

基于基因诊断以乳房发育的肯尼迪病1例报道并文献复习

薛箕山, 邱 浩, 阿衣希塔·奴尔江, 刘 正, 鲍凯璇, 杜 鹏*

新疆医科大学第二附属医院神经外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年6月17日; 录用日期: 2024年7月11日; 发布日期: 2024年7月17日

摘 要

肯尼迪病(Kennedy disease, KD), 是以男性受累为主并且临床表现多为下运动神经元损伤的罕见病。该病早期临床表现多样但缺乏特异性易被误诊或者漏诊。本文通过报道1例“乳房异常发育伴进行性四肢无力12年”收住入院并且已完善基因检查诊断为KD患者, 因目前KD治疗仍然缺乏特异性手段, 故采取对症治疗缓解患者相关症状。本文患者经基因确诊前已经存在较长的时间且较为隐匿的临床表现, 故结合文献复习, 以供临床医师对该病早期发现、诊断以及治疗作为参考。

关键词

肯尼迪病, 雄激素受体基因, 肌肉萎缩, 男性乳房发育

Genetic Diagnosis of Kennedy Disease with Breast Development: A Case Report and Literature Review

Jishan Xue, Hao Qiu, AyXita Nuerjiang, Zheng Liu, Kaixuan Bao, Peng Du*

Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 17th, 2024; accepted: Jul. 11th, 2024; published: Jul. 17th, 2024

Abstract

Kennedy disease (KD), primarily affecting males and clinically characterized by damage to the lower motor neurons, is a rare condition. The early clinical manifestations of this disease are di-

*通讯作者。

文章引用: 薛箕山, 邱浩, 阿衣希塔·奴尔江, 刘正, 鲍凯璇, 杜鹏. 基于基因诊断以乳房发育的肯尼迪病 1 例报道并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 572-578. DOI: 10.12677/acm.2024.1472053

verse but lack specificity, often leading to misdiagnosis or oversight. This article reports a case of a patient presenting with “progressive limb weakness for 12 years accompanied by abnormal breast development,” who was admitted and subsequently diagnosed as having KD through comprehensive genetic testing. As specific therapeutic interventions for KD are currently lacking, symptomatic treatment is employed to alleviate the patient’s associated symptoms. The patient in this study exhibited prolonged and subtle clinical manifestations prior to genetic confirmation, emphasizing the importance of early detection, diagnosis, and treatment of KD. This information is provided in the context of a literature review to serve as a reference for clinical practitioners.

Keywords

Kennedy’s Disease, Androgen Receptor Genes, Muscle Atrophy, Gynecomastia

Copyright © 2024 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. 前言

肯尼迪病(Kennedy disease, KD)又称脊髓延髓肌萎缩症(spinal bulbar muscular atrophy, SBMA), 该病是一种以 X 染色体连锁隐性遗传罕见的下运动神经元病, 由 Kennedy 于 1968 年首次报道并命名[1]。该病多累及男性, 根据 Lindsay E. Rhodes 等人的研究发现患者可表现为不同程度的下运动神经元损害、感觉障碍以及内分泌系统异常[2], 内分泌系统异常具体可表现为糖尿病、男性乳房发育、不育等症状[3]。KD 是以 X 染色体连锁隐性遗传的下运动神经元病, 其因 Xq11-12 上的雄激素受体(AR)基因 1 号外显子编码多聚谷氨酰胺的 CAG 异常扩增所致[4]。多数女性携带者并不表现相应临床症状, 仅部分女性携带者有轻度临床症状[5]。据统计肯尼迪病在美国男性人群中的发病率为 1/40,000, 在意大利肯尼迪病的患病率在 1~2 人/100,000 人, 国内仍然缺乏对该病的流行病学调查[6]-[8]。笔者现报道新疆医科大学第二附属医院神经内科收治的 1 例 KD 中老年男性患者, 总结其诊疗经验, 向临床医生提供相应参考。

