

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Atrofia Muscular Espinal y Bulbar (Enfermedad de Kennedy): Actualización Clínica y Manejo Multidisciplinario.

MORA TRUJILLO JUAN RODOLFO¹GONZÁLEZ JIMÉNEZ ANA SOFÍA¹

RESUMEN

La Atrofia Muscular Espinal y Bulbar también conocida como Enfermedad de Kennedy es una enfermedad neuromuscular rara ligada al cromosoma X, de progresión lenta y expectativa de vida generalmente normal que conlleva a disfunción de neurona motora y manifestaciones de insensibilidad androgénica dentro de las que resalta la debilidad muscular progresiva, fasciculaciones, disartria, disfagia, ginecomastia e infertilidad, así como complicaciones respiratorias, metabólicas y cardiovasculares que pueden comprometer la vida en fases avanzadas. El diagnóstico se realiza mediante análisis molecular del número de repeticiones del trinucleótido CAG en el gen receptor de andrógenos. Otros estudios de extensión que apoyan el diagnóstico son la electromiografía, CPK y en casos seleccionados, biopsia muscular.

Actualmente no existe un tratamiento curativo; las intervenciones terapéuticas son de soporte y tienen la finalidad de aliviar síntomas y generar educación al paciente respecto a las posibles complicaciones e implicaciones que esta puede traer consigo. Ensayos clínicos con terapias antiandrogénicas han demostrado eficacia limitada, aunque estudios preclínicos experimentales indican que el músculo esquelético puede ser un blanco terapéutico clave para la disminución de la progresión de la enfermedad en un futuro.

PALABRAS CLAVE: Atrofia Muscular Espinal y Bulbar; Debilidad muscular; Degenerativo; Enfermedad de Kennedy.

ABSTRACT

Spinal and Bulbar Muscular Atrophy, also known as Kennedy's Disease, is a rare X-linked neuromuscular disorder. It is characterized by a slow progression and a generally normal life expectancy. The disease leads to motor neuron dysfunction and manifestations of androgen insensitivity, including progressive muscle weakness, fasciculations, dysarthria, dysphagia, gynecomastia, and infertility. It can also cause life-threatening respiratory, metabolic, and cardiovascular complications in advanced stages. Diagnosis is confirmed through molecular analysis of the CAG trinucleotide repeat number in the androgen receptor gene. Additional supportive diagnostic studies include electromyography, creatine phosphokinase (CPK) testing, and, in selected cases, muscle biopsy.

Currently, there is no cure, therapeutic interventions are supportive and aim to alleviate symptoms while educating patients about potential complications and implications. Clinical trials of anti-androgenic therapies have shown limited efficacy. However, preclinical studies suggest that skeletal muscle may be a key therapeutic target for slowing disease progression in the future.

KEY WORDS: Degenerative; Limb and bulbar muscle atrophy; Kennedy's disease; Muscle weakness.

¹Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara.

CORRESPONDENCIA:

Juan Rodolfo Mora Trujillo,
Av. Gral Ramón Corona N° 2514,
Col. Nuevo México,
45201 Zapopan, Jalisco,
3322572102

juan_28_mora@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal y Bulbar, también conocida como "Enfermedad de Kennedy" fue descrita por primera vez por Kennedy en 1968, se trata de un trastorno neuromuscular hereditario ligado al cromosoma X poco frecuente, asociado a una expansión repetida del trinucleótido CAG en el primer exón del gen del receptor de andrógenos; normalmente la enfermedad se manifiesta durante la vida adulta, presentando atrofia y debilidad de la musculatura de las extremidades y de la musculatura bulbar, así como, otros síntomas sistémicos; estos pacientes pueden presentar una discapacidad significativa en años posteriores, sin embargo, la esperanza de vida no suele verse afectada, por este mismo motivo, es un desafío actual su correcto diagnóstico y desarrollo terapéutico para una mejor calidad de vida en estos pacientes^(1, 2).

EPIDEMIOLOGÍA

La Atrofia Muscular Espinal y Bulbar es una enfermedad muy poco frecuente en la mayoría de la población, por lo cual los estudios de prevalencia e incidencia de esta enfermedad son poco frecuentes, se estima que es una enfermedad infradiagnosticada por la escasa información médica, sin embargo, la prevalencia en múltiples fuentes se describe ser de 1 a 2 personas por 100,000 habitantes y tiene una incidencia estimada de 1/400,000 habitantes al año^(3, 4).

