

امیوتروفیک لترال اسکروزیس یا بیماری کندی: گزارش یک مورد بیماری

علی اکبر طاهر اقدم^۱، علی پاشاپور^۲، سمیه مصطفایی^{۳*}، الیارسادقی^۴

تاریخ دریافت 1392/01/20 تاریخ پذیرش 1392/03/25

چکیده

بیماری کندی (Kennedy disease) یا اتروفی عضلانی نخاعی و بولبار (BSMA) یک اختلال وابسته به جنس مغلوب با شروع در بزرگسالی است که در اثر تکرار تری نوکلئوتید سیتوزین آدنین - گوانین (CAG) ایجاد می‌شود. به علت هم پوشانی علایم این بیماری با سایر اختلالات نوروماسکولر نظیر امیوتروفیک لترال اسکروزیس (ALS) یا اتروفی عضلانی نخاعی (SMA)، بیماری کندی گاهی اوقات اشتباه تشخیص داده شده یا مورد توجه قرار نمی‌گیرد. در این گزارش آقای ۵۶ ساله‌ای با تشخیص بیماری کندی معرفی می‌شود که به مدت سه سال با تشخیص ALS تحت درمان بوده است.

کلمات کلیدی: امیوتروفیک لترال اسکروزیس (ALS)، بیماری کندی (Kennedy disease)

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و چهارم، شماره ششم ۴۶۶-۴۶۳، ص، شهریور ۱۳۹۲

آدرس مکاتبه: تبریز، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۴۱۲۸۹

Email: somaiyehmostafaie@yahoo.com

مقدمه

بیماری کندی از جمله بیماری‌های نورون محرکه تحتانی همراه با درگیری بولبار و ژنیکوماستی می‌باشد. از جمله علایم شایع این بیماری، ضعف آهسته پیش‌رونده اندام‌های تحتانی، تومور زودرس، اختلالات تکلمی، دیس فانکشن پیش‌رونده بولبار، کرامپ‌های عضلانی و فاسیکولاسیون می‌باشند. اندازه گیری کراتین فسفوکیناز (CPK)، مطالعات الکترودیآگنوستیک و تست‌های ژنتیک در تشخیص بیماری کمک کننده هستند. در این گزارش بیمار ۵۶ ساله‌ای معرفی می‌شود که به علت ضعف اندام‌های تحتانی مراجعه و با توجه به مطالعات انجام گرفته با تشخیص ALS تحت درمان بوده است تا اینکه با اضافه شدن علایم حسی و فاسیکولاسیون و پیشرفت آهسته بیماری که در بیماری ALS کمتر مورد انتظار است مجدداً با تشخیص احتمالی بیماری کندی تحت بررسی قرار گرفت که تشخیص مطرح شده تایید شد.

معرفی بیمار

بیمار مردی ۵۶ ساله است که با شکایت شروع ضعف، اتروفی و

فاسیکولاسیون آهسته پیش‌رونده اندام‌های تحتانی از سال‌ها قبل مراجعه کرده بود. او همچنین از عدم تعادل و خستگی حین راه رفتن شاکی بود. از ۳ سال قبل دچار دشواری در بلع و تکلم بود. هیچ‌گونه اختلال حس و اسفتکتوری وجود نداشت. در معاینات اولیه ۳ سال قبل از نظر وضعیت منتال نرمال بوده، ضعف فاسیال ۲ طرفه، فاسیکولاسیون و اتروفی زبان وجود داشت. اتروفی اندام‌های تحتانی همراه با ضعف خفیف در پروگزیمال و دیستال داشت. رفلکس‌های وتری عمقی کاهش یافته بوده و رفلکس کف پای در هر ۲ سمت ابوله بود. هیچ‌گونه یافته‌های غیر طبیعی حسی و مخچه‌ای وجود نداشت. مطالعات تصویر برداری از سیستم عصبی یافته پاتولوژیکی نشان نداد. در مطالعات الکترودیآگنوستیک، الگوی نورونیک با کاهش امپلیتود پتانسیل حرکتی و الگوی دنرواسیون حاد و مزمن در عضلات آزمایش شده دیده شد که برای بیمار تشخیص ALS مطرح شده و تحت درمان با ریلوزول (Riluzole) قرار گرفت. شش ماه قبل بیمار با علایم جدید شامل پارستزی و اختلال حس صورت و اندام‌ها مراجعه کرد. در معاینات کاهش حس درد و حرارت در اندام‌ها با نرمال بودن حس ارتعاش و موقعیت شناسایی شد.

