

文章编号:1003-2754(2024)04-0365-04 doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2024.0071

## 短篇与个案报告 肯尼迪病 3 例临床特征分析并文献复习

柏亚真<sup>1</sup>, 张登科<sup>1</sup>, 杜敢琴<sup>2</sup>, 富奇志<sup>2</sup>

**摘要:** 目的 分析讨论肯尼迪病(KD)临床特点。方法 收集河南科技大学第一附属医院神经内科收治的3例经基因检测确诊KD患者的临床表现、体格检查以及辅助检查等资料,结合既往文献对其临床特征进行归纳、总结。结果 3例患者均为男性,发病年龄43~46岁,以言语不清、进行性肢体无力、舌肌萎缩伴纤颤、乳腺发育为主要临床表现,实验室检查示肌酸激酶增高,性激素水平异常。肌电图提示广泛神经源性损害及运动和感觉神经均受累。雄激素受体(AR)基因检测CAG重复次数均>40。结论 KD是一种迟发性、遗传性运动神经元疾病,可累及多系统,临床表现多样,需基因检测确诊。

**关键词:** 肯尼迪病; 脊髓延髓肌萎缩症; 临床特征

中图分类号:R746 文献标识码:A

**Clinical characteristics of Kennedy's disease: a report of three cases and literature review** BAI Yazhen, ZHANG Dengke, DU Ganqin, et al. (*The First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China*)

**Abstract: Objective** To explore the clinical characteristics of Kennedy's disease (KD). **Methods** We reported three cases of KD confirmed by genetic testing admitted to the Department of Neurology of The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology. Based on their clinical manifestations, physical examination results, and auxiliary examination data as well as previous literature, we analyzed and summarized the clinical features of KD.

**Results** The three male KD patients were aged 43-46 years. They mainly manifested with progressive slurred speech, limb weakness, tongue muscle atrophy with tremor, and breast development. Creatine kinase levels were increased and sex hormone levels were abnormal in all the patients. Electromyography showed extensive neurogenic damage with involvement of both motor and sensory nerves. Genetic testing detected over 40 CAG repeats in the androgen receptor gene in all the cases. **Conclusion** KD is a late-onset inherited motor neuron disease, which can involve multiple systems to cause various clinical manifestations. Genetic testing is needed for a definite diagnosis.

**Key words:** Kennedy's disease; Spinal and bulbar muscular atrophy; Clinical characteristics

肯尼迪病(Kennedy's disease, KD),又称脊髓延髓肌萎缩症(spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA),是一种罕见的进行性神经退行性疾病,由X染色体上雄激素受体(androgen receptor, AR)基因的第一个外显子中CAG重复序列的异常扩增引起<sup>[1]</sup>,发病率为1/40 000~1/100 000<sup>[2]</sup>。KD的核心症状为肌无力,大多伴有雄激素不敏感表现。少数不典型病例可伴有自主神经功能障碍、认知功能障碍等症状<sup>[3]</sup>。肯尼迪病少见,且临床表现多样,需要与肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、脊髓性肌营养不良症(spinal muscle atrophy, SMA)等多种疾病相鉴别,早期误诊率极高<sup>[2]</sup>。现报道3例就诊于河南科技大学第一附属医院神经内科的KD患者,并结合相关文献,进行临床特点分析,以提高对KD的识别与诊断。

### 1 病例资料

例1,男,60岁。以“进行性四肢无力14年,加重2月”为主诉入院。患者于14年前开始出现右下肢无力,主要表现为间歇跛行,未在意,症状缓慢进展,并逐渐出现左下肢无力;5年前开始出现上楼梯困难,行肌电图等相关检查(具体不详),未特殊诊治;2年前出现双上肢平举时震颤;1年前出现蹲下后起立困难,易跌倒;4月前出现双上肢沉重、乏力,握筷、洗头费力;近2月来上述症状进行性加重明显,只能行

走50米;病程中无晨轻暮重、肢体麻木、明显肌肉萎缩及肥大、肌肉疼痛、“肉跳”。既往“冠心病”病史,无阳性家族史。体格检查:乳房女性化,阴茎短小;舌肌萎缩、束颤;四肢肌张力减低,双上肢肌力IV+级,双下肢肌力IV级,四肢腱反射消失,病理征(-);双上肢平举时可见姿势性震颤;感觉(-)。辅助检查:肌酸激酶446 U/L↑,促黄体生成素(LH)13.4 mIU/ml↑,风湿免疫相关、甲状腺功能、肝肾功能均正常。肌电图示神经源性损害;颈椎MR:颈椎退行性病变,C3/C4、C4/C5、C5/C6、C6/C7椎间盘轻度突出。腰椎MR:腰1/2、2/3、8/4、4/5、5/骶1椎间盘膨出;基因检测:AR基因CAG重复次数为48次。

