

个案报道

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002506

肯尼迪病 1 例并文献复习

刘 莉¹, 杨 健¹, 陈 智², 熊 昕¹

(重庆市中医院 1. 神经内科; 2. 骨科, 重庆 400011)

Kennedy disease: a report of one case and literature review

Liu Li¹, Yang Jian¹, Chen Zhi², Xiong Xin¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Orthopedics, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital)

【中图分类号】R746.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-02-01

肯尼迪病(Kennedy disease, KD)又称脊髓延髓肌萎缩症, 是一种罕见的 X 染色体连锁隐性遗传的下运动神经元变性疾病。KD 的遗传缺陷是定位于 Xq11-12 的雄激素受体(AR)基因第一外显子的 CAG 重复序列数目增多^[1]。1968 年, Kennedy WR 等^[2]首次报道了该疾病。KD 的临床表现以下运动神经元损害为主, 感觉神经和内分泌系统均可受累^[3]。现将重庆市中医院神经内科最近经基因确诊的 1 例 KD 病例报道如下。

1 病例摘要

患者, 男, 72 岁, 以“双上肢无力 3 年, 加重伴肌肉萎缩 2 年, 吐词欠清伴音调异常 1 年”为主诉于 2019 年 9 月 11 日入院。入院前 3 年, 患者无明显诱因出现双上臂上举乏力, 可短时间抬举过肩, 下肢活动未受影响, 无肢体麻木, 无口角歪斜, 无饮水呛咳、吞咽困难, 无意识丧失及大小便失禁。曾于重庆市多家医院骨科就诊, 诊断“颈椎病”, 予抗炎、促进骨代谢、营养神经及局部理疗等相关治疗后, 无力稍缓解。2 年前, 患者双上肢无力加重致活动受限, 脱衣困难, 偶尔执筷喂食困难, 伴有颈前、双前臂、双上臂、双手部肌肉萎缩, 以及左上肢肌肉跳动, 肢体无力未累及下肢, 伴有右下肢后外侧阵发性麻木。1 年前, 患者出现吐词欠清, 说话时语音语调改

变。患者 20 年前患“膀胱癌”, 已行手术治疗, 未复发和转移。已婚, 育 1 子 1 女, 子女健康, 家族中无患类似疾病的亲属。查体: 意识清楚, 吐词欠清晰, 语调降低。伸舌居中, 舌肌未见震颤及萎缩, 双侧咽反射减弱, 双侧斜方肌、三角肌、肱二头肌、肱三头肌、骨间肌等肌肉容量减少, 双上肢近端屈肌肌力 4 级, 伸肌肌力右侧 3 级、左侧 3 级, 双上肢远端肌力 5 级, 双下肢肌力 5 级, 四肢肌张力正常, 右上肢三角肌可见肌束颤动, 腱反射双侧(+), 双侧 C5-T1 浅感觉减退, 病理征均阴性, 无共济失调。辅助检查: 头颅、颈椎 MRI 示左侧额叶脑缺血灶; 颈 3/4、4/5、5/6、6/7 椎间盘膨出; 颈椎退行性改变; 肌酸激酶 460 U/L; 血常规、肾功、电解质、心肌标志物、凝血象、甲功、肝功、血糖、血脂、糖化血红蛋白、肿瘤标志物、大小便、抗 CCP 抗体、血沉、体液免疫+风湿全套、ANA 抗核抗体检测、ENA 自身抗体谱、性激素全套未见明显异常; 心电图正常。肌电图: NCS 所检双上肢、左下肢、左正中, 双尺、双桡, 双肌皮、双腋神经运动传导波幅减低, 左下肢运动传导及双上肢、左下肢感觉传导未见异常。F 波示右正中神经、左胫神经未见异常, 右正中神经出波率减低。H 反射示左胫神经未引出肯定波形, EMG 所检肌肉, 双三角肌、双肱二头肌、左指总伸肌、右小指展肌显示慢性神经源性损害。基因检测示 AR 基因第一外显子的 CAG 片段重复次数为 41 次(图 1)。

