

· 短篇论著 ·

肯尼迪病3例并文献复习

孙 美 董思语 刘 东 史兆春 金善泉 秦晓旋*

南京医科大学第一附属医院神经内科 (江苏 南京 210029)

【摘要】目的 分析探讨肯尼迪病(KD)临床特点。**方法** 收集我院3例KD患者的病例资料,对KD的临床表现、基因型特征及电生理检查进行分析总结。**结果** 3例患者均为男性,年龄30~53岁,以进行性近端肢体无力,乳腺发育、性功能减退、感觉障碍为主要临床表现,实验室检查可见肌酶轻中度增高,性激素分泌紊乱。肌电图提示广泛神经源性损害。基因检测明确三位受检者AR基因CAG重复次数均大于40次。**结论** KD是一种累及下运动神经元的缓慢进展的神经变性病,可伴有男性乳房发育、性功能减退等雄激素不敏感症状,电生理检查见广泛慢性进行性神经源性损害,可伴有感觉、运动神经传导波幅下降,基因检测可明确诊断。

【关键词】 肯尼迪病; CAG扩增; 雄激素受体; 临床表现

【中图分类号】 R74

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.05.004

Three Cases of Kennedy's Disease and Literature Review

SUN Mei, DONG Si-yu, LIU Dong, SHI Zhao-chun, JIN Shan-quan, QIN Xiao-xuan*.

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical characteristics of Kennedy disease (KD). **Methods** Three cases of KD in our hospital were collected, and the clinical manifestations, genotype characteristics and electrophysiological examination of KD were analyzed and summarized. **Results** These three KD patients were male and aged 30-53 years. They manifested with progressive proximal limb weakness, breast development, sexual dysfunction and sensory disorder. Laboratory examination showed mild to moderate increase in myoenzyme and disorder of sex hormone. Electromyography results showed extensive neurogenic damage. Genetic testing confirmed that the CAG repeats of AR gene in all three subjects were more than 40 times. **Conclusion** KD is a genetic disease concomitant with motor neuron nerve degeneration, breast development and sexual dysfunction. It can be confirmed by genetic testing.

Keywords: Kennedy Disease; CAG Amplification; Androgen Receptor; Clinical Features

肯尼迪病(Kennedy's disease, KD),又称脊髓延髓肌肉萎缩症,是一种由雄激素受体(androgen receptor, AR)基因第一外显子CAG异常扩展导致的X连锁隐性遗传的神经肌肉病。KD患者多在30~40岁发病,以脊髓、延髓肌无力,雄激素不敏感等为主要表现,该病进展缓慢,确诊多年后仍可保持良好的运动功能,10年生存率可达82%^[1]。KD误诊率高,易与运动神经元病等疾病相混淆。本文拟通过对我院基因确诊的3例KD患者的临床资料进行分析,结合相关文献复习,对该病的临床表现、发病机制、治疗预后等方面加以论述、讨论,旨在提高临床医师对该病的认知。

1 临床资料

1.1 病例1 男性,31岁,因“双下肢乏力1年,双小腿疼痛3月余”于2020年1月13日收住我院风湿科。患者2019年1月出现双下肢乏力,跑步等高强度运动不能耐受。2019年9月出现双小腿肌肉抽痛,运动后加剧,上楼等动作费力。2019年12月查肌酸激酶:1189.9U/L,门诊拟以“肌炎”收住风湿科病房。患者育有1子,为试管婴儿,患者外公有类似症状。其余既往史、个人史及家族史无特殊。查体:神清,精神可,乳腺发育,心肺腹查体(-)。专科查体:高级智能检查正常,颅神经查体(-),双手震颤,肩胛带肌及下肢近端肌肉萎

缩,四肢近端肌力4级,远端肌力5级,四肢腱反射(+),病理征(-),深浅感觉未见异常。入院后实验室检查:肌酸激酶:1098U/L↑,风湿免疫相关抗体(抗ENA抗体、自身免疫性肌炎抗体检测、抗核抗体)、甲状腺功能、肝肾功能电解质均正常。肌电图:上下肢神经源性损害(慢性失神经损害为主,偶可见自发电位)。肌肉活检:符合神经源性病理改变。基因检测:AR基因CAG重复次数为51次(图1)。