2. 病例

患者, 男性, 51 岁, 因“乳房异常发育伴进行性四肢无力 12 年”, 于 2023 年 3 月 13 日入新疆医科大学第二附属医院神经内科。患者于 2006 年发现乳房增生, 期间未在意, 于 2018 年行乳腺增生切除术, 同年并出现无明显诱因的双下肢无力, 表现为活动耐力下降, 步行 1 公里左右行走速度减慢, 需间断休息, 无行走不稳、上肢麻木、无力、言语不清、突发跌倒, 患者未在意, 未诊治。此后上述症状进行性加重, 表现为双下肢无力感加重, 并腰部疼痛; 双上肢无力, 表现为提重物时感无力, 故于 2020 年 6 月 12 日就诊于新疆医科大学第一附属医院治疗, 完善四肢肌电图提示: 广泛神经源性损害(颈髓前角细胞), 四肢感觉神经损害(糖尿病可能性), 诊断为运动神经元病? 进行性脊肌萎缩可能性大, 肯尼迪病不排除。随后于 2021 年 3 月 4 日进一步就诊于北京医学院, 完善基因检查后确诊为“肯尼迪病”。此后患者四肢无力, 伴四肢肌肉轻度萎缩, 双手为主, 于 2021 年 3 月 2 日在新疆维吾尔自治区中医医院就诊, 完善颈胸椎 MRI 提示脊髓萎缩, 治疗上给予降压、降糖、营养神经、降血脂稳定斑块等对症治疗后出院。出院后患者四肢无力仍进行加重, 以双下肢为主, 表现为上楼梯困难, 行走约 200 米后出现明显行走不稳, 左右摇晃, 蹲起不能, 无言语不清、吞咽困难、咀嚼困难、呼吸困难、排便困难、束带感症状表现。为进一步诊治, 故来我院就诊, 以“肯尼迪病”收住我科。

患者既往患有高血压病 7 年，用药情况：口服硝苯地平控释片 30 mg 每日一次、比索洛尔 5 mg 每日一次、氯沙坦钾片 50 mg 每日一次。糖尿病 4 年，用药情况：口服盐酸二甲双胍 0.5 g 每日三次、皮下注射甘精胰岛素 14 单位每日一次。否认冠心病、脑梗死病史。因 17 年前患者患有乳腺增生，于 5 年前行“乳腺切除术”(图 1)。患者已婚，25 岁结婚呢，配偶体健育有 2 子 0 女，均体健，现阶段否认家族成员中有类似症状。



Figure 1. Patient with breast hyperplasia (postoperative)
图 1. 患者乳腺增生(术后)



Figure 2. Atrophy of the tongue muscle in the patient
图 2. 患者舌肌萎缩

专科查体：查体配合，神志清楚，记忆力、定向力、计算力均正常，无言语不清，双侧瞳孔等大等圆，直径约 3 mm，对光反射灵敏，张口正常，咀嚼肌双侧无力，面肌抽搐(可见口周肌肉、舌纤颤)、面肌萎缩(舌肌萎缩)(图 2)，双侧额纹对称，左侧鼻唇沟变浅，口角向右歪斜，悬雍垂向左偏斜，双侧软腭

上举有力，咽反射灵敏，伸舌居中，双侧胸锁乳突肌可见震颤以及萎缩，四肢肌张力减弱，四肢肌力 4 级，步态蹒跚，四肢腱反射消失，四肢深浅感觉未见明显异常，双侧 Babinski 征(-)，双侧 Chaddock(-)，共济运动查体未见明显异常，脑膜刺激征阴性。腹平软，肝脾肋下未触及明显肿大，无压痛及反跳痛，移动性浊音阴性，双手肝掌以及左侧上臂可见蜘蛛痣(图 3)。右侧乳房可见术后疤痕(图 1)。