2 讨论

KD 是一种罕见的 X 连锁隐性遗传的下运动神经元病, 以进行性肌肉萎缩为特征。基因突变的主要机制是编码多聚谷氨酰胺链的 AR 基因第 1 外显子 N' 端的一段 CAG 三核苷酸重复序列数目增多(CAG ≥ 35)^[4], 致病蛋白 AR 与特异配

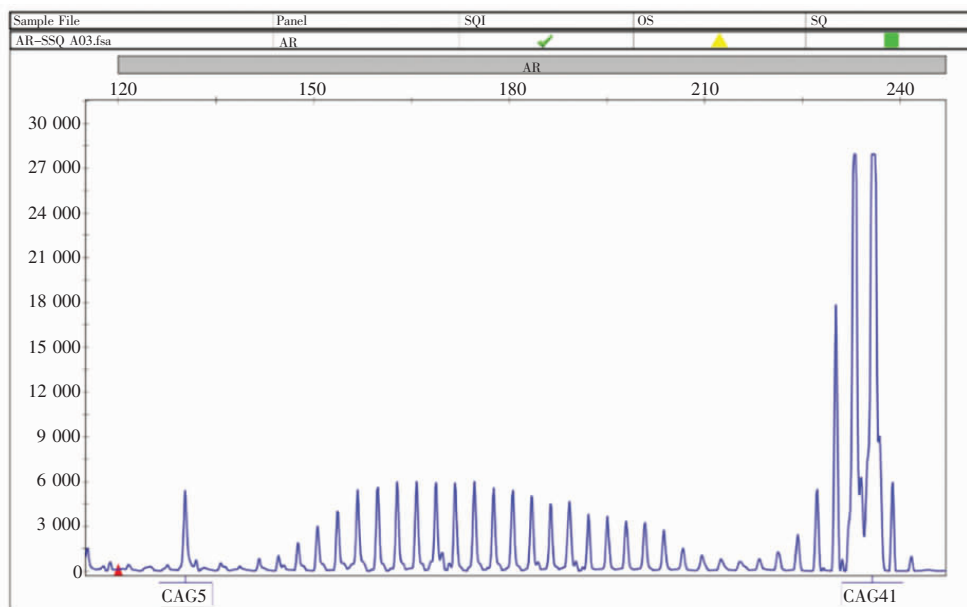
作者介绍: 刘 莉, Email: liulijasmine@126.com,

研究方向: 脑血管病及神经变性疾病。

通信作者: 熊 昕, Email: 1276072745@qq.com。

基金项目: 重庆市科研机构绩效激励引导专项资助项目(编号:jxyn2019-2-1)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200522.1616.010.html>
(2020-05-25)



注:图中 CAG5 是 CAG 重复数为 5 所在的峰图位置,此峰之后在 CAG 重复数 41 处有一个主峰,即受检者 AR 基因为 41 个 CAG 重复数

图 1 毛细管电泳结果图

体——睾酮结合后异位至核内,导致其在核内积聚,最终因其降解异常及毒性作用导致神经元变性死亡。因脊髓和脑干的运动神经元细胞中高表达睾酮代谢酶(5 α -还原酶),致睾酮积聚,与 AR 结合后导致运动神经元变性死亡。这也是 KD 主要累及运动神经元的原因^[6]。

