

一个肯尼迪病家系的临床特点及基因检测分析

孙慧芹¹, 余传勇², 王小姗², 黄琳^{2*}

(¹ 淮安市淮阴医院神经内科, 江苏 淮安 223300; ² 南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨肯尼迪病(Kennedy disease, KD)的发病机制、家族史、临床表现、特异性辅助检查及治疗方法。方法:收集 1 个肯尼迪家系的临床资料,分析患者的临床特点及辅助检查包括肌电图、肌活检、血睾酮、雄激素受体基因第 1 外显子的分子生物学检测结果。结果:该家系有 3 例患者,2 例确诊,1 例疑似,先证者外公有类似症状,但已去世未正规就诊,先证者及先证者姨表弟均为慢性病程,缓慢进展,临床表现为肢体(主要为近端)无力、肌肉萎缩的下运动神经元损害,肌电图均呈广泛神经源性损害,先证者姨表弟肌肉活检提示混合性肌损害,经基因检测二者的 CAG 重复序列数为 49 和 51。结论:肯尼迪病的临床特点、辅助检查均有其独特的特点,确诊仍有赖于基因学的检测。

[关键词] 肯尼迪病;雄激素受体基因;发病机制

[中图分类号] R741.04

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0101-02

doi:10.7655/NYDXBNS20170123

肯尼迪病(Kennedy disease, KD)是一种 X 连锁隐性遗传疾病,由编码雄激素受体(androgen receptor, AR)基因的第一外显子 CAG 异常扩增(扩增次数超过 35 次)导致临床发病^[1],致病基因位于 Xq11~12。本文报道 1 个 KD 家系,并对其临床特点及基因检测进行讨论,以期增进同行对 KD 的认识。

1 临床资料

病例 1:先证者,男,50 岁,已婚,农民。因“渐起四肢无力 5 年余”入院。入院前 5 年无明显诱因下出现四肢无力、行走费力,上楼、持重物困难,蹲下后起身困难,并觉腰背部僵硬,活动后加重,休息后好转,无饮水呛咳、吞咽困难,无头痛、头晕、视物模糊,无感觉和听力障碍。近 5 年来上述症状进行性加重,目前生活和工作受到影响。既往有高血压病、糖尿病。其姨表弟、外公有类似症状。查体:行走呈“鸭步”状态,未见乳房女性化,外生殖器未见异常。神清、语利,舌肌轻度萎缩、纤颤,四肢远端肌力 V 级,近端肌力 IV 级,肌张力正常,四肢腱反射(+),感觉、共济检查无明显异常,病理征(-),双侧胸锁乳突肌及四肢肌肉萎缩。辅助检查:血常规、甲状腺功能、甲状旁腺激素、肝肾功能、血脂检查均正常。肌酸激酶 514 U/L,肌酸激酶同工酶 8.4 U/L,血睾酮

0.162 ng/mL。肌电图及神经传导速度:T₄、T₅ 椎旁肌、双侧胸锁乳突肌、三角肌、股内侧肌呈不同程度神经源性损害,上、下肢运动神经动作电位波幅降低、传导速度减慢,上、下肢感觉神经动作电位波幅降低、传导速度基本正常。基因检测显示雄激素受体(AR)基因第 1 外显子中三核苷酸(CAG)重复数目为 49。治疗主要予 ATP、辅酶 Q₁₀ 及营养神经等对症支持处理。

病例 2:先证者姨表弟,男,45 岁,已婚,农民。因“渐起四肢无力 7 年余”入院。患者入院前 7 年无明显诱因下出现双下肢无力,近端重于远端,病初未重视,上述症状缓慢进展,1 年前自感行走困难,蹲下后站起困难,左侧大腿近端肌萎缩,伴有轻度呼吸费力。无饮水呛咳、吞咽困难,无感觉和二便障碍。否认高血压病、糖尿病、甲状腺功能亢进等病史。其姨表兄、外公有类似症状。查体:未见乳房女性化。神清、语利,舌肌明显萎缩,有纤颤,四肢近端肌力 IV 级,远端肌力 IV+级,肌张力低,四肢腱反射(±),感觉、共济检查无明显异常,病理征(-),四肢肌肉萎缩,以下肢为主。辅助检查:血常规、甘油三酯、甲功、血糖、甲状腺激素、性激素检查均正常,肌酸激酶 620 U/L,肌酸激酶同工酶 40 U/L,甘油三酯 3.71 mmol/L,总胆固醇 2.98 mmol/L。肌电图示:四肢广泛性神经源性肌损害。肌肉(左腓肠肌)活检示:混合性肌损害,以神经源性损害为主。基因检测显示 AR 基因第 1 外显子中 CAG 重复数目为 51。治