Figure 3. Spider nevus on the left upper arm of the patient

图 3. 患者左上臂蜘蛛痣

实验室检查：糖化血红蛋白 6.1% (↑)，乳酸 4.3 mmol/L (↑)，促黄体生成素 9.41 mIU/mL (↑)，空腹血糖 6.18 mmol/L (↑)，肌酐 38 mmol/L (↓)，尿酸 598 μmol/L (↑)，甘油三酯 2.98 mmol/L (↑)，肌酸激酶 398 U/L (↑)。血常规、凝血系列、血气分析、甲功全项、粪便常规、肿瘤系列(男性)、尿常规 + 沉渣未见明显异常。

影像学检查：磁共振头部平扫+弥散：脑白质病变 2 级。胸椎 MR 平扫、颈椎 MR 平扫：颈 3-4、4-5 椎间盘膨出，颈 5-6 椎间盘突出(右侧旁型) (图 4)；颈椎退行型改变；胸 6 椎体异常信号，考虑血管瘤可能(图 5)。

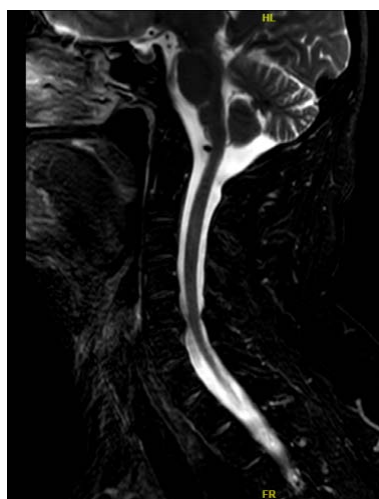


Figure 4. Patients with cervical spine MRI imaging

图 4. 患者颈椎 MRI 成像



Figure 5. MRI imaging of the patient's lumbar spine
图 5. 患者腰椎 MRI 成像

肌电图检查：双侧正中神经、尺神经、胫神经运动神经传导速度正常，波幅正常，双侧胫神经 H 反射未引出，F 波正常；双侧正中神经、尺神经感觉传导速度减慢，波幅略低；胸锁乳突肌、脊旁肌、胫前肌、第一骨间肌、拇短展肌、股四头肌可见多处纤颤，正锐波，运动单位波幅偏高，时限延长；结论：广泛性神经源性损害肌电图。基因检查：患者于 2021 年 3 月 5 日北京大学第一医院采取静脉血，使用 PCR 法扩增患者 AR 基因，结果示：患者 AR 基因 1 号外显子 CAG 重复次数 51 (图 6)。

