Kennedyho nemoc (bulbospinální svalová atrofie)

MUDr. Petr Ridzoň

Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

Bulbospinální svalová atrofie (BSMA) je vzácné degenerativní onemocnění dospělého věku s pomalou progresí, způsobené expanzí CAG tripletů na prvním exonu androgenového receptorového genu chromozomu Xq11–12. Dědičnost je recesivní X-vázaná, nemoc se projevuje u mužů, ženy jsou přenašečky. Hlavní neurologické projevy jsou slabost, atrofie a fascikulace bulbárních (jazyka, obličejových svalů) a končetinových svalů (výraznější proximálně). Dalšími symptomy jsou gynekomastie, tremor rukou, svalové bolesti a krampí, lehký senzitivní deficit. Diagnóza je obvykle stanovena mezi 40 a 50 lety, ale první příznaky (gynekomastie, slabost, křeče) se objevují od 30 let. Elektromyografické vyšetření nalézá regenerační potenciály, fascikulace. Genetické vyšetření prokáže expanzi CAG tripletů nad 40. V současnosti není známá účinná léčba, nebývá významně zkrácená průměrná délka života.

Klíčová slova: Kennedyho nemoc, bulbospinální svalová atrofie, BSMA, hereditární onemocnění motoneuronu.

Kennedy's disease (bulbar and spinal muscular atrophy)

Bulbar and Spinal Muscular Atrophy (BSMA) is a rare degenerative disease with a slow progression and adult-onset and caused by the expansion of CAG triplets repeat on first exon of the androgen receptor gene of chromosome Xq11–12. Heredity is X-linked recessive and disease developed by male patients. Female are the carriers. The main neurological manifestations are weakness and atrophy, fasciculation's of muscles of bulbar (tongue, facial muscles) and limb muscles (more prominent proximally). Other disturbances: gynecomastia, tremor, cramps, slight sensory deficit. The diagnosis is usually established between 40 and 50 years, but the first signs (gynecomastia, weakness, cramps) occur from 30 years. Electromyography shows neurogenic potentials, fasciculation's. Genetic investigation shows expansion of CAG triplets over 40 repeats. No causal therapy is available. The life expectancy is only slightly reduced.

Key words: Kennedy's disease, bulbar and spinal muscular atrophy, hereditary disease of motor neurone.

Úvod

Onemocnění bylo popsáno Kennedym (Kennedy et al., 1968). Název BSMA byl prvně použit Hardingovou a spolupracovníky v r. 1982 (Harding et al., 1982). Genetický podklad onemocnění v expanzi tripletu CAG byl identifikován v roce 1991 (La Spada et al., 1991). A výraznou negativní korelaci mezi velikostí CAG repetice a začátkem klinické manifestace popsal Igarashi v r. 1992.

Epidemiologie

Podrobné epidemiologické studie nebyly ve světě ani u nás provedeny, incidence BSMA je ale nízká a Guidetti uvádí prevalenci 1,6/100 000 mužů (Guidetti et al., 2001). V určitých regio-

nech je ale až 4–5x vyšší (oblast Vasa na západě Finska, některé oblasti Japonska), naopak nevyskytuje se u Aboriginiů a některých etnik Afriky. V ČR zatím nebyla provedena epidemiologická studie ohledem BSMA, nicméně od r. 2001 bylo diagnostikováno v ÚBLG FN Motol geneticky 41 pacientů a 12 žen přenašeček mutace (osobní sdělení Mazanec, 2016). Na Slovensku bylo v Neuromuskulárním centru Neurologické kliniky LF v Bratislavě v letech 1990–2013 vedeno 17 pacientů (Cibulčík et al., 2015).

Etiologie a patogeneze

KD je onemocnění vázané na X chromozom, projevuje se recesivně (XR dědičnost), te-

dy jen u mužů. Dcery postižených mužů jsou vždy přenašečkami genu, v další generaci je polovina jejich synů klinicky postižena a dcery jsou v 50 % přenašečkami genu. Nemoc je způsobená expanzí trinukleotidových repetitivních CAG na 40–62 tripletů v exonu 1 androgenreceptorového genu na chromozomu Xq11–12. Androgenový receptor (AR) zprostředkovává buněčný růst a diferenciaci v AR senzitivních tkáních. Obvyklý počet repetitivních je 18–25. Podle některých autorů počet repetitivních 30–40 je asociovaný s poklesem kognitivních funkcí. Velikost expanze repetitivních je v negativní korelaci s věkem začátku nemoci, nebyla ale nalezena korelace mezi velikostí expanze repetitivních a tíží průběhu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Ridzoň, petr.ridzon@ftn.cz

Neurologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Vídeňská 800, 140 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 359–361