Esta patología afecta predominantemente al sexo masculino y la edad promedio de inicio es aproximadamente de 42 a 43 años⁽²⁾. La progresión de la enfermedad es lenta en comparación con otras enfermedades de la neurona motora, lo cual no afecta la expectativa de vida, siendo esta de 71.3 años^(4, 5).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la Atrofia Muscular Espinal y Bulbar consiste en una enfermedad ligada al cromosoma X con una repetición de trinucleótido expandida (CAG >38) en el gen del receptor de andrógenos (q11-12), que codifica la glutamina, generando así una ganancia de función del receptor, de esta manera la toxicidad de la proteína mutada afecta tanto neuronas motoras como músculos^(2, 3, 6).

Este trastorno presenta el fenómeno de anticipación genética, en el que las repeticiones de tripletes más largas llevan a una expansión de poliglutamina más prolongada, lo que causa una aparición más temprana de la enfermedad^(2, 7).

En sujetos normales, la unión de andrógenos por el receptor provoca la translocación nuclear y la regulación de elementos del genoma que responden a los andrógenos, por el contrario, en la atrofia muscular espinal y bulbar, la unión de andrógenos por el receptor provoca la agregación del receptor mutante, seguida de la formación de inclusiones nucleares y posteriormente el deterioro de la función celular^(3, 5). Un mecanismo de pérdida de función también es relevante, ya que explica las manifestaciones clínicas endocrinas de los pacientes como la ginecomastia y la disminución en la fertilidad⁽³⁾.

En resumen la fisiopatología de la Atrofia Muscular Espinal y Bulbar probablemente implica la interrupción de múltiples procesos, incluida la regulación transcripcional, la homeostasis proteica, el tráfico intracelular, la función mitocondrial y la señalización celular, que a la fecha se sigue estudiando a profundidad⁽⁵⁾.

CUADRO CLÍNICO

- Manifestaciones motoras:

La Atrofia Muscular Espinal y Bulbar es una enfermedad de la neurona motora inferior, por lo cual, la debilidad muscular es la principal manifestación clínica, la mayoría de los pacientes inicialmente presentan debilidad proximal de las extremidades inferiores, con una disminución de la fuerza muscular de aproximadamente un 2 % al año, con sintomatología adicional apareciendo con los años como: temblor postural más frecuentemente en manos, calambres musculares, fasciculaciones, atrofia muscular, reflejos tendinosos disminuidos o ausentes y debilidad de la musculatura bulbar ocasionando fasciculaciones en la lengua, disartria y disfagia^(3, 8, 9).

Ya que los músculos proximales de las extremidades inferiores son los más comúnmente afectados, es una característica que con el tiempo los pacientes tengan dificultad para subir escaleras y levantarse de una silla progresivamente, por lo que usualmente a la edad de 50 años recurren a bastones, andaderas y sillas de ruedas como medios de soporte⁽⁴⁾.

La degeneración de la musculatura bulbar predispone a una neumonía inducida por aspiración potencialmente mortal, siendo esta la principal causa de muerte en estos pacientes. Aunque sea una enfermedad ligada al cromosoma X, las mujeres suelen presentar algunos síntomas de la enfermedad, como déficits motores distales, calambres y/o fasciculaciones, mientras que los hombres se ven más gravemente afectados por la enfermedad^(7, 8).

- Manifestaciones sistémicas:

Los trastornos endocrinos son los más frecuentes a pesar de que los niveles de testosterona sean normales, estos incluyen ginecomastia, disminución de la fertilidad

debido a atrofia testicular, azoospermia, oligospermia, disfunción eréctil y disminución del libido^(3, 4).

También se ha reportado el aumento en la incidencia del síndrome de Brugada en una cohorte japonesa (afectando >10% de los pacientes), así mismo, se ha detectado la afectación urológica en aproximadamente el 40% de los pacientes, presentando signos y síntomas de obstrucción del tracto urinario inferior en ausencia de hipertrofia prostática^(3,4).