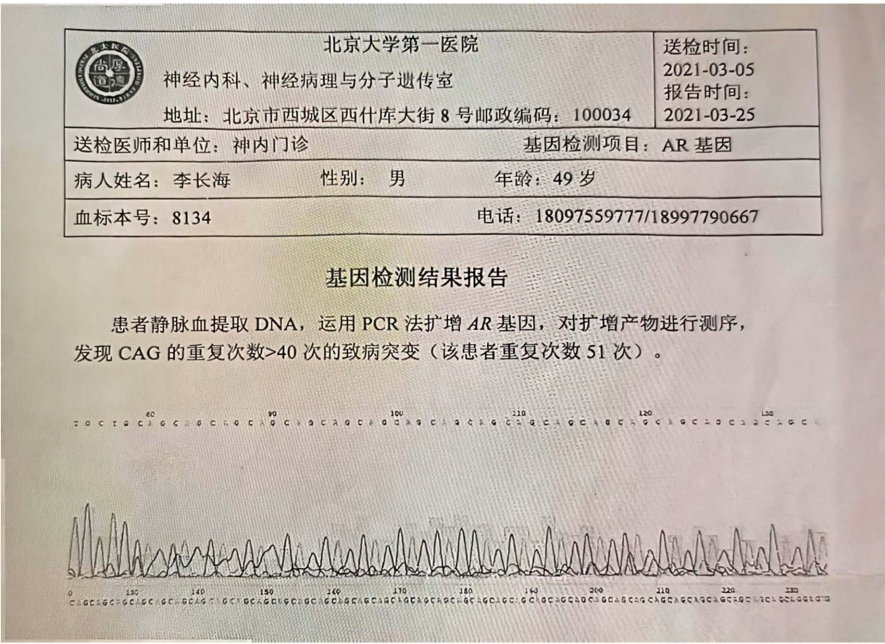


Figure 6. Patients with genetic testing results
图 6. 患者基因检测结果

3. 讨论

KD 患者的临床表现：1) 典型症状：以痛性痉挛、震颤、双下肢无力(近端受累为主)等临床表现起病，随时间增长而逐渐出现双上肢无力、延髓部和面部的肌肉萎缩、肌束颤动、构音障碍、吞咽困难、呼吸

困难等临床表现[9]。2) 不典型症状：在肢体无力症状前出现部分不典型症状，例如：易感疲劳、痛性痉挛、不同程度的肌肉萎缩、束颤，腱反射多减弱或消失。当咀嚼肌受累时可引起下颌下垂及震颤，多数患者可出现明显舌肌萎缩、纤颤，但软腭活动、咽反射多正常，患者饮水呛咳、吞咽困难的程度也较轻[10][11]。3) 内分泌异常：糖尿病、男性乳房发育、不育等表现[5]。4) 感觉障碍：多数患者会有不同程度的感觉减退，而在其他患者为亚临床性，仅在感觉神经传导检查中发现异常[12]。

KD 患者相关实验室辅助检查特点：1) 入院生化检查可发现患者血清肌酸肌酶和乳酸脱氢酶的异常，血清肌酸激酶异常的患者中大约有 80% 的患者出现肌酸激酶的升高，约大于正常值的 3~4 倍。在性腺相关检查中，例如：睾酮、黄体酮、促卵泡激素、黄体生成素水平也可出现异常。不同患者可出现糖耐量受损和(或)高脂血症等葡萄糖和(或)脂肪代谢的异常。腰穿脑脊液检查一般无明显异常[13]。2) 电生理检查中神经传导检查可提示感觉神经动作电位波幅降低，感觉神经传导速度减慢。肌电图多呈广泛神经源性损害，单纤维肌电图上 jitter 明显增宽，运动单位计数也明显减少[14][15]。3) 肌肉活检可发现神经源性损害，有时可合并肌源性损害特征。4) 神经活检 - 腓肠神经活检可见大的有髓纤维减少，少量纤维脱髓鞘，施万细胞变性[16]，遗憾的是患者拒绝行神经活检。5) 肯尼迪病诊断金标准：AR 基因中 CAG 重复序列数目 ≥ 35 次可诊断[17]。

本例患者临床表现以及辅助检查与既往 KD 患者基本符合，但仍存在既往 KD 患者不同处：1) 患者出现乳房发育此症状时间早于出现典型症状 12 年，期间患者并未出现其他临床表现。2) 其患者家族中，例如父母、祖父母、兄弟姐妹、儿子中均无类似表现。患者早期临床症状不典型，不能排除早期隐匿性起病，并且患者在出现典型症状前的就诊过程中，极有可能出现漏诊，并且在出现典型临床症状后若未完善相关检查，仍有可能被误诊为运动神经元病——脊髓侧索硬化，给予患者错误的诊疗方案，造成病情延误。现阶段针对 KD 临床上仍然缺乏特异性治疗，目前相当一部分的特异性治疗只实现于动物模型，例如，亮丙瑞林、克伦特罗等药物在应用于肯尼迪病小鼠模型中均是减少 Xq11-12 上突变雄激素受体基因的聚集，从而改善肯尼迪病相关的症状[18]，是否能成功运用于人体仍需一定时间。故临床上多以对症治疗为主，用来缓解患者相应临床症状减缓疾病的进一步发展从而提高患者生存质量[19]。综上所述 KD 是受累多个系统的罕见病，因其临床表现多样、发病率底，在临床中诊断该疾病的难度较大，本案例为广大临床医生提供 KD 的早期诊断以及相应治疗方案作为参考。