Článek přijat redakcí: 21. 6. 2016

Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2016

Obr. 1. Gynekomastie u Kennedyho nemoci

Tab. 1. Charakteristika BSMA v bodech

- Vzácné onemocnění, geneticky podmíněné a průkazné expanzí repetit CAG nad 40 v AR genu
- Manifestně se projeví u mužů; ženy jsou přenašečky mutace
- Klinický začátek mezi 30. až 40. rokem
- Objektivně je přítomná svalová slabost a fascikulace proximálních končetinových svalů i svalů bulbárních (huhňavá řeč), jsou nízké reflexy, třes, gynekomastie, lehká senzitivní léze (ladička, EMG)
- Typický je nálezn na EMG: chronická neurogenní léze v končetinových svalech a v jazyku; v biochemii elevace CK a AST
- Dif. dg.: ALS bulbární forma, progresivní svalová atrofie, myopatie (vše u mužů)
- Onemocnění není léčitelné, není významně zkrácena délka života

onemocnění (Finsterer, 2010). Mutace de novo jsou vzácné, při negativní rodinné anamnéze jde spíše o dědičnost skrze nemanifestní přenašečky (prababička-babička-matka).

Klinický obraz

Projevy onemocnění lze zaznamenat až ve 3.–4. decenniu a prvními příznaky je statický tremor končetin, svalové křeče a gynekomastie. Později, typicky do 5. decenia, se objevuje svalová slabost, která je spíše proximální a více na dolních končetinách (DK). Na tváři, zvl. při tonizaci lze pozorovat fascikulace až polymyoklonie a kromě tváře jsou pozorovatelné na krku a jazyku. Fascikulace končetin se rovněž zvýrazní při tonizaci svalů. S postupující nemocí se objeví a po letech zvýrazní huhňavá řeč, atrofie jazyka, někdy laryngospasmus nebo dysfagie. Obtíže často zhoršuje chlad a únava (Finsterer et Soraru 2016; Sperfeld et al., 2002; Ridzoň, 2014).

V objektivním nálezu nacházíme kromě uvedených příznaků dále areflexii, senzitivní lézi (snížení vibračního citu event. disktrénní poruchu taktilního citu) a typický je nálezn až výrazné gynekomastie (obrázek 1). Jako projev androgenní insenzitivity můžeme zjistit zvýšenou hladinu testosteronu nebo progesteronu. Méně často najdeme testikulární atrofii nebo sníženou plod-

nost při oligospermii. Ženy přenašečky jsou v naprosté většině asymptomatické, jen výjimečně se najde subklinický nálezn, lehká svalová slabost a regenerační potenciály v jehlové EMG (Sobue et al., 1989; Soraru et al., 2008) (tabulka 1).

Pomocná vyšetření

Pravidelně prokážeme elevaci svalových enzymů: sérové kreatinkinázy (CK), aspartátaminotransferázy (AST) a myoglobinu. Diagnózu většinou jednoznačně potvrdí elektromyografické vyšetření (EMG), při kterém nacházíme v jehlové EMG patologický nálezn u všech pacientů. Klidově lze nalézt fascikulace vysokých amplitud. Fibrilace a pozitivní ostré vlny většinou nenacházíme – úměrně pomalému průběhu nemoci. V analýze potenciálů jsou typické vysoké až obrovské regenerační potenciály a redukováná volní křivka. Při vyšetření vedení zjistíme zpomalení senzitivního vedení, nízké amplitudy senzitivních nervových akčních potenciálů (SNAP), později až nevýbavné vedení. Obdobně při vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů (SEP) lze zaznamenat patologii v periferní části vedení. V motorickém vedení úměrně pokročilosti nemoci můžeme nalézt nízké amplitudy. Histopatologicky lze prokázat úbytek motoneuronů v předních rožích míšních a v mozkovém kmeni, jsou ale zachovaná jádra okohybných nervů. Neurony senzitivních spinálních ganglií jsou postiženy méně výrazně. Ve svalu vidíme neurogenní a výjimečně i myogenní změny (Finsterer, 2009; Sobue et al., 1989; Soraru et al., 2008).

Genetické vyšetření

Klinicky a elektromyograficky stanovenou diagnózu je nutné potvrdit geneticky. Onemocnění je způsobené expanzí repetit CAG v exonu 1 androgenreceptorového genu na chromozomu Xq11–12. V případě průkazu expanze repetit CAG nad 40 je diagnóza BSMA nezpochybnitelná a je nutné klinicky a geneticky vyšetřit i příbuzné z nejbližší generace (matka, případné sourozence a dcery pacienta). Dcery pacienta by měly být logicky přenašečky genu, s vědomím nejistoty paternity je ale vhodné genetické vyšetření i v tomto případě. Další generace se vyšetří v případě průkazu mutace. Genetické vyšetření metodou sekvence CAG repetit provádí v ČR Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK ve Fakultní nemocnici v Motole,

kam lze zaslat buď extrahovanou DNA, nebo nesrážlivou venózní krev.