^۱ استادیار گروه نورولوژی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲ استادیار گروه نورولوژی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۳ رزیدنت نورولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

^۴ رزیدنت نورولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دیسفاژی، فاسیکولاسیون، کرامپ عضلانی و سیر آهسته می‌باشد (۱۰۹).

برخی بیماران فاسیکولاسیون پری اورال دارند که یک یافته اختصاصی برای این بیماری می‌باشد (۱، ۱۱، ۱۲).

علایم از یک افزایش کراتین فسفوکیناز بدون علامت تا بیماری شدید عضلانی و درگیری شدید بولبار که نیاز به حمایت تنفسی دارد متفاوت است (۱، ۱۳). خانم‌های ناقل معمولاً بدون علامت بوده و به طور نادر درگیری جزئی را نشان می‌دهند (۱۴). در مطالعات الکترومیوگرافیک کاهش امپلیتود پتانسیل حسی حرکتی دیده می‌شود. در الکترومیوگرافی تغییرات نوروزنیک حاد و مزمن به طور توأم دیده می‌شود (۱، ۸). تست استاندارد تشخیصی برای این بیماری مشخص کردن افزایش تکرار تری نوکلئوتید CAG در ژن رسپتور اندروژن روی کروموزوم X می‌باشد. از مهم‌ترین تشخیص‌های افتراقی این بیماری امپوتروفیک لترال اسکروزیس (ALS) می‌باشد (۱). در فرد مورد گزارش ما نیز تشخیص اشتباه بیماری کندی به عنوان ALS وجود داشت که موارد متعددی از اشتباه مشابه گزارش شده است (۱۶، ۱۷). از مواردی که به افتراق این دو بیماری کمک می‌کنند وجود مطالعات الکترومیوگرافیک حسی اینرمال، ژنیکوماستی، فاسیکولاسیون پری اورال و سیر بسیار آهسته بیماری کندی نسبت به ALS می‌باشد (۱). درمان خاصی برای این بیماری وجود ندارد و درمان فقط به صورت حمایتی و برای برطرف کردن علایم به کار می‌رود (۱، ۸).

نتیجه گیری

با توجه به پروگنوز متفاوت ALS و بیماری کندی و پروگنوز بهتر بیماری کندی و نحوه متفاوت آزمایش خویشاوندان بیمار، تشخیص صحیح این بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است و بنابراین در نظر گرفتن این تشخیص در تمامی موارد بیماران مذکور ALS ضروری است.

قدرت عضلانی در اندام‌های فوقانی و تحتانی تغییر چندانی نکرده بود. در معاینات فاسیکولاسیون برای اورال و صورت وجود داشت. از آنجایی که پیشرفت علایم و نشانه‌های بیمار برخلاف آنچه در ALS مورد انتظار است بسیار کند و آهسته بود همراه با ظهور علایم حسی، تشخیص اولیه زیر سؤال می‌رفت. در مطالعات الکترومیوگرافیک جدید، پتانسیل‌های حرکتی (CMAP) اندام‌های تحتانی کاهش یافته بوده، موج‌های H, F وجود نداشت. تمامی پارامترهای حسی تقریباً از بین رفته بودند. مطالعات ژنتیک، افزایش تکرار تری نوکلئوتید CAG را در ژن رسپتور اندروژن نشان داد (حدود ۵۰) که تشخیص بیماری کندی را تایید می‌کرد.

