

Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la bibliografía

Montserrat Berenice Durán-Salgado,¹ Francisca Fernández-Valverde,² Edwin Steven Vargas-Cañas,³ Paola Medina-Luna⁴

RESUMEN

La atrofia muscular espino-bulbar es una neuronopatía recesiva, ligada al cromosoma X de la edad adulta. Es un trastorno poliglutamínico ocasionado por la expansión de la vía de la poliglutamina en el receptor de andrógeno. La característica sobresaliente de la atrofia muscular espino-bulbar es la pérdida de motoneuronas en el asta anterior de la médula espinal y el tallo cerebral. Las manifestaciones clínicas son diversas y los estudios de laboratorio van desde hipercalemia asintomática hasta enfermedad muscular severa, con síntomas bulbares que pueden requerir asistencia mecánica ventilatoria. El diagnóstico se basa en la historia clínica, examen neurológico, estudios bioquímicos, estudios de velocidad de conducción nerviosa, electromiografía y análisis genético. En la actualidad no se dispone de tratamiento específico. El tratamiento es sintomático y, con frecuencia, se indican fármacos antioxidantes, como vitamina E y co-enzima Q10. Se reporta el caso de un paciente con un cuadro típico de la enfermedad de Kennedy, sin antecedentes familiares de la mutación.

Palabras clave: enfermedad de Kennedy, atrofia muscular espino-bulbar, trastorno poliglutamínico.

ABSTRACT

The muscular atrophy bulbous hawthorn is a recessive neuronopathic, linked to the X chromosome of adulthood. It is a disorder polyglutaminic caused by the expansion of the track of the polyglutamine repeat disorders in the androgen receptor. The outstanding characteristic of the muscle atrophy espino-bulbar is the loss of motoneurons in the Asta anterior of the spinal cord and brain stem. The clinical manifestations are diverse and the laboratory studies range from asymptomatic hyperkalemia until severe muscle disease, with bulbar symptoms that may require mechanical ventilatory support. The diagnosis is based on the medical history, neurological examination, biochemical studies, studies of nerve conduction velocity, electromyography and genetic analysis. Currently, there is no specific treatment. The treatment is symptomatic and often indicate drugs antioxidants such as vitamin E and co-enzyme Q10. It is reported the case of a patient with typical picture of the disease of Kennedy, without a family history of the mutation.

Key words: disease of Kennedy, muscular atrophy espino-bulbar, polyglutaminic disorder.

- ¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán.
- ² Laboratorio de Neuropatología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- ³ Servicio de Neurología, Clínica de Nervio y Músculo, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez.
- ⁴ Servicio de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez. México, DF.

Correspondencia: Dr. Edwin Steven Vargas-Cañas. Correo electrónico: stevenvc@hotmail.com

Recibido: 7 de febrero 2013. Aceptado: febrero 2013

Este artículo debe citarse como: Durán-Salgado MB, Fernández-Valverde F, Vargas-Cañas ES, Medina-Luna P. Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espino-bulbar). Reporte de caso y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2013;29:213-218.

La atrofia muscular espino-bulbar la describieron por primera vez, en 1968, Kennedy y colaboradores; sin embargo, el defecto genético lo descubrió LaSpada, en 1991.^{1,5}

Esta atrofia se conoce también con el epónimo enfermedad de Kennedy, que se engloba en el rubro de enfermedades de la motoneurona hereditarias y se debe a una expansión anómala de la poliglutamina del receptor de andrógeno ubicado en el cromosoma X (q11-12).⁵

El receptor de andrógeno es un factor de transcripción ligando activado responsable de la respuesta del andrógeno en las células blanco. El receptor de andrógeno poli-Q-expandido es citotóxico y proteolítico e induce la muerte celular.^{4,7}

La incidencia de la enfermedad se desconoce, en Estados Unidos se estima en 1 por cada 40,000 hombres, para Europa, Australia y Brasil se describen reportes similares. La incidencia parece ser mayor en algunas regiones de Japón y en Finlandia, que se calcula en 13 por cada 85,000 individuos en esta región. La esperanza de vida no parece modificarse con la enfermedad.^{1,8}

