

BULBOSPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE (KENNEDYHO NEMOC)

MUDr. Petr Ridzoň

Neurologická klinika IPVZ, Praha

Bulbospinální svalová atrofie (Kennedyho nemoc) je vzácné degenerativní pomalu progredující onemocnění postihující převážně spinální a bulbární periferní motoneuron. Genetickým podkladem je expanze CAG tripletů na prvním exonu androgenového receptorového genu X chromozomu. Jde o onemocnění s gonozomálně recesivní dědičností, projevuje se u mužů. V rozvinutém stadiu onemocnění je charakteristický klinický obraz – svalové atrofie, slabost a fascikulace, zvláště v bulbární oblasti (jazyk, mimické svaly), na končetinách svalů proximálních. Dalšími příznaky jsou gynekomastie a tremor rukou, svalové bolesti a krampí. Onemocnění bývá diagnostikováno v 4.–5. dekádě, kdy je klinický obraz plně rozvinut, první známky onemocnění (gynekomastie, únavnost, krampí) se objevují již o 1–2 dekády dříve. Elektrofyzilogické vyšetření nachází obraz chronické neurogenní léze s obrovskými potenciály v jehlové EMG, dále pak četné fascikulace.

Klíčová slova: Kennedyho nemoc, bulbospinální svalová atrofie, bulbospinální neuronopatie, BSMA.

Neurol. pro praxi, 2006; 1: 27–28

Onemocnění (synonymicky bulbospinální neuronopatie, X-linked bulbospinal muscular atrophy, BSMA) bylo prvně popsáno Kennedym a kolegy v r. 1968, od r. 1991 je známá mutace způsobující onemocnění. První ucelený popis onemocnění byl podán v české literatuře Mayerem a kol. v roce 1995 (8). Jde o onemocnění projevující se klinicky u mužů v plné míře ve 3.–5. dekádě života. Plně rozvinuté onemocnění se projevuje fascikulacemi, atrofií jazyka a proximálních svalů, pomalu progredující svalovou slabostí, tremorem rukou, areflexií, krampí a gynekomastií (5, 7).

Klinický obraz

V časném stadiu onemocnění – tedy již ve 2.–3. dekádě – lze najít gynekomastii, předčasnou svalovou únavu a zvláště pozátěžové krampí. Méně často i tremor rukou (tabulka 1). Jde tedy o dosti nespecifické změny, na které se pacient adaptuje a většinou nevedou k vyšetření a diagnóze.

Od 3. do 5. dekády se objevují svalové atrofie, slabost a fascikulace. Atrófie a slabost svalů se projevuje více na proximálních svaích končetin a na jazyku, progres je velmi pomalá (léta až desetiletí). V rozvinutém klinickém obraze nacházíme fascikulace v obličejí, končetinách a trupu. V rozvinutém stadiu jsou nápadné kolem úst a na bradě. Jsou dobře prokazatelné i v klidu, ale lépe při mírné kontrakci (snaha o zapískání a pod.). Kromě obličejových svalů nacházíme fascikulace také na jazyku a v o něco menší míře v proximálních svaích končetin. Jazyk je atrofický, svařštělý. Dysartrie a dysfagie nebývá přítomna, pokud se objeví, pak až po 10 a více letech klinických projevů onemocnění. Reflexy šlachovosvalové jsou sníženy, nebo vyhaslé. Senzitivní deficit bývá vzácný, ač elektrofyzilogicky většinou dobře prokazatelný, rovněž pak biopsie senzitivního nervu prokáže smíšený nále z postižení tlustě myelinizovaných senzitivních axonů. Kromě již zmí-

něné gynekomastie se může vyskytnout i testikulární atrofie s azoospermii a neplodností (1, 2, 10). Ženy přenašečky jsou v naprosté většině asymptomatické, u některých ale byla prokázána mírná slabost a neurogenní změny v elektromyografickém obraze (4).