例2,男,70岁。主因“面肌抽动、口角歪斜27年,四肢无力进行性加重7年”来诊。患者于27年前出现面部肌肉抽动,伴口角歪斜,未治疗;7年前出现双下肢无力,活动后易疲劳,后逐渐出现双上肢无力,伴四肢肌肉萎缩、言语不清,偶有饮水呛咳,双上

收稿日期:2023-09-20;修订日期:2023-12-22

基金项目:河南省重大科技专项(221100210500)

作者单位:(1. 河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院,河南洛阳 471003;2. 河南科技大学第一附属医院神经内科,河南洛阳 471003)

通信作者:富奇志,E-mail:fuziqizhi33@sina.com

肢夜间偶有麻木；2年前出现下蹲后站立困难，爬楼梯困难；病程中无肌肉疼痛、痉挛及“肉跳”。既往“高血压、脑梗死”病史，无阳性家族史。体格检查：双侧乳房女性发育，构音障碍，左侧额纹较右侧变浅，左眼闭合无力，右侧鼻唇沟浅，双侧鼓腮差，左侧明显，伸舌居中，舌肌萎缩伴纤颤，四肢肌力IV级，四肢肌肉萎缩，四肢腱反射消失，双上肢腕关节以下及双下肢膝关节以下痛觉过敏；病理征（-）。辅助检查：肌酸激酶（CK）517 U/L↑，促黄体生成素（LH）14.3 mIU/ml↑，风湿免疫相关、甲状腺功能、肝肾功能均正常。肌电图示广泛神经源性损害；颈椎、左大腿、左小腿MR：C4/C5、C5/C6、C6/C7椎间盘稍向后膨出；左侧大腿、小腿平扫未见明显异常；基因检测：AR基因CAG重复次数为42次（见图1）。

例3，男，57岁。主因“双下肢无力12年，双上肢无力5年，加重1周”来诊。患者于12年前出现双下肢无力，表现为活动后无力，休息后可缓解，无晨轻暮重、双眼睑下垂等症状，未在意；5年前患者出现双上肢无力，活动后双上肢无法抬举，双手无法伸展，未治疗；1周前自觉上述症状加重，上楼梯、洗头困难，休息后缓解不明显；病程中无四肢麻木、肌肉疼痛、痉挛及“肉跳”。既往“冠心病”病史，无阳性家族史。体格检查：双侧乳房女性发育；构音障碍，可见舌肌萎缩、纤颤及下颌震颤（见图2）。双手大、小鱼际肌萎缩，四肢肌张力正常，肌力IV级，四肢肌肉未见萎缩，腱反射正常，感觉及病理征（-）。辅助检查：肌酸激酶（CK）498 U/L↑，促黄体生成素（LH）14.4 mIU/ml↑，风湿免疫相关、甲状腺功能、肾功能均正常，肝功轻度异常。肌电图示广泛神经源性损害（见图3）；左上臂、左大腿MR：左上臂平扫未见异常；双侧大腿软组织信号改变，考虑脂肪化可能；基因检

测：AR基因CAG重复次数为44次。本研究病例的临床表现见表1，实验室检查见表2，辅助检查见表3。

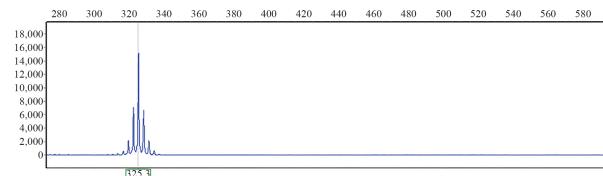
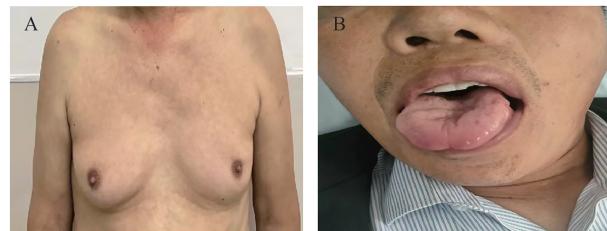
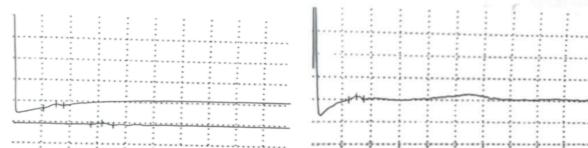


图1 患者2的基因检测毛细血管电泳图



注：A，乳房发育；B，舌肌萎缩。

图2 患者3的阳性体征



注：左，腓总神经运动传导速度曲线；右，正中神经感觉传导速度曲线。

图3 患者3的神经传导速度曲线

表1 3例肯尼迪病患者的临床表现

患者	年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	首次就诊年 龄(岁)	构音 障碍	舌肌萎 缩/束颤	面部肌肉萎 缩/束颤	肢带肌 肉萎缩	肢带 无力	上肢 震颤	乳房 发育	腱反射	肢带 感觉
1	60	46	55	+	+	-	-	+	+	++	↓↓	N
2	70	43	43	++	++	++	++	++	-	+	↓↓	+
3	57	45	52	+	+	+	+	++	-	++	N	N

注：-, 无；+, 轻度；++, 中度；++, 重度；N, 正常；↓↓, 消失；红色, 首发症状。

表2 3例肯尼迪病患者的实验室检查

患者	肌酸激酶 (U/L)	谷丙转氨 酶(U/L)	谷草转氨 酶(U/L)	睾酮 (ng/dl)	孕酮 (ng/ml)	黄体生成素 (mIU/ml)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	糖化血红 蛋白
1	446 ↑	30	36	453.32	0.63	13.4 ↑	3.34	2.18 ↑	5.4%
2	517 ↑	23	27	651.09	0.82	14.3 ↑	3.61	1.04	6.0% ↑
3	498 ↑	49 ↑	39 ↑	446.48	0.25 ↓	14.4 ↑	3.57	1.5	5.5%

注：↑，升高。肌酸激酶正常值范围55~170 U/L；谷丙转氨酶正常值范围0~42 U/L；谷草转氨酶正常值范围0~37 U/L；睾酮正常值范围187.72~684.19 ng/dl；孕酮正常值范围0.27~0.9 ng/ml；黄体生成素正常值范围0~7.6 mIU/ml；总胆固醇正常值范围2.26~6.0 mmol/L；甘油三酯正常值范围0.7~1.7 mmol/L；糖化血红蛋白正常值范围4%~5.8%。

表 3 3 例肯尼迪病患者的辅助检查

患者	针极肌电图 (EMG)	运动传导速度(MCV)	感觉传导速度(SCV)	F波/诱发电位	颈/腰椎核磁	CAG 重 复次数
1	广泛神经源性损害	右正中神经、双侧腓总、胫神经运动传导速度尚可, 波幅明显降低, 远端潜伏期延长	双侧胫神经感觉传导速度减慢、未见明显异常	双侧胫神经感觉传导速度减慢、未见明显异常	颈椎退行性变; 腰椎间盘膨出	48
2	广泛神经源性损害	双胫神经、腓总神经和左正中神经运动传导波幅低/速度可	双侧腓浅神经、腓肠神经、双侧尺神经感觉传导无波, 双侧正中神经感觉传导波幅低/速度可。	双侧下肢和右上肢皮质刺激潜伏时延长	颈椎间盘膨出	42
3	广泛神经源性损害	左正中、双侧腓总神经运动传导速度减慢, 双侧正中、尺、桡浅、腓总、胫神经波幅明显降低、远端潜伏期部分延长	右尺、双侧腓浅神经感觉传导速度减慢, 双侧正中、尺、桡浅、腓浅、胫、足底内侧神经波幅均降低	右正中神经F波出现率低	颈椎退行性变	44

## 2 讨 论

KD 是 Kennedy 于 1968 年在描述来自两个不同家族的 11 例患者中首次提到, 并注意到伴性隐性遗传模式<sup>[4]</sup>。1991 年, La Spada 等<sup>[1]</sup>确定此病由编码谷氨酰胺的雄激素受体(AR)基因中扩增的三核苷酸重复序列引起的。已经证实突变 AR 蛋白的毒性是配体依赖性的, 换句话说, 肯尼迪病是一种雄激素依赖性疾病<sup>[5]</sup>。

肯尼迪病通常始于中年, 范围为 18~64 岁, 慢性病程<sup>[6]</sup>。在本研究中, 3 例患者出现首次症状的年龄一致, 约为 45 岁左右, 病程持续数十年, 这与先前报道一致。除患者 2 外, 患者 1 和患者 3 首次就诊在症状出现数年后, 且 3 例患者首次就诊时间距离确诊 KD 短则 7 年, 长则 27 年。韩国 2023 年最新发表的一项包含 157 例 KD 患者的横断面研究<sup>[7]</sup>表明, 患者平均病程为 (11.6±7.0) 年, 在症状出现后约 5.8 年才进行首次医学评估, 确诊 KD 还需要 0.8 年, 与其他国家的研究结果基本一致, 表明临床医师早期识别 KD 并不容易。先前有研究报道, 诊断患有肌萎缩侧索硬化(ALS) 的患者实际上有 2% 合并有 KD<sup>[8]</sup>。初始症状较轻且疾病发展缓慢可能是患者未及时就诊的原因, 而首诊往往未能确诊则可能由于 KD 临床表现异质性强, 临床医师对疾病认识不足, 从而造成漏诊误诊。

KD 的主要临床表现包括延髓和四肢肌肉无力、束颤、震颤、痉挛、感觉障碍、男性乳房发育以及性功能障碍, 初始症状在不同国家研究中有所差别, 但大多数国家研究表明下肢无力为最常见的初始症状<sup>[7, 9-11]</sup>。本研究评估了 3 例患者的核心症状, 患者 1 和 3 均为下肢无力起病, 而患者 2 以面部肌肉抽动、口角歪斜起病, 这在以往的报道中并不常见, 早期极易被误诊为面神经炎或单纯的面肌痉挛。球部受累也是 KD 的核心症状之一, 3 例患者均存在构音障碍, 且患者均有轻至中度的舌肌萎缩与束颤, 患者 2 还存在饮水呛咳, 这进一步体现了构音障碍或吞咽

困难以及舌肌萎缩是 KD 具有标志性意义的体征。此外, 患者 3 出现下颌的不自主抖动, 又被称为“颤抖下巴”, 可能由于口周肌束震颤引起。男性乳房发育为 KD 最常见的非神经系统症状, Spereld 等<sup>[12]</sup>对 34 例德国患者的研究中, 最初表现为男性乳房发育症的患者占 52%, 肌肉无力仅占 4%。本文中, 3 例患者均出现不同程度的乳房增大, 目前认为是雄激素不敏感所致, 大多数患者还会出现不孕、性功能障碍等表现, 可作为临床诊断 KD 的一个重要线索。在疾病的后期, 超过一半的患者可能出现远端肢体的感觉症状, 如麻木和刺痛<sup>[13]</sup>。本文 3 例患者中只有患者 2 出现感觉症状, 这可能与其长达 27 年的病程有关。

既往实验室检查显示, 大多数患者的血清肌酸激酶(CK) 水平升高<sup>[14]</sup>, 一些患者还患有高脂血症、肝功能异常和葡萄糖耐量异常<sup>[15]</sup>。本文中 3 例患者均有 CK 升高, 患者 3 肝酶轻度升高, 提示轻度肝功能异常; 患者 2 糖化血红蛋白稍高, 患者 1 出现甘油三酯异常, 这提示 KD 的代谢紊乱存在异质性, 可能与多种因素有关。激素水平异常也是 KD 常见的表现, 如雌激素水平增高, 睾酮水平异常。德国最近的一项研究调查<sup>[16]</sup>显示分别有 22.5% 和 12.5% 的 KD 患者出现黄体生成素(luteinizing hormone, LH) 和卵泡刺激激素(follicle stimulating hormone, FSH) 升高。该研究还发现 20.3% 的 KD 患者的睾酮水平升高。Cho 等<sup>[7]</sup>的研究显示了类似的结果, 证实了在来自不同国家的 KD 的大量患者中观察到的这种激素特征。与既往报道一致, 本文 3 例患者均有 LH 的升高, 但 FSH 及睾酮均未观察到类似结果, 这可能与患者例数过少有关。

肌电图及电生理检查是诊断 KD 的重要手段, 超过 90% 的 KD 患者出现异常的神经传导。本报道中的 3 例患者肌电图检查均提示神经源性损害, 电生理提示运动和感觉神经均受累, 表现为不同程度传导速度减慢、波幅降低或消失、潜伏期延长及 F 波引出率下降, 与国内外报道相符合<sup>[6, 17]</sup>。据报道, 一部

分患者可拥有正常的运动神经传导,提示感觉神经受累较为明显是KD的特征性表现<sup>[6]</sup>。值得关注的是,虽然3例患者的神经电生理检查均有明显的感觉神经传导异常,但只有1例出现肢体麻木症状。这种现象在先前研究中已被多次提及,且被认为可能与AR基因在感觉神经轴索高表达有关<sup>[18]</sup>。同时,通过神经电生理检查可有效地与ALS相鉴别,ALS通常合并上运动神经元症状且不累及感觉神经<sup>[2]</sup>。