La base genética de la enfermedad se asocia con la expansión de repetidos del trinucleótido citocina-adenina-guanina (CAG) de la porción proximal del brazo q del cromosoma X. A mayor expansión de tripletes de CAG, más temprana es la manifestación de la enfermedad y los síntomas más severos. Está ampliamente demostrado que la agregación del receptor de andrógeno mutado dentro del núcleo o el citoplasma, más específicamente en el aparato de Golgi, de las motoneuronas y las células viscerales, termina en la alteración del transporte axonal y transcripción, respectivamente.^{1,9,10}

La enfermedad se caracteriza por su aparición en la edad adulta, entre los 30 y 50 años. Los síntomas iniciales son: cuadriparesia a predominio proximal, temblor, fasciculaciones e intolerancia al ejercicio, aunque también se describen síntomas sensitivos y manifestaciones endocrinas.^{2,11}

El dato histopatológico característico es la pérdida de motoneuronas en el asta anterior de la médula espinal y el tallo cerebral.

La enfermedad se sospecha con la historia clínica y la exploración neurológica detalladas y se corrobora con CPK elevada, estudios de neuroconducción, electromiografía y análisis molecular. No se dispone de un tratamiento específico y el seguimiento multidisciplinario es indispensable para lograr mejor calidad de vida.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 43 años de edad, sin antecedentes familiares de importancia. Tabaquismo desde los 15 años de 4 a 5 cigarrillos al día, suspendido en forma intermitente. Apendicectomía sin complicaciones, fracturas múltiples secundarias a traumatismos resueltas sin complicaciones.

El padecimiento se inició cuatro años antes, con fatiga y disminución de la fuerza de la cintura pélvica, manifestada por la dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras, incapacidad para correr, y disminución del pe-

rímetro de la marcha. Todos los síntomas se exacerbaban con la actividad física. Después tuvo paresia de la cintura escapular, fasciculaciones generalizadas y, desde hace un año, paresia distal de los miembros torácicos. Tres meses después se agregó: disartria, disfagia, disfonía (voz nasal) e imposibilidad para inflar globos. En todo momento negó mialgias.

A la exploración física se encontró: atrofia muscular generalizada de predominio proximal (Figuras 1, 2 y 3), cuadriparesia 4/5, fasciculaciones generalizadas, incluidos: lengua, reflejos osteotendinosos abolidos, en tanto que la sensibilidad en todas sus modalidades, metrías y diadococinesias estaban conservadas.

Los estudios de laboratorio reportaron CPK 1909 UI/L, glucosa 89 mg/dL, hemoglobina glucosilada 5.1%, AST 69 UI/L, ALT 84 UI/L, deshidrogenasa láctica 720 UI/L y perfil hormonal normal.

Los estudios electrofisiológicos reportaron una severa polineuropatía sensitivo-motora axonal con signos de denervación crónica y nula reinervación.

Por los datos de la exploración, la creatinfosfocinasa elevada y los estudios electrofisiológicos se decidió realizar biopsia del músculo deltoides, que reportó atrofia fascicular segmentaria alternada con fascículos de aspecto normal e incluso, algunos de ellos, con fibras hipertróficas, proliferación de tejido conectivo y adiposo interfascicular, núcleos en posición periférica, compatible con atrofia muscular progresiva.



Figura 1. Atrofia muscular proximal.



Figura 2. Atrofia muscular dorsal.



Figura 3. Atrofia de la musculatura de la cara.

Se solicitó la interconsulta con los especialistas del servicio de Genética para la realización de un estudio molecular por sospecha clínica de síndrome de Kennedy. Se confirmó la expansión CAG de 52 repetidos mediante técnica de PCR y Southern Blot del exón 1 del gen del receptor de andrógeno.

También lo evaluaron los médicos de los servicios de Medicina Interna, Neumología, Cardiología y Rehabilitación; sólo encontraron una leve dilatación del ventrículo derecho, sin relevancia clínica.