Etiopatogeneze, genetika

Jde o onemocnění s recesivně X vázanou dědičností – projevuje se tedy u mužů, ženy jsou převážně asymptomatické přenašečky na další generaci. Pro klinický obraz je uváděna anticipace a somatický mozaicismus. Příčinou onemocnění je mutace – expanze CAG tripletů, které kódují polyglutaminový řetězec na 1. exonu genu androgenového receptoru. Obvyklá velikost repeatů CAG je 11–15, u BSMA je to 40–62. Gen je umístěn na X chromozomu v lokusu Xp12-21. Protein androgenového receptoru je liganddependentní jaderný transkripční faktor a má význam pro růst dendritů a přežití buněk, jeho ligandem je testosteron. Degenerace proteinu androgenového receptoru se zřejmě podílí na neurodegeneraci (6). Někteří autoři uvádějí určitou korelaci mezi velikostí trinukleotidové expanze a častějším začátkem nemoci, případně výraznějšími projevy onemocnění (9). V ČR je DNA analýza prováděná z odeslané nesrážlivé krve nebo genetického materiálu v Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK ve FN v Motole (6).

Elektrofyzilogie, biochemie

V jehlové elektromyografii (EMG) z jazyka a svalů končetin nacházíme klidové fascikulace vysokých amplitud, velice řídké i fibrilace. V obličejových svaích pak repetitivní výboje při mírné kontrakci svalů. Analýza MUP (potenciálů motorických jednotek) ukáže obrovské regenerační MUP. Nález v jehlové EMG je tedy obrazem velmi pomalu progredujícího onemocnění – zániku motoneuronů předních rohů míšních. V neurogramu je chybějící, nebo redukova-

Tabulka 1. Výskyt jednotlivých příznaků v procentech v závislosti na stadiu onemocnění (10)

symptom	iniciální stadium (%)	rozvinuté stadium (%)
tremor	26	83
gynekomastie	52	100
fascikulace	0	100
zvýšená únavnost	62	88
krampí	38	54
svalové bolesti	24	42
bulbární příznaky	4	100
senzitivní postižení	0	50
parézy	4	97

ný senzitivní akční potenciál (SNAP), při vyšetření somatosenzorických evokovaných potenciálů (SEP) chybí korový SEP a je prodloužena korová latence P40. Kreatinkináza bývá zvýšená výrazněji, než u jiných onemocnění motoneuronu (1, 2, 3, 10).

Diferenciální diagnóza

Amyotrofická laterální skleróza, spinální svalová atrofie IV, progresivní svalová atrofie, multifokální motorická neuropatie, pletencové myopatie.

Léčba

K zmírnění tremoru lze použít s úspěchem propranolol, další projevy onemocnění nejsou kurabilní.

Prognóza

Onemocnění progreduje pomalu, může vést po letech k invalidizaci, zvláště u manuálních povolání, není udáváno zkrácení délky života (2).

MUDr. Petr Ridzoň

Neurologická klinika IPVZ, Vídeňská 800, 140 59 Praha
e-mail: ridzon@ftn.cz

Literatura

1. Antonini G, Gragnani F, Romaniello A, et al. Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy. *Muscle Nerve*, 2000; 23: 252–258.
2. Boonyapisit K, Shapiro BE. Atypical motor neuron disease. In: Katirji B et al. *Neuromuscular disorder*. Butterworth-Heinemann, Boston 2002: 454–477.
3. Ferrante MA, Wilbourn AJ. The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease. *Muscle Nerve*, 1997; 20: 323–329.
4. Ishihara H, Kanda F, et al. Clinical features and skewed X-chromosome inactivation in female carriers of X-linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol* 2001; 248, 856–860.
5. 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.
6. Kraus J, Bóday A, Maříková T, Mazanec R. Molekulární etiopatogeneze spinální a bulbární svalové atrofie. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2005; 4: 275–276.
7. 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.
8. Mayer M, Kojecký Z, Urbánek K, et al. Kennedyho choroba – méně obvyklá forma spinální svalové atrofie. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1995; 4: 180–183.
9. MacLean HE, Warne GL, Zajac JD. Spinal and bulbar muscular atrophy: androgen receptor dysfunction caused by trinucleotide repeat expansion *J NeurolSci* 1996; 135: 149–157.
10. Sperfeld AD, Karitzki J, Brummer D, et al. X-linked bulbospinal neuronopathy. *Arch Neurol* 2002; 59: 1921–1926.