目前基因检测仍为KD诊断的金标准,正常受试者AR基因外显子中的CAG重复数约为13~30,但在KD患者中,外显子是其正常长度的2.3倍,欧盟神经科学最新(EFNS)指南以CAG重复数≥35为诊断依据<sup>[19]</sup>,但文献报道中通常认为CAG重复长度范围>38是致病的。CAG重复次数与KD进展速度及血清CK水平无关,但与发病年龄呈负相关,即CAG重复次数越高,发病年龄越早,这在多个国家的先前研究中已被报道<sup>[7,9,11]</sup>。本文报道病例中,3例患者CAG重复次数均>38,未观察到与年龄明显的相关性,需要增加病例数进一步研究。先前有研究报告称,CAG重复次数越高,患者的运动神经症状越显著,重复次数低,则感觉神经症状显著<sup>[20]</sup>。Cho等<sup>[7]</sup>研究再次显示了类似的结果,表明CAG重复长度与感觉神经异常有关。这些感觉主导电生理参数可作为鉴别KD与其他运动神经元病的替代标志物。

综上,本文报道了3例KD患者的临床特征及辅助检查等,并结合相关文献分析,为临床医师对该病的进一步认识提供参考。KD的特征在于各种运动功能的缓慢进行性恶化,易被临床医师漏诊误诊,从而导致患者的生存质量下降且负担增加。临床医生应根据患者的临床表现和辅助检查作出鉴别诊断,早期诊断,并应尽快提供早期治疗。

**伦理学声明:**本研究方案经由河南科技大学第一附属医院伦理委员会审批(批号:2023-03-K0074),患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**柏亚真负责撰写论文、绘制图表;张登科负责文献、数据收集;杜敢琴负责论文设计、修改;富奇志负责指导撰写论文并最后定稿。

### 【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] 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] Rocchi C, Greco V, Urbani A, et al. Subclinical autonomic dysfunction in spinobulbar muscular atrophy (Kennedy disease) [J]. Muscle Nerve, 2011, 44(5): 737-740.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Cho HJ, Shin JH, Park YE, et al. Characteristics of spinal and bulbar muscular atrophy in South Korea: a cross-sectional study of 157 patients [J]. Brain, 2023, 146(3): 1083-1092.
- [8] Parboosinh JS, Figlewicz DA, Krizus A, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS [J]. Neurology, 1997, 49 (2): 568-572.
- [9] Rhodes LE, Freeman BK, Auh S, et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy [J]. Brain, 2009, 132(Pt 12): 3242-3251.
- [10] Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families [J]. Neuromuscul Disord, 2000, 10 (6): 391-397.
- [11] 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.
- [12] Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease [J]. Arch Neurol, 2002, 59 (12): 1921-1926.
- [13] Vegeto E, Villa A, Della Torre S, et al. The role of sex and sex hormones in neurodegenerative diseases [J]. Endocr Rev, 2020, 41(2): 273-319.
- [14] Lombardi V, Querin G, Ziff OJ, et al. Muscle and not neuronal biomarkers correlate with severity in spinal and bulbar muscular atrophy [J]. Neurology, 2019, 92(11): e1205-e1211.
- [15] Francini-Pesenti F, Vitturi N, Tresso S, et al. Metabolicalterations in spinal and bulbar muscular atrophy [J]. Rev Neurol, 2020, 176(10): 780-787.
- [16] Rosenbohm A, Hirsch S, Volk AE, et al. The metabolic and endocrine characteristics in spinal and bulbar muscular atrophy [J]. J Neurol, 2018, 265(5): 1026-1036.
- [17] 钱晓锋, 张尧, 时伊初, 等. 肯尼迪病5例临床特征分析并文献复习[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(3): 433-438.
- [18] 袁军, 董芹芹, 陈碧红, 等. 肯尼迪病患者的临床特征、神经电生理及病理学特点[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2022, 31 (6): 325-332.
- [19] Lieberman AP. Spinal and bulbar muscular atrophy [J]. Handb Clin Neurol, 2018, 148: 625-632.
- [20] Suzuki K, Katsuno M, Banno H, et al. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA [J]. Brain, 2008, 131(Pt 1): 229-239.

引证本文:柏亚真,张登科,杜敢琴,等.肯尼迪病3例临床特征分析并文献复习[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(4):365-368.