

- the six-minute walk test[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002,166(1):111—117.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(2):67—80.
- [5] 周玉民,王辰,姚婉贞,等. 中国七省市慢性阻塞性肺疾病患者的生命质量现况调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2009,32(4):248—252.
- [6] 吴纪珍,张罗献,马利军,等. 老年人慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能测定及其意义[J]. 医药论坛杂志,2004,25(23):10—12.
- [7] 吴纪珍,齐咏,马利军,等. IL-8和NF- κ B在慢性阻塞性肺疾病缓解期气道炎症中的作用[J]. 中国实用内科杂志,2006,26(10):752—754.
- [8] Ilumets H1, Rytälä P, Demedts I, et al. Matrix metalloproteinases -8, -9 and -12 in smokers and patients with stage 0 COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2007, 2(3):369—379.
- [9] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism[J]. *Cell*, 1986, 26, 47(6): 921—928.
- [10] Lee KY, Ho SC, Chan YF, et al. Reduced nuclear factor- κ B repressing factor: a link toward systemic inflammation in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 863—873.
- [11] Antonello Nicolini, Federico Merliak, Cornelius Barlascini, et al. Use of positive expiratory pressure during six minute walk test: results in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2013, 8(1): 19—25.
- [12] 陈秀利,刘扣英,孙培莉,等. 稳定期COPD患者CAT评分与6min步行距离相关性研究[J]. 护士进修杂志,2013,28(10):869—871.
- [13] Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort[J]. *Respir Med*, 2010, 104(6):849—857.
- [14] Manetsch M, Seidel P, Heintz U, et al. TLR2 ligand engagement upregulates airway smooth muscle TNF α -induced cytokine production[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(9):838—845.

·病例报告·

1例幼儿嵌合型48,XXYY综合征报告

张珊珊¹ 王楚怀^{1,3} 洪琦² 李晓晔²

1 临床资料

患儿男,2岁10个月,因“发现运动及语言发育落后1年余”就诊。患儿自幼运动及智力发育行为较同龄儿落后。10个月会独坐,1岁5个月会走。2岁时才开始有意识叫妈妈,2岁8个月才会叫爸爸、奶奶。患儿系足月剖宫产,出生时无窒息史。生后1个月内反应迟钝,不会主动吸吮;1岁3个月曾因隐睾行睾丸固定术(左侧)。爷爷奶奶属近亲婚配(姨表亲),父母非近亲婚配,生育患者年龄分别为34岁及31岁,无化学药物接触史。母孕时未有患病、流产等特殊状况出现,有一哥哥已6岁,无异常。查体:体重14kg,身高93cm,神志清楚,眼神呆滞,对外界反应淡漠,与人有对视,对呼名有反应,能理解简单指令并执行,喜欢模仿他人动作。头围48cm,眼距宽,鼻梁低平,腭弓高尖,后发际较低,通贯掌(-)。牙齿排列齐。儿童体型,第二性征未发育,阴茎无明显异常,左侧睾丸较小,质稍韧。心肺腹未见异常。四肢肌力、感觉正常,巴氏征未引出。会独走,步态稳。实验室检查:

0—6岁发育筛查测验(developmental screening test,DST,2岁4个月):发育商(DQ)<47,智力指数(MI)<49(运动相当于21月龄,智力相当于18月龄),属于发育延迟。脑电图(2岁4个月):正常范围。基因DNA芯片(2岁7个月):Xp22.3q28发生拷贝数重复,该区域代表了整条X染色体;Yp11.3q12发生拷贝数重复,该区域代表了整条Y染色体;提示多了1条X染色体和1条Y染色体。见图1。外周血细胞染色体核型分析:48,XXYY/47,XXY。见图2。

处理:给予磁疗、感应电治疗及音乐治疗等综合康复治疗。磁疗的部位为前额部、双侧颞部、枕部,采用小剂量,频率1Hz,20min/次,1次/日,20次为1个疗程,休息1周,共3个疗程。感应电治疗部位选取智三针、颞三针、四神聪、脑空穴等,频率2.5Hz,40min/次,1次/日,1个月为1个疗程,共3个疗程。音乐治疗利用两个实景画面和一个虚拟画面,以动态的图画、动物及生活场景为背景,配合声音和灯光,在受过专业训练的音乐治疗师的指导下,运用音乐特有的生理、心理