利益冲突声明

本文所有作者均声明不存在利益冲突。

伦理审批情况

本研究经新疆医科大学第二附属医院医学伦理委员会审批(审批号：2022H021)，本研究遵循 1964 年赫尔辛基宣言中规定的伦理标准获得了患者知情同意。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金，2022D01C273。

参考文献

- [1] 张珊珊, 姜良军. 经基因确诊的肯尼迪病一例报道[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2014(3): 233-235.
- [2] Rhodes, L.E., Freeman, B.K., Auh, S., Kokkinis, A.D., La Pean, A., Chen, C., et al. (2009) Clinical Features of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Brain*, 132, 3242-3251. <https://doi.org/10.1093/brain/awp258>
- [3] 吴毅毅, 张梅, 王彦, 等. 5 例肯尼迪病患者临床特征与基因突变分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2023, 44(5):

- 406-411.
- [4] 杨梦雨, 王雪贞, 张浩, 等. 肯尼迪病的临床特点及基因检测[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 36-40. <https://doi.org/10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.008>
 - [5] Finsterer, J. and Soraru, G. (2015) Onset Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *Journal of Molecular Neuroscience*, **58**, 321-329. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0663-x>
 - [6] Lieberman, A.P. (2018) Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Handbook of Clinical Neurology*, **148**, 625-632.
 - [7] Guidetti, D., Sabadini, R., Ferlini, A. and Torrente, I. (2001) Epidemiological Survey of X-Linked Bulbar and Spinal Muscular Atrophy, or Kennedy Disease, in the Province of Reggio Emilia, Italy. *European Journal of Epidemiology*, **17**, 587-591. <https://doi.org/10.1023/a:1014580219761>
 - [8] Bertolin, C., Querin, G., Martinelli, I., Pennuto, M., Pegoraro, E. and Sorarù, G. (2018) Insights into the Genetic Epidemiology of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Prevalence Estimation and Multiple Founder Haplotypes in the Veneto Italian Region. *European Journal of Neurology*, **26**, 519-524. <https://doi.org/10.1111/ene.13850>
 - [9] Lund, A., Udd, B., Juvonen, V., Andersen, P.M., Cederquist, K., Davis, M., et al. (2001) Multiple Founder Effects in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (SBMA, Kennedy Disease) around the World. *European Journal of Human Genetics*, **9**, 431-436. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200656>
 - [10] Lin, X. and Wu, S. (2019) Bright Tongue Sign in Kennedy Disease. *QJM: An International Journal of Medicine*, **113**, 45-46. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz231>
 - [11] Pradat, P., Bernard, E., Corcia, P., Couratier, P., Jublanc, C., Querin, G., et al. (2020) The French National Protocol for Kennedy's Disease (SBMA): Consensus Diagnostic and Management Recommendations. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **15**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01366-z>
 - [12] 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.
 - [13] Querin, G., Bertolin, C., Da Re, E., Volpe, M., Zara, G., Pegoraro, E., et al. (2015) 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>
 - [14] Breza, M. and Koutsis, G. (2018) 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>
 - [15] 禹霖. 肯尼迪病临床表现、电生理和遗传特征研究[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
 - [16] 康健捷, 杨红军, 邓兵梅, 彭海燕, 黄永君, 王蔚, 彭凯润. Kennedy病患者电生理、病理学特点及临床误诊分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(7): 603-607
 - [17] 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.
 - [18] Katsuno, M., Adachi, H., Doyu, M., Minamiyama, M., Sang, C., Kobayashi, Y., et al. (2003) Leuporelin Rescues Polyglutamine-Dependent Phenotypes in a Transgenic Mouse Model of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Nature Medicine*, **9**, 768-773. <https://doi.org/10.1038/nm878>
 - [19] Hashizume, A., Katsuno, M., Suzuki, K., Hirakawa, A., Hijikata, Y., Yamada, S., et al. (2017) Long-Term Treatment with Leuporelin for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Natural History-Controlled Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **88**, 1026-1032. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316015>