

Spinálna a bulbárna muskulárna atrofia (Kennedyho choroba) v Slovenskej republike

Peter Špalek¹, Hana Zelinová², Katarína Lexová Kolejáková², Ján Chandoga², Ivan Martinka¹, Róbert Petrovič², František Cibulčík¹

¹Národné expertízne pracovisko pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

²Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Bratislava

Spinálna a bulbárna muskulárna atrofia (SBMA) alebo Kennedyho choroba (OMIM: 313200) je vzácné degeneratívne ochorenie dospelého veku s pomalou progresiou. Dedičnosť je recesívna, viazaná na X-chromozóm, prejavuje sa u mužov, ženy sú prenášačky. Spôsobené je expanziou CAG tripletov na prvom exóne androgénového receptorového génu chromozómu Xq11–12. Hlavné neurologické prejavy sú svalová slabosť, atrofie a fascikulácie v bulbárnych, tvárových a v končatinových svaloch s proximálnou akcentáciou. Ďalšie symptómy sú gynecomastia, tremor rúk, svalové bolesti a kŕče, ľahký senzitivný deficit. Diagnóza je zvyčajne určená vo veku medzi 40 a 50 rokmi, ale prvé príznaky (gynecomastia, svalová slabosť, kŕče) sa manifestujú od 30 rokov. Elektromyografickým vyšetrením sa zisťujú regeneračné potenciály, fascikulácie. Diagnózu potvrdí genetické vyšetrenie dôkazom expanzií CAG tripletov nad 40. V slovenskom registri pre SBMA evidujeme od r. 2005 v súčasnosti 72 mužských pacientov a 29 žien prenášačiek. Prevalencia SBMA v SR je 18,6/1 milión. Ochorenie obmedzuje kvalitu života, priemerná dĺžka života býva len mierne skrátená. V súčasnosti nie je známa žiadna účinná liečba SBMA.

KLúčové slová: Kennedyho choroba, spinálna a bulbárna muskulárna atrofia (SBMA), androgénový receptorový gén, dedičnosť recesívne viazaná na X-chromozóm, register SBMA v SR

Spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) in Slovak Republic

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) or Kennedy's disease (OMIM: 313200) is a rare degenerative disease with a slow progression and an adult-onset 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 in male patients. Females are the carriers. The main neurological manifestations are muscle weakness, atrophy, and fasciculations of bulbar, facial muscles and of limb muscles, more prominent proximally. Other disturbances are 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, fasciculations. Genetic investigation shows expansion of CAG triplets over 40 repeats. In Slovak SBMA registry we record 72 male patients and 29 female carriers since year 2005. Prevalence of SBMA in Slovakia is 18,6 per 1 million people. SBMA affects the quality of life, but the life expectancy is only slightly reduced. No causal therapy is available.

Keywords: Kennedy's disease, bulbar and spinal muscular atrophy (SBMA), androgen receptor gene, X-linked recessive heredity, SBMA register in Slovak Republic

Neurológia 2024; 19 (2): 73-76

Úvod

Spinálna a bulbárna atrofia (BSMA) je vzácné degeneratívne ochorenie dospelého veku s pomalou progresiou, spôsobené expanziou CAG tripletov na prvom exóne androgénového receptora génu chromozómu Xq11-12. Ochorenie popísali Kennedy a spol. v roku 1968⁽¹⁾. Názov bulbárna a spinálna muskulárna atrofia (BSMA) použili prví Hardingová so spolupracovníkmi⁽²⁾. La Spada et al. v roku 1991 identifikovali genetický podklad BSMA v expanzii tripletu CAG⁽³⁾. Cieľom práce je poukázať na etiológiu a patogenézu BSMA, klinický obraz, diagnostické vyšetrenia, diferenciálnu diagnostiku, prognózu a na základné údaje o pacientoch a prenášačkách v slovenskom registri BSMA.