1.2 病例2 男性,53岁,因“四肢乏力、麻木3年,加重6月”于2020年6月13日收住于我院风湿科。患者3年开始逐渐出现双下肢乏力,进行性加重,当地医院考虑“腰椎间盘突出”,牵引等物理治疗后未见好转,并逐渐出现四肢麻木感。6个月前,患者症状明显加重,活动困难。门诊拟以“皮肌炎”收住风湿科病房。患者既往有“高血压”病史,有“阑尾炎、痔疮”手术史,有“青霉素”类药物过敏史,有长期酗酒史20年。患者育有1女,为自然生产,其他既往史、个人史及家族史无特殊。查体:神清,精神可,双侧乳房发育,心肺腹查体(-)。专科查体:高级智能检查正常,颅神经查体(-),口周及双手静止性震颤,未见明显肌肉萎缩,四肢近端肌力4级,远端肌力5级,四肢腱反射(-),病理征(-)。深浅感觉未见异常。实验室检查:肌酸激酶:565U/L↑,甘油三酯:3.84mmol/L

【第一作者】 孙 美,女,住院医师,主要研究方向:认知障碍,神经肌肉疾病。E-mail: 18851720263@163.com

【通讯作者】 秦晓旋,女,主治医师,主要研究方向:神经肌肉疾病。E-mail: 185789282@qq.com

L↑，肿瘤标志物、甲状腺功能、抗ENA抗体、抗核抗体肝肾功能电解质无异常。T细胞亚群：CD3+CD4+(辅助T细胞)：48↑%，CD3+CD8+(抑制性/细胞毒T细胞)：14.5%↓。CD3(总T淋巴细胞)：62.3%↓，CD19(B细胞)：21%↑。性激素(FSH+LH+PRL+E2+T+P)：睾酮：11.73nmol/L↓，孕酮：0.6nmol/L↓，泌乳素：106.19mIU/L↑。肌电图：广泛神经源性损害(慢性失神经损害)，多处神经可见感觉纤维传导波幅下降或测不出。肌肉活检：符合神经源性病理改变。基因检测：AR基因CAG重复次数为49次(图2)。

1.3 病例3 男性，58岁，因“双下肢无力6年，加重1年”于2020年10月13日收住于我院神经内科。患者6年前无明显诱因出现双下肢无力，蹲下起身稍费力，行走较长时间感小腿肌肉酸痛，未在意。近1年来无力加重，上坡困难，容易摔倒，并自觉双上肢精细活动差，提重物较长时间后左上肢

体乏力明显，偶尔饮水呛咳、流涎。患者有“颈部脓肿切开引流术”史，育有1子1女(均为正常生产)，但性功能障碍多年。其余既往史、个人史及家族史无特殊。查体：神清，精神可，心肺复查体(-)。专科查体：高级智能检查正常，颅神经查体：舌肌萎缩、纤颤。余肢体未见明显萎缩，四肢近端肌力4级，远端肌力5级，双上肢腱反射(-)，双下肢腱反射(+)，病理征(-)。四肢深浅感觉正常。实验室检查：生化全套：乳酸脱氢酶：272U/L↑，肌酸激酶：438U/L↑，甘油三脂：4.67mmol/L↑。性激素(FSH+LH+PRL+E2+T+P)：泌乳素：309.72mIU/L↑，雌二醇：202pmol/L↑。肝肾功能电解质、肿瘤标志物、抗ENA抗体、抗核抗体、尿轻链、甲状腺功能未见明显异常。肌电图：广泛慢性神经源性损害，所测神经感觉纤维传导波幅下降或测不出。基因检测：AR基因CAG重复次数为45次(图3)。本研究病例的基本情况和临床表现见表1。

表1 3例肯尼迪患者的临床特征

病例			病例1	病例2	病例3
年龄(岁)			30	53	58
起病时间(年)			1	3	6
首发症状			双下肢无力、疼痛	四肢无力	双下肢无力
家族史			有(外公)	无	无
检验	肌酸激酶(U/L)		1389	565	272
	睾酮(nmol/L)		无	11.73	8.6
	孕酮(nmol/L)		无	0.6	1.85
症状	震颤		有	有	有
	乳腺发育		有	有	有
	肌肉萎缩		肩胛带，双下肢近端肌	舌肌	舌肌
	性功能障碍		有	有	有
	麻木		无	有	无
肌电图	运动神经纤维	传导速度	正常	部分未测出	正常
		波幅	正常	部分波幅减低/未测出	正常
	感觉神经纤维	传导速度	正常	部分未测出	部分未测出
		波幅	正常	部分波幅减低/未测出	部分波幅减低/未测出
	同心圆针电极	自发电位	2处	无	无
		MUP	时限、波幅均延长	时限、波幅均延长	时限、波幅均延长
	募集相		单纯混合型	单纯相	单纯相
	(CAG)n:		51	49	45

注：(CAG)n: CAG重复次数；MUP：运动单位电位；睾酮正常范围：6.07~27.10nmol/L；孕酮正常范围：1.27~3.5nmol/L；肌酸激酶正常范围：0~171U/L

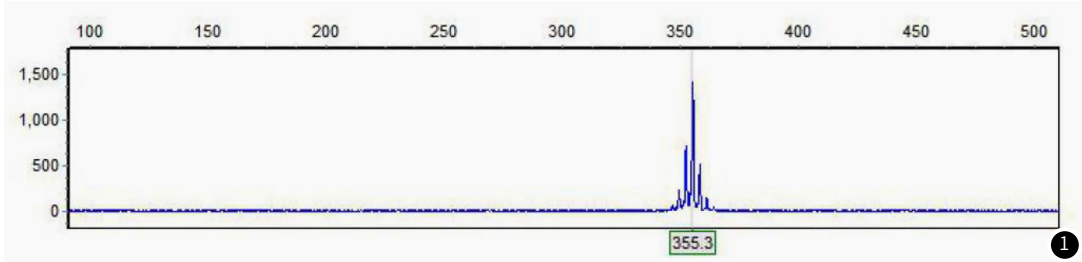


图1 病例1患者基因检测图

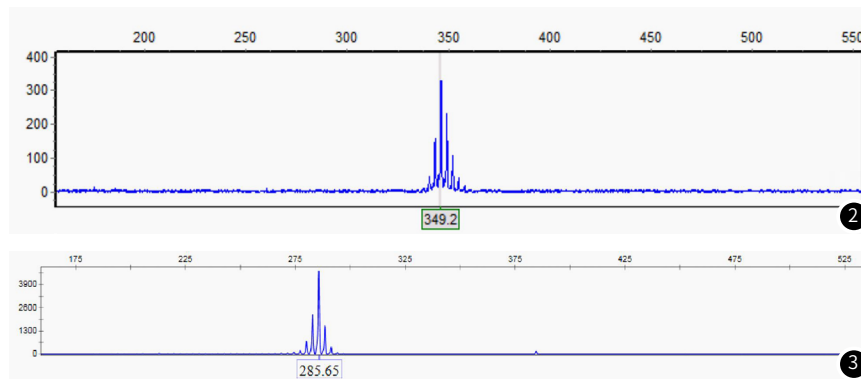


图2 病例2患者基因检测图。图3 病例3患者基因检测图。

2 讨论

KD由Kennedy等^[2]在1968年首先报道,该报道详细描述了11位来源于两个家系的缓慢进展的脊髓延髓肌无力患者,并提出KD很大可能为一种X连锁的隐性遗传性疾病。1991年La Spada等^[3]提出KD的致病基因是位于X染色体q11-12位置上的AR基因,由CAG异常扩增导致。KD发病率低,世界范围内均有病例报道,但缺乏大型的流行病学调查,现有的小范围调研估计KD的发病率在1.58/100000~15/100000之间^[4-6],但考虑到KD主要为男性患者,女性携带者甚至是女性纯合子患者可没有症状或者症状非常轻微, KD的发病率可能被严重低估。

AR归属于类固醇/甲状腺激素受体超家族,非激活状态时与热休克蛋白等结合组成复合体,一旦与睾酮或二氢睾酮结合激活,可与热休克蛋白分离并发生构象改变进入细胞核内,后经核移位、染色质结合、与转录辅助因子的相互作用调节基因表达。AR对男性性分化及青春性发育起重要作用,在肾脏、骨骼肌、肾上腺、皮肤和中枢神经系统等非生殖器官中也均有表达,这表明AR对各级组织均有重要影响^[7-8]。CAG异常扩增可导致多聚谷氨酰胺延长,AR转录活性抑制,而动物实验证实,AR异常表达对KD的发生发展至关重要^[9-10],可能与AR功能丧失导致神经元变性和异常AR的神经元毒性作用相关^[11]。此外,动物实验还证实降低血清睾酮可阻止KD疾病症状的出现,这也从一定程度上说明KD是一种激素依赖性疾病^[12]。