El paciente evolucionó a mayor debilidad muscular proximal y distal. En una ocasión se complicó con neu-

monía severa, que ameritó internamiento y asistencia mecánica ventilatoria no invasora. En la actualidad permanece en seguimiento por parte de los facultativos del servicio de Medicina Interna con tratamiento con L-carnitina y vitamina E.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad de Kennedy es parte del grupo de enfermedades de la motoneurona, de carácter hereditario. Puesto que se trata de una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X, sólo se manifiesta en varones; sin embargo, Schmidt, en el año 2002, describió la enfermedad en dos mujeres homocigotas.⁵

Existen múltiples reportes de casos aislados y de familias enteras con una amplia gama de espectro fenotípico.^{8,12-18}

Merry y colaboradores, en 1998, describieron la agregación y la toxicidad del receptor de andrógeno expandido y señalaron que el receptor de andrógeno mutado produce degeneración neuronal, secundaria a la disminución de la sensibilidad a los andrógenos.¹⁹ Los andrógenos afectan la fuerza de la musculatura. El efecto deletéreo de los andrógenos es mayor en el soma de la motoneurona que en el músculo en sí mismo.^{5,9}

La acumulación difusa del receptor de andrógeno mutado, a nivel del núcleo y citoplasma, particularmente en el aparato de Golgi de las motoneuronas y células viscerales, altera la función celular, principalmente en la transcripción o el transporte axonal, que produce una degeneración axonal secundaria a la disminución de la sensibilidad de los andrógenos. Existen estudios que sugieren que hay intentos moleculares por limitar la expansión del ARN mutante, con componentes del sistema de proteosomas de la ubiquitina (SPU) y proteínas chaperonas.^{1,7}

A partir de ello, Katsuno y su grupo, en el año 2003, evidenciaron el efecto terapéutico de la leuprorrelina, un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), en la reducción de la liberación de testosterona.^{20,21}

La atrofia muscular espino-bulbar tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden variar según el número de repetidos CAG expandidos. A mayor número de repetidos expandidos, menor edad de inicio de los síntomas (fenómeno de anticipación).^{1,2,5,9}

La atrofia muscular y las fasciculaciones, sobre todo en la lengua, acompañadas de paresia proximal asimétrica

y reflejos osteotendinosos abolidos o disminuidos suelen conformar el cuadro clínico clásico.^{1,2}

La disartria y la disfagia, en un estudio de población japonesa, aparecieron entre los 6 y 10 años, respectivamente, luego del diagnóstico de la enfermedad.¹²

Los síntomas sensitivos se restringen a la hipoparestesia distal de los miembros pélvicos, atribuible a la pérdida menor de neuronas sensitivas en las raíces dorsales de la médula espinal, como una manifestación muchas veces subclínica.^{5,6}

Las manifestaciones extraneurológicas por polimorfismos del triplete CAG incluyen a las manifestaciones endocrinológicas, como la resistencia a los andrógenos, ginecomastia, concentraciones elevadas de testosterona y progesterona, atrofia testicular, criptorquidia, hirsutismo, infertilidad y depresión.¹¹

Los tamaños de las repeticiones entre 11 y 30 se asocian con cuenta elevada de esperma, retardo mental y síntomas sensitivos, en tanto que las repeticiones entre 30 y 40 agregan mayor daño a los nervios motores.¹

Mientras más cortos sean los repetidos, el incremento en la transactivación del receptor de andrógeno es más evidente. En la población sana, las longitudes menores de repeticiones se asocian con mayor incidencia de trastornos mediados por andrógenos, incluida la hiperplasia prostática benigna, más de 36 repeticiones se asocian con infertilidad.^{13,22}

La extensión progresiva de los repetidos del CAG disminuye la actividad transcripcional del receptor de andrógeno (relacionada con proteínas Ras) y, por lo tanto, los individuos afectados tienen bajo riesgo de padecer cáncer de próstata, hecho que no se observa en los pacientes con repeticiones reducidas, debido al incremento de la sensibilidad a los andrógenos (activación no específica) y, esto a su vez, predispone a una susceptibilidad mayor a padecer cáncer prostático.^{23,24}

En contraste, el primer caso reportado de un paciente con cáncer de próstata y síndrome de Kennedy, el número de repeticiones del receptor de andrógeno fue de 52.²⁵