Etiológia a patogenéza

Kennedyho choroba je ochorenie viazané recesívne na X chromozóm, prejavuje sa len u mužov^(4,5,6,7). Dcéry postihnutých mužov sú vždy len prenášačkami génu. V ďalšej generácii je polovica synov klinicky postihnutá a dcéry sú v 50 % prenášačkami génu. Choroba je spôsobená expanziou trinukleotidových repetícií CAG na 40-62 tripletov na 1 exóne androgénreceptorového génu na chromozóme Xq11-12^(4,5,6,7). Androgénový receptor (AR) sprostredkuje bunkový rast a diferenciáciu v AR senzitivných tkanivách. Zvyčajný počet repetícií je 18–25. Počet repetícií 30–40 je asociovaný s poklesom kognitívnych funkcií. Veľkosť expenzie repetícií je v negatívnej korelácii s vekom začiatku ochorenia. Medzi veľkosťou expenzie repetícií a závažnosťou priebehu choroby však nebola zistená korelácia. Mutácie de novo sú vzácné. Pri negatívnej rodinnej anamnéze ide

o dedičnosť sprostredkovanú cez nemanifestné prenášačky (prababička-babička-matka)^(4,5,6,7,8,9).

Kennedyho choroba sa dlho považovala za výhradné ochorenie dolného motorického neurónu. Prítomnosť zreteľne zvýšenej hladiny kreatínkinázy v sére, prítomnosť myopatických zmien vo svalovej biopsii svedčia aj pre prítomnosť primárnej myopatie so širokým spektrom klinickej symptomatológie⁽¹⁰⁾.

Epidemiológia

Podrobnejšie epidemiologické štúdie neboli realizované vo svete a ani u nás. Prevalencia sa odhaduje na 10–20 jedincov na milión obyvateľov^(4,8,9,11,12,13). Mutácia spôsobujúca SBMA sa objavuje nezávisle v rôznych populáciách na celom svete, s rôznymi zakladateľskými haplotypmi ochorenia v škandinávskych krajinách, Japonsku, Nemecku, Taliansku, Austrálii a Kanade^(4,8,9,11,12).

Vysoká prevalencia ochorenia v niektorých oblastiach sveta je podmienená efektom zakladateľa. Napríklad, v regióne Vaasa vo Fínsku je prevalencia SBMA odhadovaná na 76,5 na 1 milión^(8,9). Táto vysoká prevalencia sa považuje za výsledok zakladateľského efektu starovekej mutácie v západnom Fínsku. Podobné zakladateľské efekty boli pozorované genetickými analýzami u japonských SBMA pacientov⁽¹³⁾. Najvyššia prevalencia SBMA 147,0/1 milión bola zistená v domorodej populácii v Saskatchewan, Kanada⁽⁹⁾.

V ČR podľa osobného oznámenia R. Mazanca v roku 2016 P. Ridzoňovi bolo v ÚBLG FN Motol geneticky diagnostikovaných 41 mužov a 12 žien prenášačiek⁽⁹⁾. Počet 53 pacientov a prenášačiek zodpovedá prevalencii 4,9/1 milión obyvateľstva.

Významnou výhodou spolupráce slovenských neurológov a genetikov, aj publikačnej, je skutočnosť, že od roku 2005 sa výsledky genetických vyšetrení hlásia centrálné do Slovenského registra SBMA Centra pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov^(6,12,14,15). Prevalencia SBMA v SR bola r. 2015 8,5/1 milión populácie, k 31. 12. 2016 stúpila na 9,3/1 milión⁽¹²⁾. 31. 12. 2023 sme v registri zaevidovali výrazný vzostup počtu pacientov na 103, z nich 72 mužov s SBMA a 31 žien prenášačiek. Prevalencia k 31. 12. 2023 stúpila na 18,6/1 milión populácie. Hlavnými dôvodmi výrazného vzostupu prevalence SBMA v SR sú:

- zlepšenie klinickej diagnostiky SBMA u mužov,
- zvýšenie počtu indikácií k molekulárnej genetickej diagnostike v príbuzenstve, v ktorom sa diagnóza SBMA už zistila,
- zvýšenie počtu indikácií k vyhľadávaniu žien prenášačiek. Dôsledné vyhľadávania žien prenášačiek ilustruje nasledovná situácia. U 54-ročného muža sme potvrdili diagnózu SBMA. Genetické vyšetrenie u 31-ročnej dcéry a 10-ročnej vnučky potvrdilo prenášačstvo v oboch generáciách.