Diferenciální diagnostika

Na prvním místě je potřeba vyloučit jiné typy onemocnění motoneuronu – amyotrofickou laterální sklerózu (ALS) s pomalým průběhem, zvláště její bulbární variantu, dále progresivní svalovou atrofii (PMA) a spinální svalovou atrofii IV (SMA IV). V širší diferenciální diagnostice některé myopatie (např. okulofaryngeální svalovou dystrofií), deficit hexosaminidázy A, syringobulbii (Ridzoň, 2014).

Prognóza

Onemocnění progreduje velice pomalu, první příznaky nacházíme v 3. decenniu, významná svalová slabost se objeví o 10–15 let později, celkově nemoc trvá asi tři desetiletí. Při chůzi do schodů se začínou nemocní přitahovat o zábradlí v průměru v 49. roku, průměrný věk pro začátek používání hole je 59 let a používání vozíku 61 let. Jen výjimečně pacienti užívají neinvazivní podpůrnou tlakovou ventilaci. Délka života je normální nebo nevýznamně zkrácena. Nicméně obvyklá příčina smrti je nejčastěji aspirační pneumonie, nebo respirační selhání (Atsuta et al., 2006).

Terapie

Kauzální léčba není známá. Obvyklá symptomatická léčba: krampí lze tlumit hořčíkem, antiepileptiky (gabapentinem, valproátem, carbamazepinem) nebo backlofenem. Tremor lze částečně ovlivnit propranololem. Cílenou rehabilitací lze zvýšit kondici a svalovou slabost, nicméně časem je nutné předepsat hůl, mechanický vozík, nástavec na WC a další pomůcky. Podobně jako u ALS a myopatií je nutné řešit sociální stránku – invalidní důchod, příspěvek na péči. U nemoci není obvyklá výrazná dechová insuficience, u některých jedinců se ale může vyvinout chronická noční hypoventilace, event. recidivující záněty plic. V tomto případě je indikovaná podpůrná neinvazivní dechová podpora. Pacienti neprogredují do stavu těžké respirační insuficience a není potřeba umělé plicní ventilace. Polykací obtíže v některých případech zvl. v terminálních stadiích mohou vést k potřebě zavést výživu skrze PEG. Pokusy o kauzální terapii jsou zaměřené na antitestosteronovou terapii a zatím neukázaly použi-

telné výsledky. Studii s leuprorelinem, který inhibuje produkci testosteronu a zabraňuje

nukleární translokaci aberantního AR, publikoval Yamamoto v r. 2013. Další hormonální

terapie (dutasterid) se rovněž ukázala jako neefektivní (Tanaka et al., 2012).

LITERATURA

1. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Tamakoshi A, Sobue G. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006; 129: 1446–1455.
2. Cibulčík F, Martinka I, Hergottová A, Urminská I, Petrovič R, Zelinková H, Špalek P. Kennedyho choroba v materiálu Centra pre neuromuskulárne ochorenia Bratislava. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(3): 335–339.
3. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci* 2010; 15/298(1–2): 1–10.
4. Finsterer J. Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy's disease): a review. *Eur J Neurol* 2009; 16(5): 556–561.
5. Finsterer J, Soraru G. Onset Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci* 2016; 58(3): 321–329.
6. Guidetti D, Sabadini R, Ferlini A, Torrente I. Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 587–591.
7. Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuropathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 1012–1019.
8. Igarashi S, Tanno Y, Onodera O, Yamazaki M, Sato S, Ishikawa A, Miyatani N, Nagashima M, Ishikawa Y, Sahashi K. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 1992 Dec; 42(12): 2300–2.
9. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968; 18: 671–680.
10. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77–79.
11. Ridzoň P. Kennedyho nemoc. In: *Vzácná onemocnění 2*. Olomouc: Solen 2014: 57–62.
12. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain*. 1989; 112: 209–232.
13. Soraru G, D'Ascenzo C, Polo A, Palmieri A, Baggio L, Vergani L, Gellera C, Moretto G, Pegoraro E, Angelini C. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci*. 2008; 264: 100–105.
14. Sperfeld AD, Karioky J, Brummer D, Schreiber H, Häussler J, Ludolph AC, Hanemann CO. X-linked bulbospinal neuropathy: Kennedy disease. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1921–1926.
15. Tanaka F, Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Adachi H, Sobue G. Current status of treatment of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neural Plast*. 2012; 369284. doi: 10.1155/2012/369284.
16. Yamamoto T, Yokota K, Amao R, Maeno T, Haga N, Taguri M, Ohtsu H, Ichikawa Y, Goto J, Tsuji S. An open trial of long-term testosterone suppression in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2013; 47(6): 816–822.