2020;22(2):245–257. PubMed doi: 10.1038/s41436-019-0686-8

38 Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al; ACMG Secondary Findings Working Group. Electronic address: documents@acmg.net. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2023;25(8):100866. PubMed doi: 10.1016/j.gim.2023.100866

39 Savatt JM, Myers SM. Genetic testing in neurodevelopmental disorders. Front Pediatr. 2021;9:526779. DOI: 10.1002/humu.23607

40 De La Vega FM, Chowdhury S, Moore B, et al. Artificial intelligence enables comprehensive genome interpretation and nomination of candidate diagnoses for rare genetic diseases. Genome Med. 2021;13(1):153–171. PubMed doi: 10.1186/s13073-021-00965-0

41 Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines

Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med. 2010;12(11):742–745. PubMed doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f8baad

42 Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010;86(5):749–764. PubMed doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006

43 Borch LA, Parboosingh J, Thomas MA, Veale P. Re-evaluating the first-tier status of fragile X testing in neurodevelopmental disorders. Genet Med. 2020;22(6):1036–1039. PubMed doi: 10.1038/s41436-020-0773-x

44 Therrell BL Jr, Padilla CD. Newborn screening in the developing countries. Curr Opin Pediatr. 2018;30(6):734–739. PubMed doi: 10.1097/MOP.0000000000000683

45 Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The current state of newborn screening in the United States. Pediatr Clin North Am. 2019;66(2):369–386. PubMed doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.007

46 Tirosh E, Jaffe M. Global developmental delay and mental retardation—a pediatric perspective. Dev Disabil Res Rev. 2011;17(2):85–92. PubMed doi: 10.1002/ddrr.1103

47 Ji J, Leung ML, Baker S, Deignan JL, Santani A. Clinical exome reanalysis: current practice and beyond. Mol Diagn Ther. 2021;25(5):529–536. PubMed doi: 10.1007/s40291-021-00541-7

48 Mitchell JJ, Trakadis YJ, Scriver CR. Phenylalanine hydroxylase deficiency. Genet Med. 2011;13(8):697–707. PubMed doi: 10.1097/GIM.0b013e3182141b48

49 Morris AAM, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40(1):49–74. PubMed doi: 10.1007/s10545-016-9979-0

50 Mew NA, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML.Urea cycle disorders overview. In: GeneReviews [Internet]. University of Washington; 1993–2021. 2003 Apr 29 [Updated 2017 Jun 22]

51 Mercimek-Andrews S, Salomons GS. Creatine deficiency syndromes. In: GeneReviews [Internet]. University of Washington; 1993–2021. 2009 Jan 15 [Updated 2015 Dec 10]

52 Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford). 2011;50(5)(suppl 5):v4–v12. PubMed doi: 10.1093/rheumatology/ker394

53 Wolf B. Biotinidase deficiency. In: GeneReviews [Internet]. University of Washington; 1993–2021. 2000 Mar 24 [Updated 2016 Jun 9]

54 Witters P, Morava E. Congenital disorders of glycosylation (CDG): review. eLS. November 3, 2016. DOI: 10.1002/9780470015902.a0026783

55 Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tifft CJ. Lysosomal storage diseases. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):27. PubMed doi: 10.1038/s41572-018-0025-4

56 Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: biological, clinical and pathophysiological perspectives. Dev Disabil Res Rev. 2013;17(3):187–196. doi: 10.1002/ddrr.1113

57 Nowaczyk MJM, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C(4):250–262. PubMed doi: 10.1002/ajmg.c.31343

58 Nyhan WL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. Mol Genet Metab. 2005;86(1-2):25–33. PubMed doi: 10.1016/j.ymgme.2005.07.027

59 Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases-emerging concepts and future trends. Nat Rev Neurol. 2011;7(1):15–29. PubMed doi: 10.1038/nrneurol.2010.180

60 Shashi V, Schoch K, Spillmann R, et al; Undiagnosed Diseases Network. A comprehensive iterative approach is highly effective in diagnosing individuals who are exome negative. Genet Med. 2019;21(1):161–172. PubMed doi: 10.1038/s41436-018-0044-2

61 Cerrato F, Sparago A, Ariani F, et al. DNA Methylation in the diagnosis of monogenic diseases. Genes (Basel). 2020;11(4):355. PubMed doi: 10.3390/genes11040355

62 Dudding-Byth T, Baxter A, Holliday EG, et al. Computer facematching technology using two-dimensional photographs accurately matches the facial gestalt of unrelated individuals with the same syndromic form of intellectual disability. BMC Biotechnol. 2017;17(1):90. PubMed doi: 10.1186/s12896-017-0410-1

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2025;156(1):e2025072219*】