Zlepšenie klinickej diagnostiky SBMA viedlo u mužov k zníženiu veku pri indikácii genetického vyšetrenia za účelom definitívneho potvrdenia diagnózy SBMA. V minulosti bola Kennedyho choroba obvykle diagnostikovaná u mužov vo vyššom veku s rozvinutým typickým klinickým fenotypom. V roku 2015 bol priemerný vek mužov v SR pri určení diagnózy SBMA $52,4 \pm 9,3$ rokov⁽¹²⁾. U mužov diagnostikovaných za 8-ročné obdobie od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2023 priemerný vek pri určení diagnózy klesol o 4,9 rokov na $47,5 \pm 7,1$ rokov.

U žien suspektných prenášačiek sa genetické vyšetrenie realizuje v porovnaní s minulosťou v nižšom veku. Na základe výsledkov genetického vyšetrenia zreteľne stúpa počet žien prenášačiek.

Klinický obraz

Príznaky BSMA sa manifestujú v dospelosti v 3. a 4. decéniu. Prvé príznaky sú tremor rúk, svalové kŕče, fascikulácie^(8,12,13,17,18). Obzvlášť pri tonizácii pozorovať na tvári výraznejšie fascikulácie až polymyoklónie, prítomné sú na jazyku a krčnom svalstve.

Svalová slabosť sa môže objavovať v 4. decéniu. V 5. decéniu je už klinicky zjavná, výraznejšia je na dolných končatinách a akcentovaná v proximálnej distribúcii^(4,6,12,13,17,18). Objektívnym neurologickým vyšetrením zisťujeme šlachovokosticovú areflexiu. Aj v končatinovom svalstve sú prítomné fascikulácie, tiež sa zväzňujú tonizáciou najmä v svalstve dolných končatín. Pri dlhšom trvaní ochorenia sa pacienti sťažujú na zväzňovanie únavy. S rozvojom ochorenia sa objaví huhňavá reč a zväzňujú sa atrofie jazyka – **obrázok 1 a 2** a atrofie mimického svalstva – **obrázok 3**^(4,13,17,21). U závažnejších stavov sa môžu pridružiť laryngospazmus a/alebo dysfágia.

Gynekomastia je najčastejšou manifestáciou androgénnej insenzitivity, vyskytuje sa u viac ako 70 % pacientov^(4,13,17,19). Ako prejav androgénnej insenzitivity sa môže zistiť zvýšená

Obrázok 1. Výrazné okrajové atrofie jazyka



Obrázok 2. Výrazné atrofie svalstva jazyka



Obrázok 3. Obojstranné hypotrofie tvárového svalstva



hladina testosterónu alebo progesterónu. Ďalšími príznakmi androgénnej insenzitivity sú erektilná dysfunkcia, testikulárna atrofia a oligospermia^(4,13,17,10,20,21). SBMA má aj účinky na metabolizmus, zvyšuje hladiny cholesterolu a triglyceridov. Pacienti s SBMA majú vyšší výskyt diabetes mellitus, inzulínovej rezistencie a non-alkoholického tukového ochorenia pečene^(13,17,19).

Ženy prenášačky

V klinickom obraze sú vo veľkej väčšine asymptomatické. Len výnimočne sa zistí subklinický nález – ľahká svalová slabosť, sporadické fascikulácie, ľahká elevácia kreatínkinázy v sére a v ihlovej EMG regeneračné potenciály^(10,21).

Diagnostické vyšetrenia

• Laboratórne vyšetrenia

V sére sú obligátne zvýšené hladiny svalových enzýmov – kreatínkináza (CK), aspartátaminotransferáza (AST) a myogénneho markeru myoglobínu^(4,6,7,13,17,18). AST je aj hepatálny enzým, ak je jeho zvýšenie izolované, bez zvýšenia CK a myoglobínu, ide o hepatálnu léziu.

• Elektromyografické vyšetrenie (EMG)

Ihlovou EMG sa zisťuje patologický nález u všetkých pacientov^(4,7,8,15,17). V pokoji možno zistiť fascikulácie vysokých amplitúd. Fibrilácie a pozitívne ostré vlny väčšinou nenachádzame – úmerne pomalému priebehu choroby. V analýze potenciálov sú typické vysoké až obrovské regeneračné potenciály a redukovaná vôľová krivka. Pri vyšetrení vedení sa zisťuje spomalenie senzitivného vedenia, nízke amplitúdy senzitivných nervových

akčných potenciálov (SNAP), neskôr až nevýbavné potenciály. Podobne pri vyšetrení somatosenzorických evokovaných potenciálov (SEP) možno zaznamenať patológiu v periférnej časti vedenia. V motorických kondukčných štúdiách môžeme nájsť nízke amplitúdy sumačných motorických akčných potenciálov (CMAP) úmerné pokročilosti choroby. V našej literatúre sa venovali EMG nálezom u pacientov s BSMA a svoje skúsenosti publikovali P. Ridzoň^(5,8) a F. Cibulčík et al.⁽¹⁵⁾.