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.022

1 中山大学附属第一医院康复医学科,广州,510080; 2 深圳市宝安区妇幼保健院智力科; 3 通讯作者
作者简介:张珊珊,女,住院医师; 收稿日期:2014-09-23

图1 基因芯片结果

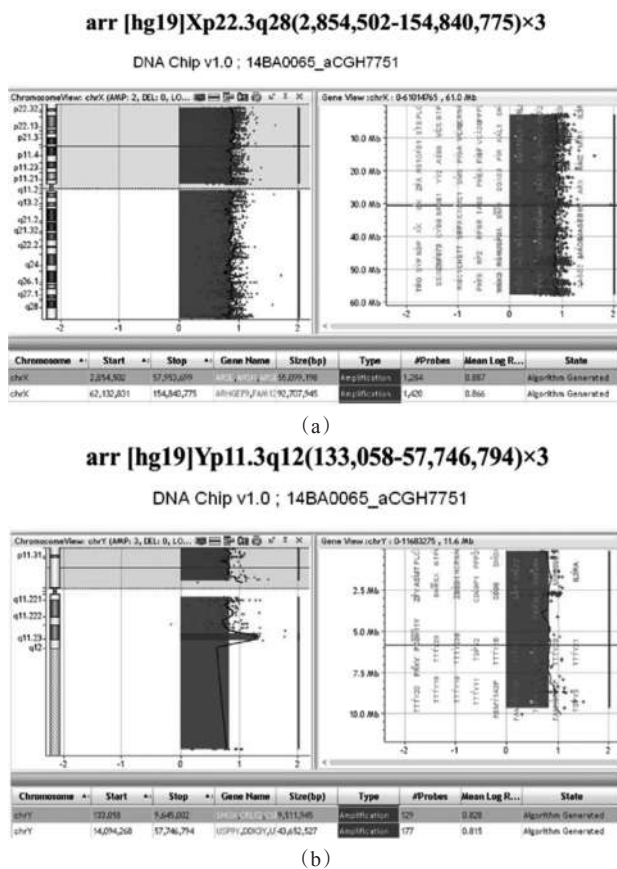
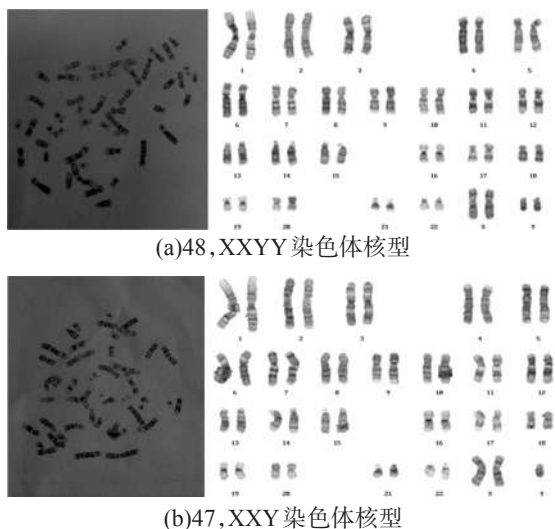


图2 外周血细胞染色体核型



效应使患儿经历音乐体验,消除心理障碍,改善大脑功能。30min/次,1次/日,2周为1个疗程,共6个疗程,同时口服脑蛋白水解物促进大脑发育。经3个月治疗,患儿语言理解能

力增加,能听懂日常简单指令,会说日常称呼及几个单字,可以回答简单问题;复查DST(2岁10个月)提示运动及智力功能有所改善:运动相当于2岁6个月水平,智力相当于2岁3个月水平。

2 讨论

Klinefelter综合征是一种性染色体非整倍体异常的疾病,由Klinefelter于1942年首先报道,在新生儿中的发病率为0.1%—0.2%。其中核型以47,XXY较多见,约占80%,而48,XXYY属变异型。本例患者核型为48,XXYY/47,XXY,是Klinefelter综合征的1例罕见病例。迄今为止国内报道的该病患者仅数例,多为成年男性,因不育、无精子症就诊而被发现。

Klinefelter综合征是由于患者双亲中有一亲代在生殖细胞形成过程中,生殖细胞染色体数目异常不分离。48,XXYY染色体的来源可能由于母亲的47,XXX异常核型分裂后的XX卵子与YY精子结合产生48,XXYY;或者父亲的生殖细胞减数分裂时,性染色体没有发生分裂引起的,即一个X卵子与XXY精子相结合产生48,XXYY。既往研究证明,卵子分裂错误与母亲年龄有关,母亲年龄较大,其卵子发生分裂过程中双线期过长、卵细胞纺锤丝功能下降,染色体不分离几率增加^[1]。也有研究表明,XY二体型精子的百分率与父亲年龄直线相关^[2]。此外,环境和农药污染、化学药品等致突变因素也可能是造成生殖细胞染色体不分离的重要诱发因素。本例患儿母亲受孕年龄为31岁,父亲生育时年龄为34岁,且爷爷奶奶属近亲婚配,无化学制品接触史,患儿染色体异常可能与父母生育年龄大、家族遗传有关。

48,XXYY综合征患者寿命基本正常。但因为X染色体上基因的额外拷贝干扰,降低了睾酮水平,影响男性性征发育。通常患此类疾病的患者在青春期前无明显临床症状,仅有不典型的男性化表现。青春期后由于不能产生足够的睾酮,性腺功能低减的症状和体征开始表现出来:阴毛及体毛较少、阴茎短、肌肉发育不良,乳房增大的风险增加;身高多在正常范围,或者偏高,但下肢较长;70%患者主诉性欲低下、性功能差,仅20%患者出现较正常的胡须生长,绝大部分男性不育^[1]。研究表明,嵌合型患者临床表现较少,内分泌异常也不显著^[3]。

48,XXYY综合征因与Klinefelter综合征有相同的临床表现,如身材高大、小睾丸、男性不育,最初被可视克氏征的一个变异型。然而,最新研究表明,48,XXYY的睾丸功能障碍的病理生理机制与克氏征不同,而且由于额外的X和Y染色体上影响神经发育,导致患者早期发育迟缓发生率较高,且易出现童年学习困难、智力低下,日常生活适应能力下降^[4]。男性X染色体数目越多,智力障碍越严重。此

外,48,XXYY综合征患者通常伴有牙齿问题、震颤、注意缺陷障碍、过敏反应等^[4]。本嵌合体48,XXYY/47,XXY生后有隐睾,因发育延迟、智力低下就诊,查体时发现眼距宽、鼻梁低平、智力低、阴茎和睾丸小而行基因DNA芯片及染色体检查得以确诊。

研究表明,48,XXYY综合征患者除性特征异常及智力发育障碍外,常伴有其他疾病。Meschede等^[5]发现先天性心脏病更容易发生在48,XXYY患者中。Dubois等^[6]报道了1例成人48,XXYY患者合并2型糖尿病。Karampelas等^[7]报道48,XXYY患者伴有严重视力低下及视网膜功能障碍。同时,48,XXYY综合征患者患非霍奇金淋巴瘤的风险升高^[8]。48,XXYY具有较低的认知能力,行为较同龄人幼稚,并且具有暴力倾向^[9]。Tartaglia等^[10]发现48,XXYY成人伴有性腺功能减退症、深部静脉血栓形成、意向性震颤等,且头颅MRI显示白质异常。有学者认为,MRI白质高信号可能是认知低下的重要因素^[11]。

本病例检测除外周血细胞染色体核型分析,还使用了基因芯片技术。基因芯片技术是一项高效、准确的DNA序列分析技术,具有特异性强、灵敏度高、快速检测和高通量的特点。将基因芯片用于检测分子突变,不仅可准确地确定突变位点和突变类型,还可检测多个基因甚至整个基因组,大规模地检测和分析DNA的变异及多态性^[12]。基因芯片为有效筛查和诊断染色体病提供了一个新的快速高效实用的分子诊断平台,将逐渐在临床得到普遍应用。本例48,XXYY/47,XXY基因芯片结果发现X染色体短臂(Xp)上的22区域3q28发生拷贝数重复及Y染色体短臂(Yp)上的11区域3q12发生拷贝数重复。

由于本病目前仍缺乏特异性治疗手段。青春前期症状不明显,容易被忽视,多数患者往往在青春期后出现症状或是因不育前来诊治才得到确诊,延误了最佳治疗时机。早期发现,早期诊断,及时治疗很重要。对于智力低下、学习困难、行为异常、震颤、小睾丸或隐睾的儿童,应进行染色体核型分析^[13]。对有严重语言发育落后的患儿,非语言的认知评估和干预也非常重要;而那些有运动、神经系统落后的患儿应尽早进行康复治疗。本例患儿从1岁左右发现运动及智力发育出现落后,2岁7个月时基因诊断为嵌合体48,XXYY,2岁10个月就诊时发现精细动作欠灵活,步态基本正常,体格发育未见明显异常,经综合康复治疗,如磁疗、感应电治疗、音乐治疗和言语训练,运动和智力落后症状好转。该患儿可继续按目前方案治疗,并加入个性化言语训练,逐渐缩小其较同龄儿发育的落后程度,加快智力、语言发育进程,提高其生活质量。目前针对此综合征的康复治疗方法和效果尚未查到相关报道。

关于患儿智能及其他功能的预后,尚未有相关的文献报

道。根据张静敏等^[14]统计,确诊为Klinefelter综合征的患者中,<12岁的就诊原因主要为智能低下、尿道下裂、隐睾等,13—18岁的就诊原因为乳房增大、学习困难、性腺发育不良;>18岁的就诊原因多为第二性征不发育、不育症、婚检发现睾丸小、无精症等。由于青春期后突出问题主要集中在男性无精、不育方面。因此,青春期11—12岁开始,可采用雄激素替代治疗,芳香化酶抑制剂可以降低睾丸内雌性激素水平,增加睾酮生成,促使男性化。最好提前储备精子,尽早行睾丸抽取精子人工辅助生殖,这样拥有自己后代的几率会增加。当然,加强产前诊断才是防止患儿出生的最有效措施。

参考文献

- [1] 田莉, 张建武, 沈长新, 等. 1例嵌合型Klinefelter综合征患者细胞与分子遗传学研究[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(6): 545—550.
- [2] Arnedo N, Templado C, Sanchez-Blanco Y, et al. Sperm aneuploidy in fathers of Klinefelter's syndrome offspring assessed by multicolour fluorescent in situ hybridization using probes for chromosomes 6, 13, 18, 21, 22, X and Y[J]. Hum Reprod, 2006, 21(2):524—528.
- [3] Jakubowski L, Sabatowska M, Filipiak-Miastkowska I, et al. Neurological aspects of two patients with non-mosaic and mosaic polysomy of the X and Y chromosomes[J]. Neurol Neurochir Pol, 1999, 33:169—175.
- [4] Lote H, Fuller GN, Bain PG. 48, XXYY syndrome associated tremor[J]. Pract Neurol, 2013, 13: 249—253.
- [5] Meschede D, Nekarda T, Kececiglu D, et al. Congenital heart disease in the 48, XXYY syndrome[J]. Clin Genet, 1995, 48(2):100—102.
- [6] Dubois S, Illouz F, Pinson L, et al. Endocrine function in a 48, XXYY adult with type2 diabetes: case report with a review of the literature[J]. Ann Endocrinol, 2007, 68: 384—388.
- [7] Karampelas M, Gardner J, Holder G, et al. Retinal dysfunction and high myopia in association with 48,XXYY syndrome[J]. Doc Ophthalmol, 2013, 127: 245—247.
- [8] Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97: 1204—1210.
- [9] Visootsak J, Rosner B, Dykens E, et al. Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48, XXYY, 48, XXXY, and 49, XXXXY[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143: 1198—1203.
- [10] Arnedo N, Templado C, Sanchez-Blanco Y, et al. Sperm aneuploidy in fathers of Klinefelter's syndrome offspring assessed by multicolour fluorescent in situ hybridization using probes for chromosomes 6, 13, 18, 21, 22, X and Y [J]. Hum Reprod, 2006, 21(2):524—528.
- [11] Gropman A, Samango-Sprouse CA. Neurocognitive variance and neurological underpinnings of the X and Y chromosomal variations[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2013, 163:35—43.
- [12] Ryu DD, Nam DH. Recent progress in biomolecular engineering[J]. Biotechnol Prog, 2000, 16: 2—16.
- [13] Tartaglia N, Borodyanskaya M, Hall DA. Tremor in 48, XXYY syndrome[J]. Mov Disord, 2009, 24: 2001—2007.
- [14] 张静敏, 王世雄, 胡琴, 等. Klinefelter 综合征的临床与细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(12): 49—55.