

基因检测确诊肯尼迪病一例并文献复习

杨欣雨¹, 郝延磊², 王玉忠³, 李若林^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²泰康宁波医院神经内科, 浙江 宁波

³济宁医学院附属医院神经内科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年7月1日; 录用日期: 2023年7月25日; 发布日期: 2023年8月1日

摘要

肯尼迪病(Kennedy's disease, KD)是一种罕见的X连锁隐性遗传性下运动神经元疾病, 以进行性双下肢无力为主要特征, 可伴有雄激素不敏感症状和内分泌受累症状。本文报道1例KD病例, 该患者进行性双下肢无力, 肌肉萎缩、跳动, 伴舌肌萎缩, 肌酶增高, 肌电图显示感觉、运动神经均受累。经基因检测检出患者雄激素受体基因(androgen receptor, AR)中CAG重复数为47, 为致病型。现将该患者的诊疗经过、家属基因分析进行总结。

关键词

肯尼迪病, 脊髓延髓肌萎缩症, 基因检测, CAG

A Case of Kennedy Disease Confirmed by Genetic Testing and Literature Review

Xinyu Yang¹, Yanlei Hao², Yuzhong Wang³, Ruolin Li^{3*}

¹Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Neurology, Taikang Ningbo Hospital, Ningbo Zhejiang

³Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jul. 1st, 2023; accepted: Jul. 25th, 2023; published: Aug. 1st, 2023

Abstract

Kennedy's disease (KD) is a rare X-linked recessive lower motor neuron disease characterized by progressive lower limb weakness, and it may be accompanied by androgen insensitivity and en-

*通讯作者。

ocrine involvement symptoms. This paper reports a case of KD, a patient with progressive lower limb weakness, muscle atrophy, beat, tongue muscle atrophy, increased myase, electromyography which showed sensory and motor nerve involvement. The number of CAG repeats of AR gene detected by gene test was 47, which was the pathogenic type. The diagnosis and treatment process of the patient and genetic analysis of family members are summarized.

Keywords

Kennedy's Disease, Spinal and Bulbar Muscular Atrophy, Gene Test, CAG

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肯尼迪病(Kennedy's disease, KD)又称脊髓延髓肌萎缩症(spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA)是一种缓慢进展的进行性脊髓和延髓运动神经元退化的遗传性神经系统变性疾病, 1968年由美国医师Kennedy首次报道。该疾病是雄激素受体基因(androgen receptor, AR)的遗传性X连锁突变导致的, 主要是成年男性受累, 女性携带者极少数可出现手指颤抖和肌肉痉挛, 但症状均较轻。除进行性运动神经元功能障碍外, 该疾病还可能出现激素失调(不孕症、男性乳房发育症等), 这些表现常被忽视。其下运动神经元功能障碍的缓慢进展病程经常与肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)相混淆, 极易误诊, Parboosingh等报道, 2%诊断为散发性ALS的患者实际上患有KD。基因检测是疾病诊断的金标准, 正常人的AR基因中CAG重复数10~35, 而KD患者的AR基因CAG重复数一般多于36。现将济宁医学院附属医院神经内科经基因检测确诊的1例KD报道如下。