• Genetické vyšetrenie

Klinicky, laboratórne a elektromyograficky zistenú diagnózu BSMA treba **definitívne potvrdiť genetickým vyšetrením**. Ochorenie je spôsobené expanziou repetícií CAG v exóne 1 androgénreceptorového génu na chromozóme Xq11–12. Pri dôkaze expanzie repetícií CAG nad 40 je diagnóza BSMA nespochybniteľná^(4,9,14,16,24). Treba klinicky a geneticky vyšetriť príbuzných z najbližšej generácie (matka, súrodenci a dcéry pacienta). Dcéry pacienta by mali byť logicky prenášačkami génu, pri neistej paternalite je genetické vyšetrenie vhodné aj v tomto prípade. V Slovenskej republike genetické vyšetrenia metódou sekvencie CAG repetícií realizuje Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB, Oddelenie molekuly a biochemickej genetiky a lekárskej genetiky, Univerzitná nemocnica Bratislava – Staré Mesto.

Diferenciálna diagnostika

Treba vylúčiť iné typy ochorenia motoneurónov – amyotrofická laterálna skleróza (ALS) s pomalým priebehom, progresívna muskulárna atrofia (PMA), syringobulbia, spinálna muskulárna atrofia IV (SMA IV), okulofaryngeálna svalová dystrofia, deficit hexozoaminidázy A^(5,13).

Prognóza

BSMA progreduje veľmi pomaly, prvé príznaky zisťujeme v 3. decéniu. Významná svalová slabosť sa manifestuje v 4. a 5. decéniu. Pri chôdzi do schodov sa chorí začínajú priťahovať o zábradlie vo veku 48–50 rokov. Palicu začínajú používať vo veku 57–60 rokov, niektorí začínajú používať vozík začiatkom 7. decénia. Pacienti nemávajú respiračnú insuficienciu, len výnimočne používajú neinvazívnu podpornú tlakovú ventiláciu. Dĺžka života je normálna alebo nevýznamne skrátená. Napriek tomu zvyčajnou príčinou smrti je najčastejšie aspiračná pneumónia alebo respiračné zlyhanie⁽¹³⁾.

Liečba

Kauzálna liečba BSMA – zatiaľ nie je dostupná. Pokusy o antitestosterónovú liečbu u pacientov s BSMA nepreukázali terapeutickú efektívnosť⁽²²⁾. Štúdia leuprorelinom, ktorý inhibuje produkciu testosterónu a zabraňuje nukleárnej translokácii aberantného AR, tiež nepriniesla očakávaný benefit⁽²³⁾.

Symptomatická liečba^(4,16,17,22):

- Svalové kŕče možno ovplyvňovať magnéziom, karbamazepínom, baklofenom, niektorí pacienti subjektívne preferujú inhibičný účinok gabapentínu;
- tremor možno čiastočne ovplyvniť propranololom;
- cieleňá rehabilitácia je zameraná na zvýšenie kondície a zmiernenie svalovej slabosti;
- u pokročilých foriem je nutný predpis palice, mechanického vozíka, nástavca na WC, podľa potreby ďalšie pomôcky, na-

pr. neinvazívnu podpornú tlakovú ventiláciu. Pacienti neprogredujú do stavu ťažkej respiračnej insuficencie a nevyžadujú umelú pľúcnu ventiláciu;

- prehĺtacie ťažkosti u niektorých pacientov v terminálnom štádiu môžu viesť k potrebe výživy cez PEG;
- sociálnu problematiku treba riešiť u pacientov v pokročilom štádiu ochorenia – invalidný dôchodok, príspevok na zdravotnú starostlivosť.