De igual manera, se han descrito alteraciones metabólicas, el colesterol total, el LDL y los triglicéridos suelen encontrarse elevados, también puede hallarse resistencia a la insulina y puede coexistir la diabetes con la Atrofia Muscular Bulbar y Espinal^(2, 3, 10). Para finalizar, los trastornos respiratorios del sueño como apnea obstructiva del sueño, así como la hipoventilación nocturna se han podido observar en esta patología, sin embargo, su importancia clínica sigue en estudio⁽¹¹⁾.

DIAGNÓSTICO

Dentro del abordaje diagnóstico inicialmente se debe sospechar en pacientes masculinos con las manifestaciones clínicas expuestas y realizar una historia clínica detallada con enfoque en los antecedentes familiares para determinar qué pacientes son seleccionados para estudios de extensión como las pruebas genéticas para obtener el análisis molecular⁽¹²⁾.

Una vez seleccionados, se realizan las pruebas genéticas que actualmente es el estándar de oro. Esta estima el número de expansión de CAG en el gen del receptor de andrógenos, considerándose patogénica la repetición de más de 38 CAG. Igualmente, el número de repeticiones tiene una correlación inversa con el inicio de la enfermedad, pero

su efecto en la progresión o severidad es controvertido^(4, 7).

Otro marcador de utilidad es la determinación de la CPK, en la cual su elevación es sugestiva de la enfermedad, por otro lado, es importante la determinación de glucosa y perfil lipídico dado que existen asociaciones con alteraciones endocrinas. Existen biomarcadores musculares, los cuales se han estudiado su relevancia en el diagnóstico son la mioglobina, encontrada anormalmente elevada en el 100% de los pacientes así como la KLHL41 y la proteína NEB reflejando degeneración muscular y pueden encontrarse elevadas en otras patologías como la esclerosis lateral amiotrófica que frecuentemente es un diagnóstico de exclusión durante el abordaje^(4, 13).

Dentro de los estudios de extensión que apoyan el diagnóstico es la electromiografía en la cual se puede encontrar un patrón neuropático crónico con fasciculaciones representado por la disminución de la amplitud de potenciales de acción sensitivos, aunado a esto pueden encontrarse anomalías sensitivas hasta en un 72-100% de los pacientes. En ciertos casos seleccionados puede realizarse una biopsia de músculo cuando la sospecha clínica inicial está orientada hacia una miopatía; dentro de esta puede observarse atrofia neurogénica, agrupación anormal de fibras musculares tipo I y II, así como variación en el tamaño de las fibras⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO

Actualmente, no existe una terapia modificadora de la enfermedad disponible, por lo cual el tratamiento se basa en manejar de manera sintomática las manifestaciones presentadas, así como abordaje terapéutico y valoración por parte de medicina de la rehabilitación, ortopedia y terapia física.

Dentro de las intervenciones recomendadas se encuentran dispositivos de apoyo para la marcha, adaptaciones en casa, órtesis y terapia física⁽⁴⁾.

Se recomienda el asesoramiento genético en pacientes con planes de fertilidad, con el fin de confirmar su estatus genético y permitir una evaluación confiable del riesgo. En los casos en los cuales se presentan calambres musculares, se ha descrito el uso de fosfato de quinina para aliviar estos, aunque su uso es controvertido. Respecto al dolor neuropático, se utilizan agentes como la amitriptilina y anticomiciales⁽⁴⁾.

Es indispensable el abordaje multidisciplinario en el cual la terapia de lenguaje y gastroenterología juegan un papel de suma importancia en las modificaciones de la voz y la disartria que se suele presentar así como intervenciones nutricionales, conductuales y en ciertos casos gastrostomía para disminuir el riesgo de disfagia y posible neumonía por aspiración. La ventilación mecánica no invasiva suele utilizarse en casos en los cuales se presenta debilidad diafragmática, previamente valorado por neumología^(4, 12).

Igualmente, dentro de las especialidades involucradas se recomienda el seguimiento por parte de endocrinología y cardiología para la monitorización de niveles de glucosa plasmática, lípidos, colesterol, así como la búsqueda intencionada de resistencia a la insulina, hígado graso no alcohólico, ginecomastia y trastornos de la fertilidad⁽¹²⁾.