بحث

بیماری کندی یا اتروفی عضلانی نخاعی و بولبار یک نوع اختلال موتور نورون (MND) با توارث وابسته به X مغلوب با پیشرفت آهسته می‌باشد که نورون‌های موتور نخاعی و بولبار را درگیر می‌کند (۲۰). این اختلال ناشی از افزایش تکرار تری نوکلئوتید سیتوزین ادنین گوانین (CAG) بر روی ژن مربوط به رسپتور اندروژن در کروموزوم X می‌باشد (۳، ۱). تعداد نرمال تکرار بین ۱۷ و ۲۶ می‌باشد. بیماری کندی با تکرار بیش از ۴۰ مشخص می‌شود (۲۰). از نظر فنوتیپ، عضلات و نورون‌های موتور هر دو درگیر می‌شوند که منجر به ضعف و تحلیل عضلات صورت، بولبار و اندام‌ها همراه با اختلالات اندوکراین می‌شود (۴-۶).

اساسی‌ترین یافته هیستوپاتولوژیک در این بیماری، فقدان سلول‌های موتور شاخ قدامی در ساقه مغز و طناب نخاعی می‌باشد (۷). تظاهرات نورولوژیک اصلی این بیماری شامل ضعف و تحلیل عضلات بولبار، صورت و اندام‌ها هست که معمولاً یک الگوی غیر قرینه دارد. برخی بیماران تظاهرات حسی نیز دارند (۸، ۲). تظاهرات اندوکراین شامل مقاومت به اندروژن در همراهی با ژنیکوماستی و کاهش باروری می‌باشد (۶، ۵، ۱). سن شروع بین ۲۰ و ۴۰ سالگی می‌باشد. علایم بیماری شامل ترمور وضعیتی، ضعف شل پروگزیمال که در اندام‌های تحتانی برجسته است و دیزارتری،

References:

1. Brdley WG, Daraff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice, 5th ed, USA: Butterworth – Heinemann – Elsevier; 2008. P. 2199-201.
2. Sinclair R, Hreenland KJ, Egmond S, Hoedemaker C, Chapman A, Zajac JD. Men with Kennedy disease have a reduced risk of androgenetic alopecia. Br J Dermatol 2007; 157: 290-4.
3. Palazzolo I, Gliozzi A, Rusmini P, Sau D, Crippa V, Simonini F, et al. The role of the polyglutamine tract in androgen receptor. J Steroid Biochem Mol Biol 2008;108(3-5):245-53.

4. Jordan CL, Lieberman AP. Spinal and bulbar muscular atrophy: a motoneuron or muscle disease? *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 752-8.
5. Li X-H, Zhuang J-J, Xie Q-Y, Li A-P, Liang X-L, Feng Y-Q, et al. [Clinical manifestations and molecular genetics of spinal bulbar muscular atrophy: report of 5 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87(23):1611-5.
6. Thomas PS Jr, Fraley GS, Damian V, Damien V, Woodke LB, Zapata F, et al. Loss of endogenous androgen receptor protein accelerates motor neuron degeneration and accentuates androgen insensitivity in a mouse model of X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2006;15(14):2225-38.
7. Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Waza M, Tokui K, Banno H, et al. Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration. *J Neurosci* 2006;26(47):12106-17.
8. Sinclair R, Hreenland KJ, Egmond S, Hoedemaker C, Chapman A, Zajac JD. Men with Kennedy disease have a reduced risk of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2007; 157: 290-4.
9. Badalian LO, Temin PA, Arkhipov BA, Zavadenko NN, Bulaeva NV, Lysov VL. Familial case of late recessive X-linked Kennedy's spinal and bulbar amyotrophy. *Zh Nevropatol Pdkhistr Im S bS Korsakocal* 1989; 89: 39-44.
10. Larsen K, Smith TA. "Jaw drop" as an atypical manifestation of Kennedy's disease. *Ugeskr Laeg* 2005;167(35):3310-1.
11. Lee J-H, Shin J-H, Park K-P, Kim I-J, Kim C-M, Lim J-G, et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand* 2005;112(1):57-63.
12. Tomik B, Partyka D, Sulek A, Kurek-Gryz EA, Banach M, Ostrowska M, et al. A phenotypic-genetic study of a group of Polish patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7(2):72-9.
13. Echaniz-Laguna A, Bousiges O, Loeffler JP, Boutillier AL. Histone deacetylase motor neuron diseases. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1263-73.
14. Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatine kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 62-64.
15. Udd B, Juvonen V, Hakamies L, Nieminen A, Wallgren-Pettersson C, Cederquist K, et al. High prevalence of Kennedy's disease in Western Finland -- is the syndrome underdiagnosed? *Acta Neurol Scand* 1998;98(2):128-33.
16. Parboosingh JS, Figlewice DA, Krizus A, Meininger V, Newman DS, Rouleau GA. Spinobulbar masscular atrophy can mimic ALS: the importance of grntic testing in male patients with atypical ALS. *Britney amber Neurology* 1997; 49: 568-72.
17. Fu M-H, Lan M-Y, Liu J-S, Lai S-L, Chen S-S, Chang Y-Y. Kennedy disease mimics amyotrophic lateral sclerosis: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2008;17(2):99-103.
18. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci* 2010;298(1-2):1-10.