[基金项目] 南京市医学重点科技发展项目(ZKX11002)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:huanglin_005@126.com

疗主要予 ATP、辅酶 Q₁₀ 及营养神经等对症支持处理。

家族史:二者的母亲互为姐妹,身体均健康,但其外公有类似症状,两人均育有 1 女,体健,其家系图如下(图 1)。

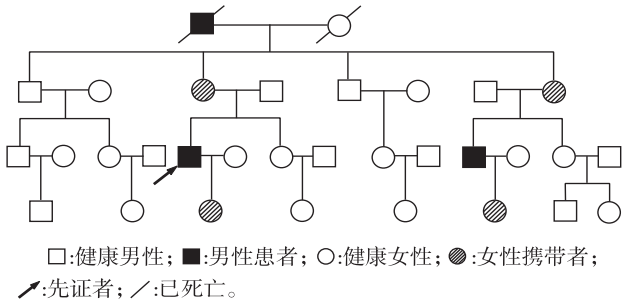


图 1 肯尼迪病家系图

2 讨论

KD 又称脊髓延髓肌萎缩症 (spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA), 最早在 1968 年由 Kennedy^[2]报道, 诊断的金标准是基因检测, 发病主要原因是 X 染色体上 AR 的第 1 个外显子内 CAG 异常重复扩增。国内外研究显示 CAG 拷贝数目具有相对不稳定的遗传特性, 与发病年龄^[3-4]、疾病的严重程度^[5]呈负相关, 但国内有研究提出 CAG 重复序列数目与病情严重程度及病程长短无关, 这也可能与样本量不足有关^[6]。最新指南将 KD 诊断标准确立为 CAG 重复次数 ≥ 35 ^[7]。本组先证者的 CAG 重复次数为 49, 另一患者 CAG 重复次数为 51, 二者均确诊为 KD。

KD 为 X 连锁隐性遗传病, 好发于男性, 女性多为携带者。女性携带者一般无症状, 偶有肌肉不自主跳动等表现^[8-9]。本文两例患者为姨表兄弟, 经基因检测确诊, 二者外婆及妻子均为正常人, 且无 KD 家族史, 其外公有类似症状, 已去世无法进行基因确诊, 故仅考虑为 KD 可能性大, 为疑似患者。二者的母亲、女儿推测可能为携带者, 如图 1 所示。

KD 发病率较低, 在临床上容易误诊为运动神经元病、肌病等, 先证者姨表弟曾多次于外院就诊考虑进行性肌营养不良。该病肌电图及神经传导速度常提示: 受累肌肉广泛神经源性损害, 可伴有感觉神经动作电位波幅的降低^[10], 后者是鉴别运动神经元病的重要依据。肌肉病理检查同样提示神经源性损伤, 另外, 神经病理可发现脊髓、延髓运动神经元的细胞核及细胞浆内存在大量的突变 AR 包涵体^[11]。本文中, 先证者肌电图、神经传导速度提示

T₄、T₅ 椎旁肌、双侧胸锁乳突肌、三角肌、股内侧肌呈不同程度神经源性损害, 上、下肢感觉神经动作电位波幅降低; 先证者姨表弟的肌电图及左侧腓肠肌活检病理均提示神经源性损伤, 此符合 KD 的特点。二者的血肌酸激酶较正常值增高 2 倍, 这与大多数研究发现 KD 患者血清肌酶成倍增高相符, 但仅通过血肌酸激酶的检测, 难以将 KD 与肌源性损害疾病鉴别开来。因此, 针对肌无力、肌萎缩的患者, 在临床诊断工作中, 一定要仔细询问病史、家族史、严格查体, 同时也需要完善相关检查进一步帮助鉴别诊断。对 KD 有重要意义的辅助检查目前包括肌电图、神经传导速度、肌活检及基因检测等。