Actualmente, existen diferentes terapias experimentales, pero no han demostrado un efecto positivo sobre la progresión de la enfermedad; dentro de estas se incluye la terapia de reducción androgénica con el uso de los inhibidores de

la 5 α -reductasa como la dutasterida, la cual bloquea la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, esta ha demostrado aminorar la progresión de la enfermedad aunque no existe un efecto sobre la debilidad muscular^(4, 6).

Otras de las terapias experimentales actualmente en estudios con ratones incluyen las terapias anti androgénicas como la interferencia con procesos transcripcionales y post-transcripcionales tales como el butirato de sodio para regular la expresión de genes aumentando fuerza muscular y aumento de peso; dentro de las otras terapias experimentales se encuentran la flutamida, el arimoclomol, rapamicina, trehalosa, naratriptan y clembuterol⁽⁴⁾.

Otra de las intervenciones terapéuticas indispensables dentro del abordaje de tratamiento específicamente en sistema nervioso central es la reducción de los niveles tóxicos de la proteína del receptor de andrógenos con la terapia antisentido con oligonucleótidos actualmente utilizada en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington con el propósito de suprimir el mRNA del receptor de andrógenos mutado ha sido beneficioso con sus respectivas limitaciones en ensayos clínicos. Todas estas representan terapias prometedoras para un futuro modificador de la enfermedad y disminución de la progresión^(4, 6)

CONCLUSIONES

La Enfermedad de Kennedy representa un reto terapéutico dado que actualmente no existe un tratamiento curativo y en la actualidad se están llevando a cabo múltiples terapias experimentales dirigidas hacia el músculo esquelético y la supresión de manera periférica del receptor de andrógenos. Esta entidad requiere la estrategia orquestada por parte de múltiples profesionales para

garantizar un control de los síntomas, prevención de complicaciones metabólicas, respiratorias y cardíacas, afecciones que condicionen discapacidad importante, así como la calidad de vida del paciente.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Todos los participantes en este estudio dieron su consentimiento informado por escrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tu S, Li T, Carroll AS, Mahoney CJ, Huynh W, Park SB, et al. Central neurodegeneration in Kennedy's disease accompanies peripheral motor dysfunction. *Sci Rep.* 2024;14(1):18331.
2. Malek EG, Salameh JS, Makki A. Kennedy's disease: an under-recognized motor neuron disorder. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(6):1289–95.
3. Breza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol.* 2019;266(3):565–73.
4. Querin G, Sorarù G, Pradat P-F. Kennedy disease (X-linked recessive bulbospinal neuronopathy): A comprehensive review from pathophysiology to therapy. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(5):326–37.
5. Grunseich C, Fischbeck KH. Molecular pathogenesis of spinal bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) and avenues for treatment. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(5):629–34.
6. Hashizume A, Fischbeck KH, Pennuto M, Fratta P, Katsuno M. Disease mechanism, biomarker and therapeutics for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry.
2020;91(10):1085–91.
7. Bellai DJ, Rae MG. A systematic review of the association between the age of onset of spinal bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) and the length of CAG repeats in the androgen receptor gene. *eNeurologicalSci*. 2024;34(100495):100495
 8. Arnold FJ, Merry DE. Molecular mechanisms and therapeutics for SBMA/Kennedy's disease. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):928–47.
 9. Liu X, Zhu M, Li X, Tang J. Clinical manifestations and AR gene mutations in Kennedy's disease. *Funct Integr Genomics*. 2019;19(3):533–9.
 10. Francini-Pesenti F, Vitturi N, Tresso S, Sorarù G. Metabolic alterations in spinal and bulbar muscular atrophy. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(10):780–7.
 11. Langenbruch L, Perez-Mengual S, Glatz C, Young P, Boentert M. Disorders of sleep in spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Sleep Breath*. 2021;25(3):1399–405.
 12. La Spada A. Spinal and bulbar muscular atrophy. En: *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025.
 13. Tebbenkamp AT, Huggett SB, Lombardi V, Zampedri L, AlQahtani A, Kokkinis A, et al. Protein biomarker signature in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *JCI Insight*. 2024;9(13).