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS OR KENNEDY'S DISEASE: A CASE REPORT OF A PATIENT WITH THREE YEARS OF MISDIAGNOSIS

Aliakbar Taheraghdam¹, Ali Pashapour², Somaiyeh Mostafaei³, Elyar Sadeghi Hokmabadi⁴

Received: 9 Apr , 2013; Accepted: 15 Jun , 2013

Abstract

Kennedy's Disease (KD) Bulbar and spinal muscular atrophy (BSMA) is an adult onset, X-linked, recessive disorder caused by expansion of a polymorphic CAG tandem repeat. Because Kennedy's clinical symptoms overlap with some other neuromuscular disorders such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) or spinal muscular atrophies, KD sometimes is misdiagnosed or left unnoticed. Here we describe a case of Kennedy's disease confirmed by genetic testing who had been diagnosed and treated with ALS for three years. We describe a 56-year-old man presented with progressive onset of lower limbs muscular atrophy, weakness, and fasciculations since five years ago. He also complained of instability and fatigue when walking. Since three years ago, he had difficulty in swallowing and talking. He denied any sensory symptoms and sphincter disturbances. On examination at disease beginning he had normal mental status, bilateral facial palsy, tongue atrophy and fasciculation. The patient had lower limb muscle atrophy with mild weakness. The deep tendon reflexes all were depressed and the plantar responses were abolished. There were no sensory and cerebellar signs. Neuroimaging didn't show any significant pathology. Electrodiagnostic examination (EDX) revealed neurogenic pattern with low compound muscle action potentials (CMAP) and acute and chronic denervation pattern in tested muscles, so the patient diagnosed with ALS and treatment started with Riluzole, six months ago we visited him again with new onset sensory symptoms of face and limb parenthesis. Sensory examination revealed mild impairment of pinprick and thermal senses at limbs although senses of vibration and joint position were normal. He had also perioral and facial fasciculations. Since patient's signs and symptoms progression was gradual with developing of sensory findings we questioned the initial diagnosis and reevaluate it later on, EDX study showed decreased lower extremities CMAP with absent F-wave and H-reflexes. All sensory parameters were near absent. Genetic studies revealed an increased CAG repeat number (50 normal up to 34), confirming the diagnosis of Kennedy disease. KD is the most common disease which is confused with ALS and recognition of KD is important because its prognosis, natural history, family testing, and management is different from ALS so it is necessary to rule out KD in suspected male cases of ALS.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Kennedy's Disease (KD)

Address: Neurology Department, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Email: somaiyehmostafaie@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2013; 24(6): 466 ISSN: 1027-3727

¹ Assistant Professor of Neurology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Assistant Professor of Neurology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³ Resident of Neurology, Neuroscience Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)

⁴ Resident of Neurology, Neuroscience Research Center (NSRC), Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran