



电子、语音版

·临床研究·

肯尼迪病的临床特点及基因检测

杨梦雨^{1,2}, 王雪贞¹, 张浩^{1,2}, 傅晓凤^{1,2}, 陈金波¹, 衣香明¹

1. 滨州医学院附属医院神经内科, 山东 滨州 256603

2. 滨州医学院, 山东 滨州 256603

摘要:总结并分析2例肯尼迪病(KD)患者的临床表现、诊断、鉴别诊断及治疗。2例患者主要临床表现为进行性肢体无力、舌肌萎缩伴震颤;实验室检查示肌酸激酶(CK)明显增高;肌电图示上下肢周围神经损害且累及感觉纤维;雄激素受体(AR)基因检测CAG重复次数均>38。KD是一类以下运动神经元病变为主的疾病,基因检测是其诊断的金标准,还需与肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、糖尿病周围神经病(DPN)、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)相鉴别。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 36-40]

关键词:肯尼迪病;肢体无力;肌酸激酶;鉴别诊断;临床表现

中图分类号:R744.8

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.008

Clinical features and genetic testing of Kennedy disease

YANG Meng-Yu^{1,2}, WANG Xue-Zhen¹, ZHANG Hao^{1,2}, FU Xiao-Feng^{1,2}, CHEN Jin-Bo¹, YI Xiang-Ming¹

1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou, Shandong 256603, China

2. Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256603, China

Corresponding author: YI Xiang-Ming, Email: billann@163.com

Abstract: This article summarizes and analyzes the clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis, and treatment of two patients with Kennedy disease (KD). The two patients had the main clinical manifestations of progressive limb weakness, tongue muscle atrophy, and lingual tremor. Laboratory examination showed a significant increase in creatine kinase; electromyography showed peripheral nerve damage of upper and lower limbs involving the sensory fibers; androgen receptor gene testing showed a CAG repeat number of >38. KD is a type of disease with the main clinical manifestation of lower motor neuron lesions. Genetic testing is the gold standard for its diagnosis, and it needs to be differentiated from amyotrophic lateral sclerosis, diabetic peripheral neuropathy, and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 36-40]

Keywords: Kennedy disease; limb weakness; creatine kinase; differential diagnosis; clinical manifestation

肯尼迪病(Kennedy disease, KD)又称脊髓延髓肌萎缩症(spino bulbar muscular atrophy, SBMA),是一种罕见的、遗传性的多系统疾病,多于成年发病,疾病进展缓慢。不同地区KD发病率不同,我国发病率约为1/50 000^[1],而日本和芬兰西部的一些地区KD发病率约为1/8 500^[2]。KD作为一种运动神经元变性疾病,其主要临床表现为进行性的运动障碍,还可伴有感觉神经病变、睡眠障碍、代谢

障碍、自主神经功能紊乱等非特异性症状。本文将对我院最近确诊的2例KD患者病例进行报道,供大家参考。

1 临床资料

1.1 病例1

患者,男,49岁。因“四肢无力3年,伴言语不流利2个月”于2021年9月18日入我院治疗。患者自2018年无明显诱因出现四肢无力,可短时间抬举过肩,尚能持物及

基金项目:山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH206)。

收稿日期:2022-06-10;修回日期:2022-09-03

作者简介:杨梦雨(1998—),女,住院医师,硕士。Email:2367668718@qq.com。

通信作者:衣香明(1975—),女,主任医师,硕士。Email:billann@163.com。

行走,蹲起费力,无肢体麻木,无饮水呛咳、吞咽困难,症状持续存在,并逐渐进展,未行诊治。2021年7月自觉四肢无力较前加重,脱衣费力,偶尔持物困难,行走不稳,蹲起困难,伴言语不流利,伴吞咽困难及饮水呛咳。

患者既往有糖尿病病史7年,平时口服“二甲双胍缓释片(500 mg/次,每日2次)、格列美脲片(1 mg/次,每日1次)”治疗,血糖控制尚可。已婚,育1子,体健,家族中无患类似疾病的亲属。

神经系统查体:神志清楚,讲话鼻音,双侧额纹对称,双侧瞳孔等大等圆,对光反应灵敏,双眼闭目有力,无眼震,双侧鼻唇沟对称,伸舌困难,舌肌萎缩伴震颤,双侧咽反射减弱,乳房无发育,双上肢肌力近端4级,双上肢远端肌力4级,左下肢肌力4级,右下肢肌力4级,肌张力正常,四肢腱反射减弱,四肢末端呈“手套、袜子”样感觉减退,双侧 Babinski 征(-)。

入院后完善相关辅助检查:甘油三酯为 3.47 mmol/L (1.7~2.3 mmol/L),肌酸激酶(creatinine kinase, CK)为 336.60 u/L (26~174 u/L),血常规、肾功能、电解质、心肌标志物、凝血4项、甲状腺功能5项、肝功能、大小便、抗 CCP 抗体、血沉、ANA 抗核抗体检测未见明显异常。

头颅 MR 平扫+DWI 未见确切异常,颈椎 MR 平扫:C3~7 椎间盘突出(图1)。

四肢肌电图:神经传导研究(nerve conduction study, NCS)所检双侧胫、正中神经,左侧腓总、尺神经运动传导波幅降低;双侧正中神经感觉传导波幅降低。F 波示双侧正中、胫神经潜伏期延长。针极肌电图示左上肢及左下肢可见自发电位。EMG 提示广泛神经源性损害合并上下肢周围神经损害(运动及感觉纤维均受累)。

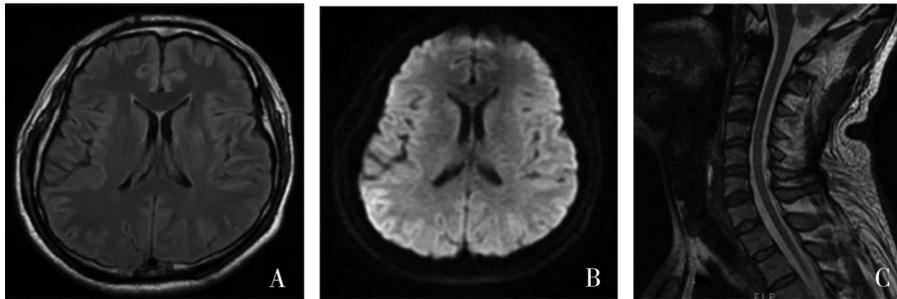
基因检测(迪安):AR 基因第1外显子的三核苷酸 CAG 重复数为47次(图2)。

血清检查(迪安):抗 GM1 抗体 IgG 阳性,抗 GD1b 抗体 IgM 阳性,抗 GM1 抗体 IgM 阳性。

脑脊液检测(迪安):抗 GM1 抗体 IgG 阳性。

遗传病基因检测[下一代测序(next generation sequencing, NGS)]套餐+NGS(迪安):未检出任何与受检者临床表现相关的致病变异、疑似致病变异及临床意义未明变异。

根据相关辅助检查及基因检测结果,考虑诊断为 KD。入院后给予控制血糖、营养神等对症治疗后,肢体无力较前有所改善,出院后继续用药,日常生活未受影响。



A: 颅脑 MRI; B: 颅脑 DWI; C: 颈椎 MRI(C3~7 椎间盘突出)

图1 病例1患者的影像学检查图片

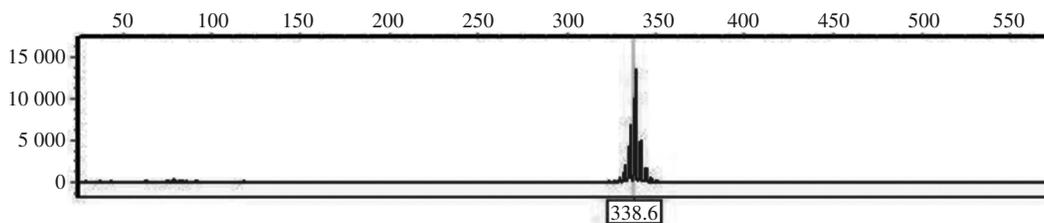


图2 病例1患者AR基因1号外显子CAG重复序列为47

1.2 病例2

患者,男,70岁。因“全身乏力伴双下肢震颤10个月,加重1周”于2021年10月14日入我院治疗。

患者曾于2019年5月行“椎动脉支架置入术”,术后规律服用“瑞舒伐他汀钙片(10 mg/次,每晚1次)”治疗。

自2021年1月无明显诱因出现全身乏力伴双下肢震颤,蹲起费力,伴四肢疼痛,尚能独立行走,无吞咽困难、

饮水呛咳,病情持续加重。

于2021年5月17日生化检查示:CK为829.1 u/L(入院前后CK结果见图3),遂停用“瑞舒伐他汀钙片”,上述症状未见明显好转且逐渐加重。2021年10月7日自觉双下肢震颤较前加重,蹲起困难,行走困难,偶尔可见肌肉跳动,伴重体力活动后喘憋。

既往双上肢抖动病史20余年,未行治疗;有房颤病史

5年,平时口服“比索洛尔(5 mg/次,每日1次)”治疗,已停药1年余;有急性喉痉挛病史5年,未行治疗;左侧椎动脉支架置入术2年,术后长期口服“阿司匹林肠溶片(100 mg/次,每日1次)、瑞舒伐他汀钙片(10 mg/次,每晚1次)”治疗,5个月前停用“瑞舒伐他汀钙片”。已婚,育1子,体检,家族中无患类似疾病的亲属。

神经系统查体:神志清楚,言语流利,双侧额纹对称,双侧瞳孔等大等圆,对光反应灵敏,双侧鼻唇沟对称,伸舌困难,舌肌萎缩伴震颤,乳房无发育,双上肢肌张力齿轮样改变,双下肢肌张力正常,四肢肌力5级,四肢腱反射减弱,双侧Babinski征(-),双侧肩带肌、斜方肌、骨间肌可见明显萎缩(图4)。

入院后完善相关辅助检查:总胆固醇为6.87 mmol/L,肌酸激酶为1368.70 u/L(图3),血常规、肾功能、癌胚抗原、CA199、凝血4项、甲状腺功能5项、大小便、血沉、

ANA抗核抗体检测未见明显异常。

颅脑MR平扫+DWI未见确切异常。颈椎MR平扫:C5~7椎间盘突出(图5)。

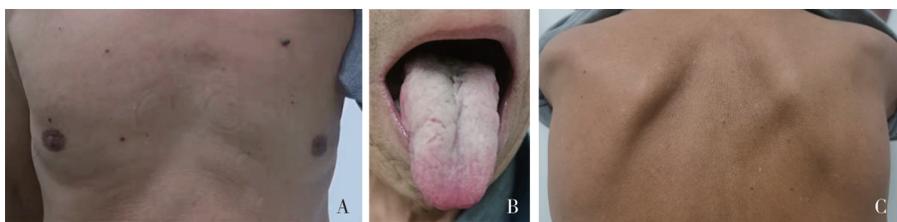
四肢肌电图:NCS所检右腓总神经运动传导波幅减低,双正中、尺、腓肠神经感觉传导波幅降低;F波示双正中、胫神经未见异常;针极肌电图示右上肢及胸锁乳突肌可见少量自发电位。EMG提示:①广泛神经源性损害;②上下肢周围神经源性损害(累及感觉纤维)。

基因检测:AR基因第1外显子的三核苷酸CAG重复数为44次。其子AR基因检测CAG重复次数为24(图6)。

入院后给予控制血压、调脂、左卡尼汀(2 g/次,每日1次)等对症治疗后,全身乏力较前好转,8 d后出院。出院后继续对症治疗;3周后随访,复查肌酸激酶为865.6 u/L(图3),病情欠稳定,继续给予对症治疗。

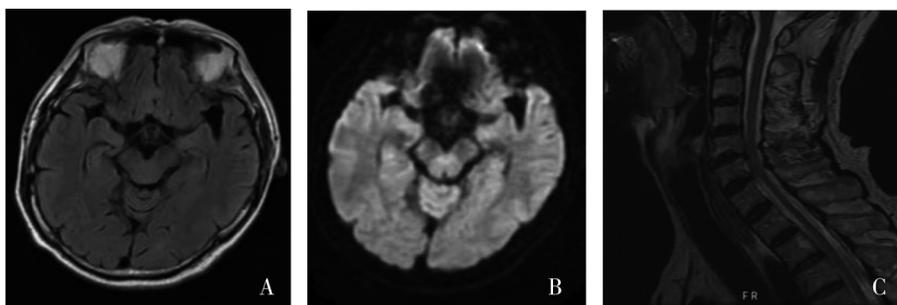


图3 病例2患者入院前后肌酸激酶结果



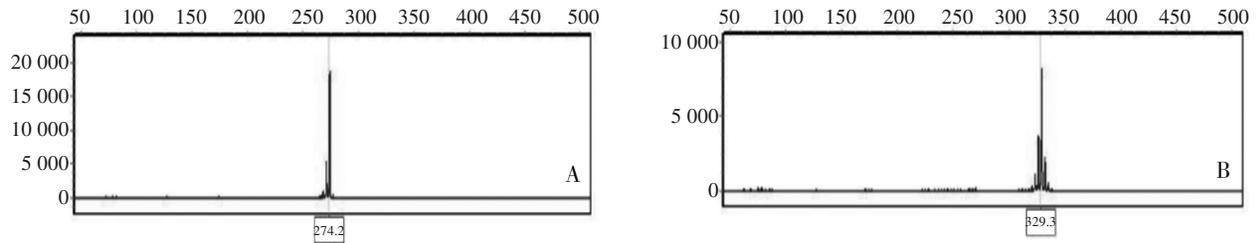
A:胸部未见明显增生;B:舌肌萎缩;C:肩带肌萎缩

图4 病例2患者肌萎缩及胸部发育情况



A:颅脑MRI;B:颅脑DWI;C:颈椎MRI图像(C5~7椎间盘突出)

图5 病例2患者影像学检查图片



A:病例2患者AR基因1号外显子CAG重复序列为44; B:病例2患者儿子AR基因1号外显子CAG重复序列为24

图6 病例2患者及其儿子基因检测结果

2 讨论

KD是一种X-连锁隐性遗传的运动神经元变性疾病,由编码AR基因中的CAG三核苷酸扩增引起^[3],KD患者AR基因中扩增的重复片段长度为38~68个CAGs,而正常人群的CAG重复长度范围为11~32个CAGs^[2]。X-连锁隐性遗传意味着,患病的父亲不能直接遗传给儿子;而其女儿携带这种基因的概率为100%,然而多数女性携带者并没有明显的临床表现^[2,4]。KD的发病年龄多为30~50岁,且发病年龄与CAG重复长度呈负相关,男性多于女性,疾病进展缓慢,平均病程约为10年,预期寿命几乎正常,最常见的死亡原因是吞咽困难引起的吸入性肺炎^[5]。

AR基因检测为KD诊断的金标准,CAG重复长度范围>38被认为是致病的^[6]。AR基因被定位于X染色体(Xq11-12),包含有8个外显子和7个内含子,全长约90 kb,编码919个氨基酸蛋白。突变的AR因其第1号外显子N端的一段CAG重复序列异常扩增,导致AR蛋白多聚谷氨酰胺链(Poly Q)延长形成核包涵体,异常聚集于脑干、脊髓的运动神经元内。本文2例患者,进行AR基因检测,CAG重复数均大于38次,给予KD相应对症治疗后,症状均有所改善,符合KD诊断。而本文2例KD患者AR的三核苷酸扩展均为个体突变型,其子代均未遗传,家族中无患类似疾病的亲属。

KD的发病机制与突变的AR的毒性增加有关,聚谷氨酰胺扩增的AR不仅丧失了部分转录功能,而且有了新的毒性^[7]。AR是配体依赖的转录因子,突变AR蛋白与作为配体的睾酮相结合,在运动神经元核内或胞浆大量聚集,通过以下几种机制导致神经元死亡:①配体依赖的AR毒性;②热休克蛋白异常;③转录异常;④转录后异常修饰;⑤泛素化-蛋白降解及自噬系统变化等^[8]。

KD常见的临床表现主要包括运动症状和非运动症状。运动症状主要表现为下运动神经元受累,包括进行性肌无力、腱反射减弱、肌萎缩等,并逐渐累及球部肌肉,出现构音障碍、发音困难及吞咽困难^[9]。非运动症状包括(1)感觉神经病变:表现为肢体的麻木感、震动感和神经性疼痛,主要累及下肢远端,近58%的患者伴有足背麻木

和刺痛感^[6]。(2)全身症状:①与雄激素不敏感的男性乳房发育;②泌尿系受累,最常见的症状是膀胱出口阻塞^[10];③心律失常,会出现Brugada综合征样心电图改变^[2,11];④代谢功能障碍,糖耐量不耐受、血脂异常、胆固醇的变化和肝酶异常。(3)认知功能障碍:研究发现前额叶参与了KD的发病,部分患者存在认知障碍,其工作记忆和执行能力下降^[7]。(4)睡眠障碍:包括阻塞性睡眠呼吸暂停和快速动眼睡眠^[1-2,12]。(5)自主神经功能紊乱,包括射精困难和出汗减少^[12]。

KD可同时累及感觉神经和运动神经,其感觉症状通常是不对称的,部分KD患者同时患有糖尿病,易被误诊为糖尿病周围神经病(diabetic peripheral neuropathy, DPN)。DPN也可累及感觉纤维,其感觉症状比运动症状更突出,最常见症状为肢体麻木及疼痛,呈远端对称性^[13],下肢受损程度远高于上肢。DPN诊断是在明确有糖尿病病史基础上排除颈腰椎疾病、血管性病变、神经损伤等疾病。确定出现周围神经病变表现时,通过辅助检查(如肌电图)明确诊断,DPN的肌电图显示感觉阈值明显提高,运动及感觉神经传导速度均降低^[14]。相对于KD,DPN不会出现吞咽困难、饮水呛咳及舌肌萎缩、震颤等症状。颈椎病严重时可出现吞咽困难,但其不会出现舌肌萎缩及震颤,肌电图一般正常。本研究中病例1患者糖尿病病史7年,四肢肌力下降,四肢末端感觉减退,颈椎间盘突出,肌电图显示运动及感觉神经传导速度均降低,早期诊断为DPN,但患者出现吞咽困难、饮水呛咳及舌肌萎缩、震颤症状,与DPN不符,进行AR基因检测显示AR基因第1外显子的三核苷酸CAG重复数为47次,最后诊断为KD。

KD主要累及延髓和肢体近端肌肉,伴有CK增高的现象^[4],CK是KD病最典型的代谢指标,多数KD患者CK升高到正常范围的4倍左右;CK升高原因目前有以下2个方面:①肌纤维长期失去神经支配后萎缩导致,KD患者肌电图提示神经源性损害,提示慢性失神经支配。②肌源性损害:肌肉卫星细胞是AR基因表达的主要部位,毒性AR蛋白损害卫星细胞的功能,使得卫星细胞不能发

挥修复损伤作用^[7]。研究表明,服用糖皮质激素、止痛药或他汀类药物会引起肌酸激酶生理性增高。在本研究中,病例2患者在停用瑞舒伐他汀钙片后肌酸激酶仍升高,排除口服药物引起的肌酸激酶生理性升高现象,有助于KD的诊断。肌酸激酶增高的现象在早期易被误诊为肌病,有研究提示,部分被诊断为肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的患者实际上患有KD^[1]。KD与ALS的鉴别主要有以下几个要点:①ALS不仅累及下运动神经元,还累及上运动神经元(腱反射亢进、肌张力增高、病理征阳性)。②ALS平均病程小于KD平均病程,ALS进展较快,并逐渐发展为呼吸衰竭。③ALS患者血清磷酸肌酸激酶和乙酰胆碱酯酶增高,血清肌红蛋白水平(14~72 μg/L),常在正常范围内;KD患者血清肌红蛋白水平增高^[11];最新研究表明,肌红蛋白在反映KD患者肌纤维损伤程度方面似乎比CK更敏感^[11]。④ALS患者肌电图示四肢及躯干肌肉静止时存在大量自发电位,感觉神经动作电位正常;KD患者肌电图可出现少量自发电位,其感觉传导波幅降低^[15]。⑤ALS缺乏内分泌的相关临床表现。⑥KD患者全部为男性,女性为携带者(无症状或表现为反复的肌痉挛)。

KD与慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)鉴别点有①CIDP男女发病率相近,病程相对于KD较短;KD发病全为男性。②CIDP肢体无力自远端向近端发展;KD肢体无力由近端向远端。③CIDP脑脊液检查蛋白-细胞分离。④激素治疗CIDP有效^[16]。

KD发病机制已基本明确,但目前仍缺乏有效的治疗手段,临床上主要以对症治疗为主,也可行疼痛治疗(常用普瑞巴林及阿米替林等药物)、物理治疗、语言治疗等。KD经治疗后症状较前明显改善,但容易复发,无法根治。因此要尽早发现,尽早诊断,尽早治疗,延缓疾病的发展,为患者减轻痛苦,提高生活质量。目前在KD小鼠模型中,有研究已发现激素治疗的潜力,亮丙瑞林作为一种促黄体激素释放激素拮抗剂,可通过抑制睾酮及双氢睾酮的生成,减少脑干和脊髓运动神经元中异常AR在核内沉积,从而改善KD症状^[7]。在1项临床试验中,48周的随机安慰剂对照治疗后,再加96周的亮丙瑞林治疗显著改善了吞咽功能。在另1项临床试验中,接受5α-还原酶抑制剂(度他雄胺)治疗的KD患者双氢睾酮下降了约90%,但其对肌肉力量(主要测量)没有得到改善,证明睾丸激素足以激活和维持AR突变体基因的致病状态^[16]。在基因治疗方面,可以用反义寡核苷酸降低突变的AR的毒性来治疗KD^[9]。KD的基因治疗需要进一步研究,包括AR活性的调节以及减轻毒性的聚集等方面。

参 考 文 献

- [1] MALEK EG, SALAMEH JS, MAKKI A. Kennedy's disease: an under-recognized motor neuron disorder[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(6): 1289-1295.
- [2] BREZA M, KOUTSIS G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease [J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 565-573.
- [3] FISCHBECK KH. Kennedy disease[J]. *J Inherit Metab Dis*, 1997, 20(2): 152-158.
- [4] FINSTERER J. Perspectives of Kennedy's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1-2): 1-10.
- [5] 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(Pt 6): 1446-1455.
- [6] QUERIN G, SORARÙ G, PRADAT PF. Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinal neuronopathy): a comprehensive review from pathophysiology to therapy[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(5): 326-337.
- [7] ARNOLD FJ, MERRY DE. Molecular mechanisms and therapeutics for SBMA/Kennedy's disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(4): 928-947.
- [8] GRUNSEICH C, FISCHBECK KH. Molecular pathogenesis of spinal bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) and avenues for treatment[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(5): 629-634.
- [9] FINSTERER J, SORARU G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease)[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(3): 321-329.
- [10] PRADAT PF, BERNARD E, CORCIA P, et al. The French national protocol for Kennedy's disease (SBMA): consensus diagnostic and management recommendations[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 90.
- [11] GUO HX, LU M, MA Y, et al. Myoglobin: a new biomarker for spinal and bulbar muscular atrophy? [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(12): 1209-1214.
- [12] MANZANO R, SORARÙ G, GRUNSEICH C, et al. Beyond motor neurons: expanding the clinical spectrum in Kennedy's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(8): 808-812.
- [13] VINIK AI, NEVORET ML, CASELLINI C, et al. Diabetic neuropathy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4): 747-787.
- [14] 刘强, 梁健, 陈燕. 早期神经肌电图、震动感觉阈值测定及双下肢血管彩超检查对2型糖尿病周围神经病变的诊断价值[J]. *海南医学*, 2021, 32(15): 1950-1954.
- [15] HIROTA N, EISEN A, WEBER M. Complex fasciculations and their origin in amyotrophic lateral sclerosis and Kennedy's disease[J]. *Muscle Nerve*, 2000, 23(12): 1872-1875.
- [16] TANG LS, HUANG QY, QIN Z, et al. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features[J]. *J Neurol*, 2021, 268(8): 2757-2768.

责任编辑:龚学民