2. 临床资料

患者男性, 69岁, 因“进行性双下肢无力6年”于2021年10月入院。患者6年前无明显诱因出现双下肢无力, 左侧为著, 尚可行走, 感抬步困难, 早晨醒后无力减轻, 下午加重, 当时无饮水呛咳、吞咽困难, 无视物不清及复视, 无言语不清, 无双上肢麻木无力, 近2年逐渐出现双脚底穿鞋不适, 且向脚面发展, 发木、紧缩感, 肢体乏力感较前加重, 偶有饮水呛咳, 大便发干, 无明显胸闷、胸痛。家族史: 无家族性遗传病、传染病史, 无类似病史。神经系统查体: 神志清, 言语流利, 可见舌肌萎缩(图1), 双上肢肌力V级, 双下肢肌力IV级, 肌张力正常, 步态正常, 右肱二头肌、双侧骨间肌、右比目鱼肌及背阔肌可见肌萎缩。四肢腱反射正常, 双侧巴氏征阴性, 左手指鼻试验欠稳准, 未查到偏身痛觉减退, 未见乳房女性化表现。辅助检查: 血清肌酸激酶(CK) 945 U/L; 血尿便常规、血脂血糖、凝血常规 + D-二聚体、甲功三项、肿瘤标志物、肝肾功、电解质、ASO + RF + CRP、肾功、贫血四项、无明显异常, 乙肝 + 三抗体阴性。抗神经节苷脂抗体: GD1a (IgM) 阳性1+, 余无异常。心电图: 1) 窦性心律 2) 左心室高电压 3) P波增宽(请结合临床分析) 4) QIII改变(请结合临床分析) 5) ST-T改变(心肌缺血样改变, 请结合临床及病史)。颅脑磁共振: 脑内多发梗死灶、缺血灶、软化灶, 脑白质脱髓鞘改变, 脑萎缩, 右侧额部脂肪瘤, 多组鼻窦轻度炎症, 符合动脉硬化并左侧大脑前动脉A1段部分狭窄MRA征象。心脏彩超: 二尖瓣轻度返流, 三尖瓣轻度返流, 主动脉瓣轻度返流, 肺动脉瓣轻度返流, 左室充盈异常。颈动脉彩超: 双侧颈动脉粥样硬化斑块形成, 内膜欠光滑。肌电图: 广泛神经源性损害, 累及脊髓颈段、

胸段、腰骶段支配肌及延髓支配肌，考虑脊髓前角细胞及延髓部分运动神经核损害，并感觉神经(或感觉神经元)损害，建议完善 Kennedy 病相关基因检测。基因检测：雄激素受体基因第一外显子 CAG 重复序列数目为 47 次，为致病型(图 2)。对患者其家系共 5 名成员的 AR 基因第 1 外显子 CAG 重复序列进行基因检测，患者三名女性家属 CAG 重复序列分别为 27/43、25/51 和 22/50 均为携带者；另有两名男性家属 CAG 重复序列均为 25，均无相似症状(图 3)。

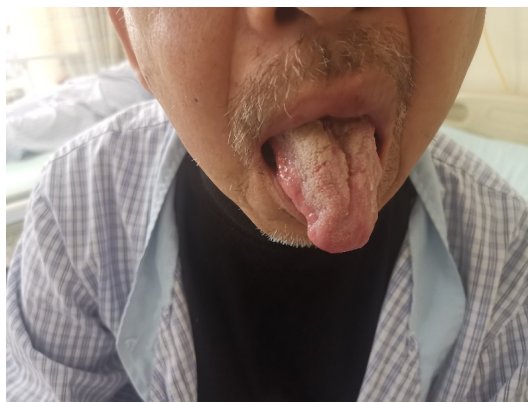


Figure 1. Tongue atrophy
图 1. 患者查体可见舌肌萎缩

AR

样品	片段大小/bp	CAG 重复数	结果说明
受检者	237/315	25/51	致病型(携带者)
受检者之儿子	238/-	25/-	正常型
受检者之女儿	228/314	22/50	致病型(携带者)
文献报道判读标准			
正常形	未知型	低外显	致病型
-34	35	36~37	38 以上

注：未知型等位基因(35 个重复)与低外显率的等位基因(36~37 个重复)现有实例均未有临床症状案例，临床意义尚无共识，需要参考家族史。

Figure 2. The results of the capillary electrophoresis showed that the number of the CAG repeats in exon 1 of AR gene was 47
图 2. 基因检测报告示患者雄激素受体基因第一外显子 CAG 重复序列数目为 47