KD 多隐匿起病, 缓慢进展, 以下运动神经元损害为主要表现, 四肢无力、萎缩多近端重于远端。病程中, 可伴有其他系统异常表现, 例如有糖类、脂类代谢异常、睾丸萎缩、性欲减退、不育或乳房女性化等情况^[12]。此文两例患者均为慢性病程, 以“进行性四肢无力”为临床表现, 近端重于远端, 行走步态为“鸭步”, 伴有双下肢肌萎缩、舌肌萎缩, 无吞咽困难、饮水呛咳及上运动神经元损害表现。先证者有 2 型糖尿病, 二者均无乳腺发育异常、性功能减低, 血睾酮检查前者较正常水平低, 后者处于正常水平。

KD 的具体发病机制较为复杂, 包括配体依赖性的发病机制、热休克蛋白异常、转录异常、转录后异常修饰、泛素化蛋白降解及自噬系统变化、线粒体功能损伤及氧化应激、轴突运输障碍等^[13]。热休克蛋白是保持雄激素受体 AR 蛋白在胞浆中完整性的重要分子伴侣, 二者以复合体形成存在, 当热休克蛋白异常, AR 蛋白更易与其配体睾酮结合易位至细胞核内, 导致细胞核内有大量 AR 蛋白, 从而有蛋白构象的异常改变以及核包涵体的增多^[14]。有研究证实脊髓和脑干的运动神经元细胞的表面高表达睾酮 5 α 还原酶, 可减少睾酮的转化, 增加睾酮的数量。Katsuno 等^[15]发现 KD 的雄性动物模型摘除睾丸后症状可以缓解, KD 的转基因雌性动物注入雄激素可以导致发病, 进一步推测雄激素在 KD 的发病过程中具有一定作用。但本文两例患者睾酮低于或处于正常范围, 性功能正常, 无乳房女性化发育, 均育有 1 女, 而病史、家族史及基因检测确诊为 KD, 由此得出睾酮高于正常范围不是 KD 诊断必须条件之一, 仅能作为一个支持依据。某些 KD 患者血睾酮不高的原因可能与自身的生长代谢、内环境有关。KD 的治疗目前缺乏有效的方法, 临床处理主要

(下转第 128 页)

associated with sudden onset of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion [J]. Clin Lung Cancer, 2007, 8(4): 282-284

[7] 胡义德, 钱桂生. 小细胞肺癌综合治疗: 从指南到实践 [J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2011, 4(5): 356-359

[8] 谭光根, 李 静, 刘 丽. 小细胞肺癌合并抗利尿激素分泌异常综合征研究进展 [J]. 中国全科医学, 2013, 16(9): 3164-3167

[9] Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P, et al. NCCN guidelines® small cell lung cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(1): 78-98

[10] Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): 1321-1332

[收稿日期] 2016-06-17

(上接第 102 页)

以对症支持治疗为主。

本文对进一步了解 KD 的发病机制、家族史、临床表现、特异性辅助检查及治疗方法有一定的意义,同时对有 KD 家系的优生优育有指导性的帮助。

[参考文献]

[1] 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

[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, 王小竹, 赵海燕, 等. 肯尼迪病三核苷酸序列数目与发病年龄关系 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48(4): 284-286

[4] Katsuno M, Banno H, Suzuki K, et al. Molecular genetics and biomarkers of polyglutamine diseases [J]. Curr Mol Med, 2008, 8(3): 221-234

[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(Pt6): 1446-1455

[6] 何炳接, 何若洁, 石 磊, 等. 肯尼迪病临床特征与 CAG 重复序列数目关系分析 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(9): 547-551

[7] Burgunder JM, Schols 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

[8] Schmidt BJ, Greenberg CR, Allingham-Hawkins DJ, et al. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women [J]. Neurology, 2002, 59(5): 770-772

[9] 宋 雷, 丛 琳, 闫洪钧, 等. 3 例 Kennedy 病患者的临床、病理与分子遗传学研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 8(7): 402-405

[10] Pradat PF. SBMA: A rare disease but a classic ALS mimic syndrome [J]. Presse Med, 2014, 43(5): 580-586

[11] Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease [J]. J Neurol Sci, 2010, 298(1-2): 1-10

[12] 陈 海, 笄宇威, 李 韵, 等. 脊髓延髓肌萎缩症临床及电生理特点分析 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19(6): 431-435

[13] 刘爱华, 刘卓常, 徐 运, 等. 肯尼迪病发病机制的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(3): 284-288

[14] 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

[15] 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, 2002, 35(5): 843-854

[收稿日期] 2016-03-23