Záver

V zahraničných centrách sú patomechanizmy SBMA extenzívne vyšetřované, do značnej miery boli objasnené, ale doteraz nie je k dispozícii žiadna účinná liečba. V roku 2016 z niekoľkých centier vzišla iniciatíva, aby sa konštituovala European Registry and Biorepository for Patients with Spinal and Bulbar Muscular

Atrophy⁽²⁴⁾. Ciele tohto medzinárodného registra sú: definovať prirodzený vývoj ochorenia, zistiť detailne jeho epidemiologické parametre, štandardizovať starostlivosť o pacientov s SBMA, poskytovať informácie o pokrokoch vo výskume a prebiehajúcich klinických štúdiách^(24,25).

Vyhlasenie o bezkonfliktnosti: nemám potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Národné expertízne pracovisko pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB,
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 01 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Kennedy WR, Alter N, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex linked recessive trait. *Neurology* 1968; 18: 671-680.
2. Harding AE, Thomas PK, Baraitser M et al. X-linked recessive bulbospinal neuropathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 1012-1019.
3. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77-79.
4. Querin G, Soraru G, Pradat P-F. Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinal neuropathy) A comprehensive review from pathophysiology to therapy. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173 (5): 326-337.
5. Ridzoň P. Kennedyho nemoc. In: *Vzácná onemocnění 2*. Olomouc: Solen 2014: 57-62.
6. Špalek P, Zelinková H, Cibulčík F, Lexová Kolejková K. Genetické, epidemiologické a klinické charakteristiky SBMA v SR. *Ces Slov Neurol N* 2016; 79/112 (Suppl 2): 44-45.
7. Sperfeld AD, Karioky J, Brummer D et al. X-linked bulbospinal neuropathy: Kennedy disease. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1921-1926.
8. Ridzoň P. Kennedyho - nemoc (bulbospinální svalová atrofie). *Neurol pro praxi* 2016; 17: 359-361.
9. Wilton-Clark H, Al-Aghbari A, Yang J, Yokota T. Advancing epidemiology and genetic approaches for the treatment of spinal and bulbar muscular atrophy: Focus on prevalence in the indigenous population of Western Canada. *Genes (Basel)* 2023, 14: (8):1634 doi: 10.3390/genes14081634.
10. Soraru G, D'Ascenzo C, Polo A et al. Spinal and bulbar muscular atrophy: skeletal muscle pathology in male patients and heterozygous females. *J Neurol Sci*. 2008; 264: 100-105.
11. 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.
12. Špalek P, Zelinková H, Jungová P. Register a epidemiológia spinálnej a bulbárnej muskulárnej atrofie na Slovensku. *Neurol praxi* 2017; 18: 69-70.
13. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Banno H, Suzuki K, Katsuno M, Tanaka F, Takamashi A, Sobue G. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006; 129: 1446-1455.
14. Zelinková H, Lexová Kolejková K, Špalek P. et al. Molecular diagnosis of spinal and bulbar muscular atrophy in Slovakia. *Bratisl Med J* 2006; 117: 137-141.
15. Cibulčík F, Martinka I, Hergottová A et al. Kennedyho choroba v materiáli Centra pre neuromuskulárne ochorenia Bratislava. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(3): 335-339.
16. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci* 2010; 15/298 (1-2): 1-10.
17. Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy: a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol* 2019; 266: 565-573.
18. Finsterer J, Soraru G. Onset Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *J Mol Neurosci* 2016; 58: 321-329.
19. Rosenbohm A, Hirsch S, Volk AE et al. The Metabolic and Endocrine Characteristics in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *J. Neurol.* 2018, 265, 1026-1036.
20. Querin G, Bertolin C, Da Re E et al. Non-Neural Phenotype of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Results from a Large Cohort of Italian Patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016, 87: 810-816.
21. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E et al. X-linked recessive bulbospinal neuropathy. A clinicopathological study. *Brain* 1989; 22; 112: 209-232.
22. Tanaka F, Katsuno M, Banno H et al. Current status of treatment of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neural Plast* 2012; 23; 369284. doi: 10.1155/2012/369284.
23. Yamamoto T, Yokota K, Amao R et al. An open trial of long-term testosterone suppression in spinal and bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2013; 24; 47: 816-822.
24. Payerson D, Frataa P, Pradat PF et al. Towards a European Registry and Biorepository for Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *J Mol Neurosci* 2016; 58: 394-400.
25. Hashizume A, Fischbeck KH, Pennuto M et al. Disease mechanism, biomarker and therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2020; 91 (10): 1085-1091.