El diagnóstico diferencial se hace principalmente con esclerosis lateral amiotrófica, otras atrofas musculares espinales de inicio tardío, distrofias musculares, citopatías mitocondriales, polidermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, neuropatía motora multifocal con bloqueo de la conducción y varios fenotipos de enfermedades de motoneurona.^{1,13}

TRATAMIENTO

No se dispone de tratamiento específico. En materia experimental se está estudiando la leuprorelina, agonista de hormona liberadora de gonadotropina (LHRH), dado que los andrógenos están ampliamente vinculados con la aparición de la enfermedad.²⁰ Al respecto se han realizado algunos ensayos clínicos. Uno de estos en un solo paciente con cáncer de próstata que dio buenos resultados.^{7,26}

Entre las opciones terapéuticas experimentales están en estudio los inhibidores de la enzima histona deacetilasa (HDAC), como el butirato de sodio, que ha demostrado ser efectivo en la supresión de la HDAC al favorecer la restauración de la transcripción.

Una opción a futuro será la sobreexpresión del CHIP (proteína interactuante con el grupo carboxilo terminal de Hsp 90), que es una proteína que protege a la célula del estrés oxidativo y disminuye las manifestaciones clínicas al disminuir la cantidad de receptor de andrógeno mutado, localizada en el núcleo, por medio de la degradación.⁷

Los inductores de proteínas chaperonas 70, 90 Y 150 (Hsp 70, 90 Y 150) darán otro enfoque terapéutico, al igual que los inhibidores de HDAC aunque, hasta el momento, continúan sin resultados satisfactorios reproducibles en humanos.^{1,12}

La geranil-geranil-acetona (GGA) incrementa las proteínas chaperonas Hsp 70, 90 y 150 e inhibe la apoptosis, reduce, paralelamente, la acumulación del receptor de andrógeno mutado.

En modelos celulares de la división “Bio- and Soft Matter “ (BSMA) del Instituto Condensed Matter and Nanosciences (IMCN) de la Universidad de Lovaina, la sobreexpresión de las proteínas CHIP, hsp40, proteína *homo sapiens* con dominio J 1a (HsJ1a) y HsJ1b disminuyen el número de inclusiones celulares. Las HsJ1 incrementan la degradación de proteínas poli-Q por medio de la activación del sistema UB de proteosomas (UPS), enlenteciendo la neurodegeneración.⁷

Los inhibidores de Hsp90 disminuyen la degradación de proteínas, particularmente las que tienen alteración, como las del receptor de andrógeno mutado.

Otros, como los análogos de cumarina, interrumpen la interacción del receptor de andrógeno y sus co-reguladores por medio de la degradación del receptor de andrógeno y disminuyen las agregaciones de receptor de andrógeno

poli-expandidas, con esto se incrementa la supervivencia de la célula.⁷

En humanos, los andrógenos no han demostrado tener resultados benéficos significativos.^{1,7}

Pronóstico

De todas las enfermedades de la motoneurona, ésta es la que tiene mejor pronóstico y supervivencia; la progresión, generalmente, es lenta y la esperanza de vida es similar a la de los individuos sanos.

Las causas de muerte en estos pacientes son, principalmente, secundarias a procesos infecciosos e insuficiencia respiratoria con patrón restrictivo.^{1,4}

La participación del médico internista es de vital importancia al funcionar como “director de orquesta” entre las diferentes especialidades que atienden a estos pacientes, una vez diagnosticado, casi siempre por los neurólogos. Es importante establecer claramente las metas de los controles subsecuentes: rehabilitación física pulmonar, mejorar la calidad de la alimentación, optimizar el sueño y descanso, atender aspectos emocionales, prevenir complicaciones y dar tratamiento sintomático para las complicaciones menores.

La rehabilitación, física y pulmonar, es el pilar fundamental de la atención de los pacientes con atrofia muscular espino-bulbar. En los diferentes modelos de seguridad social y privada existen clínicas especializadas en rehabilitación. En la Secretaría de Salud, por ejemplo, el Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) tiene la estructura apropiada, por lo que los pacientes deben ser referidos a la brevedad posible. Se solicitan ejercicios de fortalecimiento de los grupos musculares, principalmente de los más afectados, lo mismo que terapia ocupacional útil para mantener la destreza manual de las actividades de la vida cotidiana. En etapas más avanzadas se propone la realización de ejercicios pasivos-asistidos, que mantienen los arcos de movimiento de las principales articulaciones y reducen los riesgos de anquilosis y dolor.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico y atención de estos pacientes representan todo un reto para el internista, su función coordinadora resulta decisiva para engranar la atención de subespecialidades y mejorar la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS

1. Banno, H., Katsuno, M, et al. Phase 2 Trial of Leuporelin in Patients with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Ann Neurol* 2009;65:140-150.
2. Finsterer J. Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy's disease): a review. *European J Neurol* 2009;16:556-561.
3. Fischbeck K, Lieberman A, et al. Androgen receptor mutation in Kennedy's disease. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999;354:1075-1078.
4. Zamani B, Hooshmand M, et al. The first family with Kennedy disease reported from Iran. *Arch Iranian Med* 2004;7(3):228-231.
5. Rhodes L, Freeman B, et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009; 132:3242-3251.
6. Schmidt B, Greenberg C, et al. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology* 2002;59:770-772.
7. Ertekin C, Sirin H. X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy's Syndrome): a report of three cases. *Acta Neurol Scand* 1993;87:56-61.
8. Parboosingh J, Flegelwicz D, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: The importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology* 1997;49:568-572.
9. Nelson K, Witte J. Androgen Receptor CAG Repeats and Prostate Cancer. *Am J Epidemiol* 2002; 155:883-890.
10. Monks D, Rao P. Androgen receptor and Kennedy disease/spinal bulbar muscular atrophy. *Hormones and Behavior* 2008;53:729-740.
11. Yasui T, Akita H. CAG repeats in the androgen receptor: a case of spinal and bulbar muscular atrophy associated with prostate cancer. *J Urol* 1999;162:495.
12. Lee JH, Shin JH, Park KP, et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand* 2005;112:57-63.
13. Atsuta N, Watanabe H, et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006;129:1446-1455.
14. Ishikawa K, Fujigasaki H, et al. Abundant expression and cytoplasmic aggregations of a1A voltage-dependent calcium channel protein associated with neurodegeneration in spinocerebellar ataxia type 6. *Human Molecular Genetics* 1999;8:1185-1193.
15. Morris G. Nuclear proteins and cell death in inherited neuromuscular disease. *Neuromuscular Disorders* 2000;10:217-227.
16. Katsuno M, Adachi M, et al. Leuporelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Medicine* 2003;9:768-773.
17. Trojaborg W, Wulff CH. X-linked recessive bulbospinal neuropathy (Kennedy's syndrome): a neurophysiological study. *Acta Neurol Scand* 1994;89:214-219.
18. Merry D, Kobayashi Y, et al. Cleavage, aggregation and toxicity of the expanded androgen receptor in spinal and bulbar muscular atrophy. *Human Molecular Genetics* 1998;7:693-701.
19. Dejager S, Bry-Gauillard H, et al. A Comprehensive Endocrine Description of Kennedy's Disease Revealing Androgen Insensitivity Linked to CAG Repeat Length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3893-3901.
20. Shimohata T, Kimura T, Nishizawa M, Onodera O, Tsuji S. Five year follow up of a patient with spinal and bulbar muscular

- atrophy treated with leuprorelin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1206-1207.
21. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sciences* 2010;298:1-10.
 22. Rusmini P, Sau D, et al. Aggregation and proteasome: The case of elongated polyglutamine aggregation in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurobiology of Aging* 2007;28:1099-1111.
 23. Sinnreich M, Klein JC. Bulbospinal Muscular Atrophy. Kennedy's Disease. *Arch Neurol* 2004;61: 1324-1326.
 24. Au K, Chan A, et al. Kennedy's disease. *Hong Kong Med J* 2003;9:217-220.
 25. Katsuno M, Banno H, et al. Molecular Pathophysiology and Disease-Modifying Therapies for Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Arch Neurol* 2012;69:436-440.
 26. Katsuno M, Tanaka F, et al. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Progress in Neurobiology* 2012;99:246-256.