

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Μελέτη της προμηκονωτιαίας μυϊκής ατροφίας (νόσος του Kennedy) στον ελληνικό πληθυσμό

ΣΚΟΠΟΣ Η προμηκονωτιαία μυϊκή ατροφία, γνωστή και ως νόσος του Kennedy, είναι μια σπάνια φυλοσύνδετη κληρονομική νόσος του κατώτερου κινητικού νευρώνα, με προεξάρχον κλινικό σύμπτωμα την προοδευτική μυϊκή αδυναμία. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη νόσο στον ελλαδικό χώρο. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συχνότητας, της γεωγραφικής κατανομής και των χαρακτηριστικών της νόσου Kennedy στον ελληνικό πληθυσμό. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 234 άτομα (213 άρρενες ασθενείς με υποψία προμηκονωτιαίας μυϊκής ατροφίας και 21 θήλεις-πιθανοί φορείς) που παραπέμφθηκαν στη Μονάδα Νευρογενετικής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, μέσα σε διάστημα 16 ετών. Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά και προσδιορίστηκε ο αριθμός των επαναλήψεων CAG στο γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR), σε DNA από περιφερικό αίμα. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Από το 2001–2016 εντοπίστηκαν συνολικά 16 άρρενες θετικοί για τη νόσο Kennedy και 10 θήλεις-φορείς της παθολογικής μεταλλαγής της νόσου. Ο μικρός συνολικός αριθμός των θετικών Ελλήνων ασθενών για νόσο Kennedy είναι ενδεικτικός της σπανιότητας του νοσήματος στον ελληνικό πληθυσμό. Αυξημένη συχνότητα διαπιστώθηκε στο νησί της Χίου (cluster). Το γονοτυπικό και το φαινοτυπικό φάσμα της νόσου Kennedy δεν διέφερε σημαντικά από το αντίστοιχο άλλων πληθυσμών. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η συχνότητα της νόσου Kennedy στην Ελλάδα είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η νόσος να υποδιαγιγνώσκεται. Παρά τη φαινομενική σπανιότητα, ο κλινικός ιατρός πρέπει να διατηρεί υψηλή την υποψία της νόσου, ώστε να διενεργείται έγκαιρα ο μοριακός και ο προγεννητικός έλεγχος.

Η νόσος του Kennedy, γνωστή και ως προμηκονωτιαία μυϊκή ατροφία (spinobulbar muscular atrophy, SBMA), είναι μια σπάνια κληρονομική πάθηση που χαρακτηρίζεται από εκφύλιση του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Προεξάρχον κλινικό σύμπτωμα αποτελεί η προοδευτική μυϊκή αδυναμία. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι ο τρόμος, οι επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, οι δεσμιδώσεις, η γυναικομαστία, ο υπογοναδισμός και οι διαταραχές της αισθητικότητας. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλλει από ασυμπτωματική υπερ-CPK-αιμία έως αναπνευστική ανεπάρκεια. Ωστόσο, μια μειονότητα μόνο των ασθενών εμφανίζει συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή, με αποτέλεσμα να μην ελαττώνεται σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης. Η έναρξη της νόσου τοποθετείται μεταξύ της τρίτης και της πέμπτης δεκαετίας.^{1,2} Λόγω της σπανιότητας της νόσου υπάρχουν στοιχεία για

τον επιπολασμό της μόνο σε μια μελέτη στο Reggio Emilia της Ιταλίας, όπου υπολογίστηκε σε 1,6/100.000.³

Η προμηκονωτιαία μυϊκή ατροφία προκαλείται από μια ασταθή επέκταση μιας τρινουκλεοτιδικής (πολυγλουταμινικής/poly-Q) αλληλουχίας CAG (40–62 CAG επαναλήψεις) στο εξώνιο 1 του γονιδίου AR, που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα των ανδρογόνων και εδράζεται στο χρωμόσωμα X.⁴ Ως φυλοσύνδετη υπολειπόμενη νόσος εκδηλώνεται πλήρως μόνο σε άρρενες, οι οποίοι δεν μπορούν να μεταβιβάσουν το παθολογικό γονίδιο στους άρρενες απογόνους. Οι γυναίκες-φορείς είναι συχνά ασυμπτωματικές. Ενίοτε, ενδέχεται να παρουσιάσουν ήπια μυϊκή αδυναμία, κράμπες, δεσμιδώσεις ή αυξημένη CPK.⁵ Σήμερα, είναι εφικτή η προγεννητική διάγνωση στις μητέρες που φέρουν τη μεταλλαγή σε εξειδικευμένα κέντρα.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(3):383–389
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(3):383–389

Μ. Μπρέζα,
Γ. Κούτσης,
Α. Κλάδη,
Γ. Καραδήμα,
Μ. Πάνας

Μονάδα Νευρογενετικής,
Α΄ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο
«Αιγινήτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Spinobulbar muscular atrophy
(Kennedy's disease) in the Greek
population

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Νόσος Kennedy
Προμηκονωτιαία μυϊκή ατροφία
Φυλοσύνδετο νόσημα

Υποβλήθηκε 8.9.2016

Εγκρίθηκε 14.9.2016

Στη διαφορική διάγνωση του νοσήματος περιλαμβάνονται η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS), οι νωτιαίες μυϊκές ατροφίες (SMA), οι μυοπάθειες, οι νευροπάθειες και άλλα σπάνια νοσήματα.