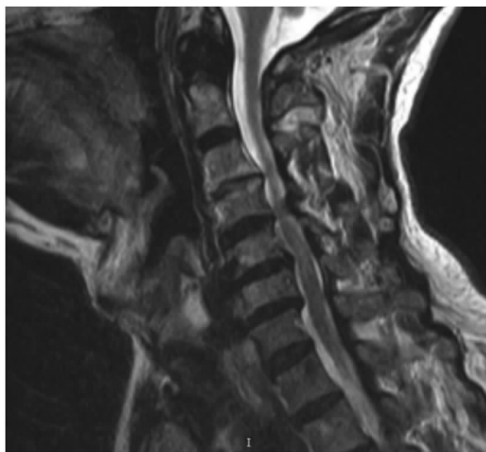
KD 的临床表现可分为运动症状和非运动症状。肌无力是 KD 的主要运动症状,患者就医的最常见症状是下肢无力(90%)。疾病早期,下肢无力通常从近端开始,可以此和遗传性远端运动神经病鉴别。其他症状如震颤、痛性痉挛可能早于肌无力出现^[8-9]。震颤通常表现为手部的高频姿势性震颤,腿部的姿势性震颤也有报道^[10]。延髓麻痹很少出现在疾病初期,常常发生于下肢无力之后,表现为构音障碍和吞咽困难、舌肌纤颤、口周束颤。约 80% 的 KD 患者晚期会出现吞咽困难,某些患者还会发生喉痉挛^[11]。口周束颤也是诊断 KD 的重要临床提示,尤其是伴有 KD 的其他疾病特征(如近端肌萎缩和男性乳房发育)时^[12]。下颌抽搐可能是由于自发的运动单位放电或口周肌肉自主收缩而引起^[13]。呼吸肌无力(呼吸衰竭)很少见,即使在疾病的晚期也是如此^[5]。KD 患者的神经系统体格检查均以下运动神经元体征为主,表现为肢体肌力下降,近端为著,伴肌肉萎缩、肌束颤动、腱反射减弱或消失。非运动症状主要表现为肢体远端麻木、刺痛等感觉障碍。这在超过一半的 KD 患者中有报告,但通常发生在疾病晚期^[14]。自主神经功能障碍不被认为是 KD 的一部分,但有证据指出自主神经系统症状可能是肯尼迪病的亚临床表现^[15]。与正常人相比,KD 患者的睡眠质量较差。阻塞性睡眠呼吸暂停是

KD 患者最常见的睡眠障碍。最近的一项研究中,22% 的 KD 患者在睡眠中表现出周期性的肢体运动^[16]。KD 患者多伴有雄激素不敏感表现,如男性乳房发育、生育力降低和睾丸萎缩,可从青春期开始一直持续到成年期^[17]。超过 40% 的 KD 患者在无良性前列腺增生的情况下出现中度或严重的下尿路症状,雄激素不敏感可能是其潜在的病因^[18]。血清肌酸激酶水平升高是 KD 的特征性生物化学指标^[13],可能与肌纤维破坏有关,有时可先于临床症状出现^[19]。大部分 KD 患者肌酸激酶水平升高至正常上限的 2~4 倍^[9]。KD 患者的性激素、血脂和血糖等也可出现异常^[20]。超过 90% 的 KD 患者会被检测到异常的神经电生理表现^[21],肌电图可见弥漫性失神经支配、感觉神经传导速度减慢、感觉神经动作电位波幅降低^[22]。

AR 基因中 CAG 重复序列扩增数目 ≥ 35 次是诊断 KD 的金标准^[4]。根据临床症状体征、生物化学指标及神经电生理表现,结合基因检测结果即可明确诊断。一项最新的国内的荟萃分析纳入了 170 例 KD 患者(分属于 46 个家系),总结了我国 KD 的临床特征^[23]:平均发病年龄为(39.12 $\pm$ 10.21)岁,从发病至确诊平均时间为(104.79 $\pm$ 83.86)个月,发病年龄和 CAG 重复序列数呈负相关,CAG 重复序列数最小为 35,最大为 65,平均为 49.00 $\pm$ 4.66;最常见的首发症状为双下肢近端无力(93 例,54.71%),其次是四肢无力(38 例,22.35%);随着病程的进展,93 例(54.71%)患者出现乳房发育和(或)性功能下降,143 例(84.12%)有舌肌萎缩和纤颤;专科查体均以下运动神经元体征为主,肌力轻度减退且近端肢体更明显,可见轻度肌萎缩、束颤、腱反射减弱或消失;155

