امیوتروفیک لترال اسکلروزیس یا بیماری کندی: گزارش یک مورد بیماری

على اكبر طاهر اقدم'، على پاشاپور'، سميه مصطفايي*⁷، اليارصادقى[؛]

تاريخ دريافت 1392/01/20 تاريخ پذيرش 1392/03/25

چکیدہ

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 اسکلروزیس (ALS) یا اتروفی عضلانی نخاعی (SMA)، بیماری کندی گاهی اوقات اشتباه تشخیص داده شده یا مورد توجه قرار نمی گیرد. 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 اسکلروزیس (ALS)، بیماری کندی (Kennedy disease)

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

۲۳۳۴۱۲۸۹ تبریز، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۲۳۳۴۱۲۸۹ دادس مکاتبه: 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 کرامپهای عضلانی و فاسیکولاسیون میباشند. اندازه گیری کراتین فسفوکیناز (CPK)، مطالعات الکترودیاگنوستیک و گزارش بیمار ۵۶ سالهای معرفی میشود که به علت ضعف اندامهای تحتانی مراجعه و با توجه به مطالعات انجام گرفته با علایم حسی و فاسیکولاسیون و پیشرفت آهسته بیماری که در بیماری کندی تحت بررسی قرار گرفت که تشخیص مطرح شده بیماری کندی تحت بررسی قرار گرفت که تشخیص مطرح شده تایید شد.

معرفي بيمار

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

^۱ استادیار گروه نورولوژی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز ^۲استادیار گروه نورولوژی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

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. هیچ گونه اختلال حس و اسفتکتری وجود نداشت. در معاینات اولیه ۳ سال قبل از نظر وضعیت منتال نرمال بوده، ضعف فاسیال ۲ طرف، 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 پایی 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 الكتروديا گنوستيك، الگوى نوروژنيك با كاهش امپليتود پتانسيل حرکتی و الگوی دنرواسیون حاد و مزمن در عضلات آزمایش شده دیده شد که برای بیمار تشخیص ALS مطرح شده و تحت درمان با ريلوزول (Riluzole) قرار گرفت. شش ماه قبل بيمار با علايم 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.

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

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

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 الکترودیاگنوستیک 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 نورون های موتور نخاعی و بولبار را درگیر میکند(۲۰۱). این اختلال ناشی از افزایش تکرار تری نوکلئوتید سیتوزین ادنین گوانین (CAG) بر روی ژن مربوط به رسپتور اندروژن در کروموزم x میباشد(۳۰۱). تعداد نرمال تکرار بین ۱۷ و ۲۶ میباشد. بیماری کندی با تکرار بیش از ۴۰ مشخص میشود (۲۰۱). از نظر فنوتیپ، عضلات و نورون های موتور هر دو درگیر میشوند که منجر به ضعف و تحلیل عضلات صورت، بولبار و اندامها همراه با اختلالات اندوکرین میشود (۴۰۶).

اساسی ترین یافته هیستوپاتولوژیک در این بیماری، فقدان سلول های موتور شاخ قدامی در ساقه مغز و طناب نخاعی می باشد (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 اندوکرین شامل مقاومت به اندروژن در همراهی با ژنیکوماستی و کاهش باروری می باشد (۶،۵،۱). سن شروع بین ۲۰ و ۴۰ سالگی می باشد. علایم بیماری شامل ترمور وضعیتی، ضعف شل پروگزیمال که در اندامهای تحتانی برجسته است و دیزارتری،

androgenetic alopecia. Br J Dermatol 2007; 157: 290-4.

 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.

دیسفاژی، فاسیکولاسیون، کرامپ عضلانی و سیر آهسته میباشد. (۱۰،۹).

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

علایم از یک افزایش کراتین فسفوکیناز بدون علامت تا بیماری شدید عضلانی و درگیری شدید بولبارکه نیاز به حمایت تنفسے، دارد متفاوت است (۱،۱۳). خانمهای ناقل معمولاً بدون علامت بوده و به طور نادر درگیری جزئی را نشان میدهند (۱۴). در مطالعات الكتروديا تحنوستيك كاهش امپليتود پتانسيل حسى حركتي ديده مي شود. در الكتروميو گرافي تغييرات نوروژنيک حاد و مزمن به طور توأم دیده می شود (۱،۸). تست استاندارد تشخیصی برای این بیماری مشخص کردن افزایش تکرار تری نوکلئوتید CAG در ژن رسیپتور اندروژن روی کروموزوم x میاشد. از مهمترین تشخیصهای افتراقی این بیماری امیوتروفیک لترال اسکلروزیس (ALS) می باشد (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 (۱۷٬۱۶). از مواردی که به افتراق این دو بیماری کمک میکنند وجود مطالعات الكتروديا گنوستيک حسى ابنرمال، ژنيكوماستى، فاسيكولاسيون پری اورال و سیر بسیار آهسته بیماری کندی نسبت به ALS می باشد (۱). درمان خاصی برای این بیماری وجود ندارد و درمان فقط به صورت حمايتي و براي برطرف كردن علايم به كار ميرود (1.1.1).

نتيجه گيرى

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 مذکر ALS ضروری است.

References:

- Brdley WG, Daraff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice, 5th ed, USA: Butterworth – Heinemann – Elsevier; 2008. P. 2199-201.
- Sinclair R, Hreenland KJ, Egmond S, Hoedemaker C, Chapman A, Zajac JD. Men with Kennedy disease have a reduced risk of

- Jordan CL, Lieberman AP. Spinal and bulbar muscular atrophy: a motoneuron or muscle disease? Curr Opin Pharmacol 2008; 8: 752-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Pdikhistr Im S bS Korsakocal 1989; 89: 39-44.
- Larsen K, Smith TA. "Jaw drop" as an atypical manifestation of Kennedy's disease. Ugeskr Laeg 2005;167(35):3310–1.

- 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.
- Tomik B, Partyka D, Sułek A, Kurek-Gryz EA, Banach M, Ostrowska M, et al. A phenotypicgenetic study of a group of Polish patients with spinal and bulbar muscular atrophy. Amyotroph Lateral Scler 2006;7(2):72–9.
- Echaniz-Laguna A, Bousiges O, Loeffler JP, Boutillier AL. Histone deacetyase motor neron diseases. Curr Med Chem 2008; 15: 1263-73.
- Sorenson EJ, Klein CJ. Elevated creatine kinase and transaminases in asymptomatic SBMA. Amyotroph Lateral Saler 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.
- Parboosingh JS. Figlewise 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.
- 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.
- 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-reflects. 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: Amytrophic 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

¹Assistant 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