KD可出现全身多系统受累的症状体征。包括神经系统症状,神经心理异常、激素水平紊乱、代谢改变、心脏、骨骼及生殖泌尿系统改变等。Atsuta等^[13]的研究纳入了223名KD患者,是迄今为止纳入病人数量最多的研究,该研究重点研究KD病程中的9个里程碑事件,分别是手部震颤、肌肉无力、爬楼困难(扶手上楼梯)、构音障碍、吞咽困难、使用拐杖、使用轮椅、吸入性肺炎、肺炎后死亡死亡,患者出现上述事件的中位年龄分别为33岁、44岁、49岁、50岁、54岁、59岁、61岁、65岁,且CAG重复次数与里程碑事件的发生年龄患者显著负相关,但与疾病进展速度无关。

一项针对我国东部地区的KD患者研究显示,35.5%的KD患者出现球部症状,96.1%出现肢体无力(75.5%出现下肢无

力),34.8%出现男性乳房发育,13.5%出现手部震颤^[14]。KD患者内分泌受累可先于神经系统症状之前出现,雌激素水平增高,睾酮水平异常(增高或降低)^[15],这可能与不同患者所处年龄及疾病进展阶段不同有关。如本文结果所示,三例病患均有震颤、肢体无力、乳房发育,病例2和病例3的睾酮水平平均降低,雌激素水平正常。电生理检查是KD诊断的重要环节,对多种亚临床病变区域的检测更为敏感,将周围神经以延髓段、颈段、胸短、腰骶段进行划分,则KD的神经电生理异常可表现为多个节段的慢性进行性神经源性损害,易与运动神经元病混淆,但KD也易累及感觉神经纤维,如本文所述,两位患者均出现感觉纤维传导的波幅度减低。

综上所述,KD是一种罕见而复杂的全身性疾病,以神经、内分泌、肌肉受累症状为主,详细的病史采集、体格检查、实验室检查、基因检测有助于疾病的早期诊断。KD尚缺乏有效治疗手段,目前只能根据临床症状进行相应的对症处理,本研究期待未来的多中心合作,为疾病的基因治疗、生物学标志物等方便提供更多线索。

参考文献

- [1] Chahin N, Klein C, Mandrekar J, et al. Natural history of spinal-bulbar muscular atrophy [J]. *Neurology*, 2008, 70 (21): 1967-1971.
- [2] Kennedy W R, Alter M, Sung J H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset [J]. *Neurology*, 1968, 18 (7): 671-680.
- [3] La Spada A R, Wilson E M, Lubahn D B, et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy [J]. *Nature*, 1991, 352 (6330): 77-79.
- [4] Guidetti D, Sabadini R, Ferlini A, et al. Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy [J]. *Eur J Epidemiol*, 2001, 17 (6): 587-591.
- [5] Bertolin C, Querin G, Martinelli I, et al. Insights into the genetic epidemiology of spinal and bulbar muscular atrophy: Prevalence estimation and multiple founder haplotypes in the Veneto Italian region [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26 (3): 519-524.
- [6] Finsterer J, Soraru G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's Disease) [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 58 (3): 321-329.
- [7] Chang C, Saltzman A, Yeh S, et al. Androgen receptor: An overview [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 1995, 5 (2): 97-125.
- [8] Gstir R, Schaffner S, Scheideler M, et al. Generation of a neuro-specific microarray reveals novel differentially expressed noncoding RNAs in mouse models for neurodegenerative

- diseases [J]. RNA, 2014, 20 (12): 1929-1943.
- [9] Adachi H, Kume A, Li M, et al. Transgenic mice with an expanded CAG repeat controlled by the human AR promoter show polyglutamine nuclear inclusions and neuronal dysfunction without neuronal cell death [J]. Hum Mol Genet, 2001, 10 (10): 1039-1048.
- [10] Brinkmann A O. Lessons to be learned from the androgen receptor [J]. Eur J Dermatol, 2001, 11 (4): 301-303.
- [11] Katsuno M, Tanaka F, Adachi H, et al. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) [J]. Prog Neurobiol, 2012, 99 (3): 246-256.
- [12] Katsuno M, Adachi H, Kume A, et al. Testosterone reduction prevents phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy [J]. Neuron, Cell Press, 2002, 35 (5): 843-854.
- [13] Atsuta N, Watanabe H, Ito M, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): A study of 223 Japanese patients [J]. Brain, 2006, 129 (6): 1446-1455.
- [14] 倪旺, 吴志英, 王柠. 我国肯尼迪病患者基因型表型关系及其与肌萎缩侧索硬化临床特点比较 [D]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [15] Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E, et al. A Comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (8): 3893-3901.

(收稿日期: 2021-05-25)