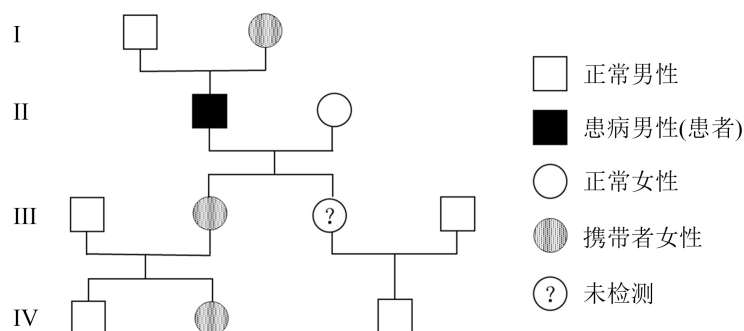


Figure 3. Pedigree chart of the patient
图 3. 患者家系图

3. 讨论

KD 是一种罕见的 X 连锁隐性遗传、进行性脊髓和延髓运动神经元退化的神经 - 肌肉疾病, 多发病于 40~60 岁成年男性, 男性群体发病率约为 3.3/10 万。该病是由 CAG 三联重复扩增导致异常蛋白[1]形成引起的 X 连锁多谷氨酰胺疾病, CAG 三联异常扩增是由雄激素受体基因(转录调节剂)的第一外显子((AR 基因) Xq11-12)突变引起的, 异常雄激素受体在下丘脑 - 垂体 - 性腺轴通路的部分中枢神经系统位点[2]、包括前角细胞在内的周围神经系统, 以及背根神经节和腓肠神经中表达[3]。因此会导致患者出现雄激素不敏感以及运动、感觉神经元的受损。

雄激素不敏感主要表现出内分泌功能障碍的体征和症状, 例如男性乳房发育症、空腹血糖以及血脂的升高[4]。运动神经元受损时患者出现四肢萎缩无力, 下肢较上肢常见, 并伴有舌肌萎缩和颤动[5], 甚至部分患者表现咀嚼疲劳的症状[6]。感觉神经元的破坏会导致患者出现振动感、神经性疼痛和麻木[7]。因此 KD 患者肌电图通常会表现为慢性神经源性改变, 电生理表型可能与 CAG 扩增长度有关, 较长的扩增长度(≥ 47)多显示为运动显性表型, 而较短的 CAG 重复序列多显示为感觉显性表型[7], 此外患者血清 CK 水平通常高于正常人群。该患者的肌电图提示广泛神经源性损害, 累及脊髓颈段、胸段、腰骶段支配肌及延髓支配肌, 考虑脊髓前角细胞及延髓部分运动神经核损害, 并且血清 CK 升高, 符合运动显性表型。

除以上表现外, 部分患者还会出现心肌受损, 2014 年一项对 144 例 KD 患者进行心肌受累的评估发现[8], 48.6%患者有心电图异常, 最常见的是 V1~V3 导联 ST 段抬高, 11.8%患者出现 Brugada 综合征(右心前壁导联 ST 段升高, 这与心源性猝死的风险增加有关), 对其中 7 例患者进行心肌活检可检测到病理性 AR 蛋白的积聚。2022 年一项 30 例 KD 病人与 11 例健康男性的心脏评估对照[9], 发现 70% KD 患者出现异常心电图, 包括 Brugada 型心电图、早期复极综合征(碎裂 QRS 波), 并且表现出更多的左心室肥厚(34.5% vs 20%), 74%患者出现 T1 信号增高(提示心肌纤维化), 56%患者合并异常心电图与异常 CMR, 心源性猝死家族史阳性的患者中有 4/7 存在病理性早期 ECG 复极和异常 CMR。该患者已出现异常心电图以及异常心脏彩超, 心源性猝死出现的几率增高。

KD 目前确诊主要是靠基因检测, KD 患者主要表现为编码 CAG 三联体重复扩增, 正常人群 CAG 重复序列长度范围为 11~32 CAG, 在 KD 患者中, CAG 重复序列长度为 38~68 个[10] [11]。但对于扩增导致神经退行性变的确切机制仍有待阐明, 有研究表明 AR 基因中 CAG 三联重复会导致在神经元中形成 AR 受体反应性核包涵体, 损害其功能[12] [13]。本研究中我们对 1 例临床疑似 KD 患者进行基因检测, 发现其 CAG 重复数为 47, 结合临床症状, 符合 KD 的诊断标准, 并进一步对其家系进行了基因检测, 发现另外三名女性携带者。由于该致病基因位于 X 染色体, 因此此基因会在父女及母子之间进行传递, 且该患者目前为携带者, 故建议其兄弟姐妹进一步分析, 由于各种原因未能完成, 这也是本研究存在的不足。

目前, 这种疾病没有特异性的治疗方法, 只有对症治疗。有报道称, 如果病程小于 10 年, 长期亮丙瑞林可能有一定的延缓疾病进展的作用[14]。该患者出院后规律口服亮丙瑞林, 半年随访诉较症状前改善。现有的方法可以通过“羊膜穿刺术”、“产前诊断”和“人工引产”来预防疾病在家族中的遗传[15]。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2021YXNS013); 济宁医学院附属医院博士科研基金资助项目(2021-BS-004)。

参考文献

- [1] La Spada, A.R., Wilson, E.M., Lubahn, D.B., Harding, A.E. and Fischbeck, K.H. (1991) Androgen Receptor Gene Mutations in X-Linked Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Nature*, **352**, 77-79. <https://doi.org/10.1038/352077a0>

-
- [2] Fernandez-Guasti, A., Kruijver, F.P., Fodor, M. and Swaab, D.F. (2000) Sex Differences in the Distribution of Androgen Receptors in the Human Hypothalamus. *Journal of Comparative Neurology*, **425**, 422-435. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000925\)425:3<422::AID-CNE7>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000925)425:3<422::AID-CNE7>3.0.CO;2-H)
- [3] Li, M., Sobue, G., Doyu, M., *et al.* (1995) Primary Sensory Neurons in X-Linked Recessive Bulbospinal Neuropathy: Histopathology and Androgen Receptor Gene Expression. *Muscle Nerve*, **18**, 301-308. <https://doi.org/10.1002/mus.880180306>
- [4] Querin, G., Bertolin, C., Da, R.E., *et al.* (2016) Non-Neural Phenotype of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Results from a Large Cohort of Italian Patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **87**, 810-816. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311305>
- [5] Rhodes, L.E., Freeman, B.K., Auh, S., *et al.* (2009) Clinical Features of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Brain*, **132**, 3242-3251. <https://doi.org/10.1093/brain/awp258>
- [6] Ji, G., Huang, R., Zhou, X., *et al.* (2022) Kennedy's Disease Presented with Mastication Fatigue Combined with Positive Titin Antibody: A Case Report. *BMC Neurology*, **22**, Article No. 425. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02971-0>
- [7] Suzuki, K., Katsuno, M., Banno, H., *et al.* (2008) CAG Repeat Size Correlates to Electrophysiological Motor and Sensory Phenotypes in SBMA. *Brain*, **131**, 229-239. <https://doi.org/10.1093/brain/awm289>
- [8] Araki, A., Katsuno, M., Suzuki, K., *et al.* (2014) Brugada Syndrome in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neurology*, **82**, 1813-1821. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000434>
- [9] Steinmetz, K., Rudic, B., Borggrefe, M., *et al.* (2022) J Wave Syndromes in Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Journal of Neurology*, **269**, 3690-3699. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-10992-5>
- [10] Grunseich, C., Kats, I.R., Bott, L.C., *et al.* (2014) Early Onset and Novel Features in a Spinal and Bulbar Muscular Atrophy Patient with a 68 CAG Repeat. *Neuromuscular Disorders*, **24**, 978-981. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.06.441>
- [11] Atsuta, N., Watanabe, H., Ito, M., *et al.* (2006) Natural History of Spinal And bulbar Muscular Atrophy (SBMA): A Study of 223 Japanese Patients. *Brain*, **129**, 1446-1455. <https://doi.org/10.1093/brain/aw1096>
- [12] Breza, M. and Koutsis, G. (2019) Kennedy's Disease (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy): A Clinically Oriented Review of a Rare Disease. *Journal of Neurology*, **266**, 565-573. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8968-7>
- [13] Li, M., Miwa, S., Kobayashi, Y., *et al.* (1998) Nuclear Inclusions of the Androgen Receptor Protein in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Annals of Neurology*, **44**, 249-254. <https://doi.org/10.1002/ana.410440216>
- [14] Mitumoto, H. (2017) Long-Term Treatment with Leuprorelin for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **88**, 1004-1005. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316209>
- [15] Chen, J., Long, X. and Han, Y. (2021) Using Genetic Testing to Diagnose Kennedy's Disease: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Translational Research*, **13**, 7412-7417.