例(91.18%)肌酸激酶升高,部分患者合并糖尿病、血脂升高、甲状腺功能异常和(或)肝功能轻度异常。

KD 需与其他运动神经元病(如肌萎缩侧索硬化、进行性肌萎缩、成人型脊髓性肌萎缩症)鉴别。许多 KD 开始会被误诊为肌萎缩侧索硬化,Parboosingh JS 等^[24]报道被诊断为肌萎缩侧索硬化的病例中有 2%实际上是 KD。肌萎缩侧索硬化进展明显快于 KD,且雄激素不敏感性在肌萎缩侧索硬化中观察不到。体征方面,肌萎缩侧索硬化的患者有上运动神经元受损的表现,如腱反射亢进、肌张力增高、病理征阳性等,但这些在疾病早期并不明显。感觉神经动作电位波幅降低是 KD 特有的肌电图表现,也可用于两者鉴别。进行性肌萎缩多以单侧肢体远端无力、萎缩起病,逐渐向近端进展,肌电图可见远端复合肌肉动作电位波幅明显下降、感觉神经传导检测通常正常,而 KD 见感觉神经动作电位波幅降低,感觉神经传导速度减慢,远端复合肌肉动作电位则常处于正常范围。成人型脊髓性肌萎缩症主要累及脊髓前角运动神经元,以四肢近端肌无力、肌萎缩为主要表现,女性也可发病,以常染色体隐性遗传为主,较少呈 X 连锁隐性遗传,且无雄激素不敏感和感觉受累的症状^[7]。除此以外,其他原因引起的肌无力也应纳入鉴别,如甲状腺功能亢进、重症肌无力、副肿瘤综合征、中毒、颈椎病或腰椎病等^[25-26],要特别注意与颈椎病相鉴别。本病例早期一直被误诊为颈椎病,是因为患者除了上肢近端肌力下降明显外,还伴有双侧 C5~T1 根性分布的浅感觉减退,症状体征与 MRI 所示颈 3/4、4/5、5/6、6/7 椎间盘突出吻合(图 2),极易与神经根型颈椎病相混淆。但患者肌酸激酶升高,肌电图示 C8、T1 神经根支配的右小指展肌呈慢性神经源性损害,均无法用颈椎病来解释,因此才转向了诊断 KD 的思路。但是,该患者无男性乳房发育、性功能下降等雄激素不敏感症状,感觉神经传导也未见异常,这也增加了诊断的难度。



注:颈椎 MRI 示颈 3/4、4/5、5/6、6/7 椎间盘突出

图 2 患者颈椎 MRI 图像

目前,KD 的管理重点在于疾病并发症如跌倒、骨折、误吸等的预防,尚无有效的治疗方法。KD 治疗的大多数临床试验目标是抑制雄激素水平,常用药物有亮丙瑞林、度他雄胺^[27-28]。迄今为止,此类试验均未能证明具有明显的治疗效果。Breza M 和 Koutsis G^[5]提出的扩展 KD 表型谱的思路可能有助于寻求该病的致病机制,并鉴定出新的生物标志物,从而有助于未来的治疗。

参 考 文 献

- [1] La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *Nature*, 1991, 352(6330): 77-79.
- [2] Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait[J]. *Neurology*, 1968, 18(7): 671-680.
- [3] 鲁明,樊东升. 肯尼迪病治疗的临床研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(3): 233-235.
- [4] Burgunder JM, Schöls L, Baets J, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders[J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(2): 207-217.
- [5] 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.
- [6] 聂坤,张玉虎,王丽娟. 肯尼迪病的研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2011, 19(3): 317-320.
- [7] Garg N, Park SB, Vucic S, et al. Differentiating lower motor neuron syndromes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(6): 474-483.
- [8] Fratta P, Nirmalanathan N, Masset L, et al. Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy[J]. *Neurology*, 2014, 82(23): 2077-2084.
- [9] 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.
- [10] Nishiyama A, Sugeno N, Tateyama M, et al. Postural leg tremor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5): 799-802.
- [11] Warnecke T, Oelenberg S, Teismann I, et al. Dysphagia in X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease)[J]. *Neuromuscul Disord*, 2009, 19(10): 704-708.
- [12] Pedrosa JL, Vale TC, Barsottini OG, et al. Perioral and tongue fasciculations in Kennedy's disease[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(4): 777-779.
- [13] Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1-2): 1-10.
- [14] Jokela ME, Udd B. Diagnostic clinical, electrodiagnostic and muscle pathology features of spinal and bulbar muscular atrophy[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(3): 330-334.