Μέχρι σήμερα, δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για τη συχνότητα, τη γεωγραφική κατανομή και τα χαρακτηριστικά της προμηκωνωτιαίας μυϊκής ατροφίας στον ελληνικό πληθυσμό.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση αυτών των στοιχείων στους Έλληνες ασθενείς με ενδεχόμενη νόσο Kennedy, βασιζόμενη σε υλικό που συλλέχθηκε, σε συνολικό διάστημα 16 ετών, σε ένα κέντρο αναφοράς για τη νόσο. Περιορισμένα δεδομένα από την παρούσα μελέτη σε υποομάδα ασθενών έχουν δημοσιευτεί πρόσφατα στη διεθνή βιβλιογραφία.⁶

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Προέλευση ασθενών

Συνολικά, 213 άρρενες με υποψία της νόσου Kennedy και 21 θήλεις πιθανοί φορείς συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Σε αυτούς διενεργήθηκε μοριακός γενετικός έλεγχος κατά το χρονικό διάστημα 2001–2016 στη Μονάδα Νευρογενετικής του «Αιγινήτειο» Νοσοκομείου. Η Μονάδα Νευρογενετικής της Α΄ Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο αποτελεί κέντρο αναφοράς στον ελλαδικό χώρο για ασθενείς με κληρονομικά νοσήματα του νευρικού συστήματος, που προέρχονται από όλη την επικράτεια. Αποτελεί το μοναδικό κέντρο στο δημόσιο σύστημα υγείας το οποίο προσφέρει διαγνωστικό έλεγχο για τη νόσο Kennedy από το έτος 2001, γεγονός που την καθιστά και κέντρο πληθυσμιακής πληροφορίας. Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης εξετάστηκε στα ειδικά ιατρεία της Μονάδας Νευρογενετικής ή νοσηλεύτηκε στο «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο. Οι υπόλοιποι παραπέμφθηκαν από άλλα νοσοκομεία ή ιδιώτες ιατρούς από όλη την ελληνική επικράτεια. Όλοι οι ασθενείς εκτιμήθηκαν κλινικά και επί πλέον αξιολογήθηκε η ικανότητα επιτέλεσης καθημερινών δραστηριοτήτων (ADL) με βάση την τροποποιημένη κλίμακα Rankin.⁷

Μοριακή ανάλυση

Η απομόνωση του DNA πραγματοποιήθηκε από λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος, με χρήση της μεθόδου του χλωριούχου νατρίου, έπειτα από ενυπόγραφη συγκατάθεση των ασθενών για διενέργεια μοριακού ελέγχου. Ακολούθησε ενίσχυση των υπό μελέτη περιοχών με τη μέθοδο φθορίζουσας PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) και πραγματοποιήθηκε ανάλυσή τους με ηλεκτροφόρηση σε αυτοματοποιημένο γενετικό αναλυτή ABI-310 (fragment analysis), προκειμένου να προσδιοριστεί ο αριθμός των τριάδων CAG σε κάθε αλληλίο του γονιδίου AR. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα GeneScan® Analysis software.⁴

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση 20.0, εφαρμόζοντας τις δοκιμασίες χ^2 , ANOVA, Fisher's exact και Pearson.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο των 234 ασθενών της μελέτης (213 άνδρες, 21 γυναίκες) εντοπίστηκαν 16 άρρενες θετικοί για τη νόσο Kennedy (≥ 40 CAG) και 10 θήλεις-φορείς της μεταλλαγής. Από τους υπόλοιπους 208 αρνητικούς, οι 85 έχουν λάβει διάγνωση ALS.

Ασθενείς θετικοί για νόσο Kennedy

Στους 16 Έλληνες ασθενείς με νόσο του Kennedy, η μέση ηλικία έναρξης ήταν τα 39,6 έτη. Στον πίνακα 1 παρατίθενται αναλυτικά τα κλινικά και τα γενετικά χαρακτηριστικά τους, καθώς και η ποσοστιαία αναλογία αυτών στο σύνολο των 16. Το πιο συχνό πρωτοεμφανιζόμενο σύμπτωμα ήταν η μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων, με ποσοστό 66,7%, ακολουθούμενη από τον τρόμο (13,3%), τις επώδυνες μυϊκές συσπάσεις (6,7%) και την αδυναμία άνω άκρων (6,7%).

Τα συμπτώματα που εκδηλώθηκαν από τους ασθενείς με νόσο Kennedy της μελέτης ήταν κατά σειρά συχνότητας τα εξής: Αδυναμία κάτω άκρων (93,3%), αδυναμία άνω άκρων (80%), δεσμιδώσεις (73,3%), τρόμος (46,7%), δυσαρθρία (46,7%), γυναικομαστία (40%), δυσφαγία (40%), κράμπες (33,3%) και διαταραχές αισθητικότητας (20%). Από τον παρακλινικό έλεγχο, στους 8 από τους 16 θετικούς ασθενείς, για τους οποίους ήταν διαθέσιμες οι ακριβείς τιμές της CPK, παρατηρήθηκε σε όλους υπερ-CPK-αιμία (φυσιολογικές τιμές: 60–174 IU/L). Η μέση τιμή της CPK ήταν 994 IU/L (min: 346, max: 2.000). Επί πλέον, 5 ασθενείς από τους 16 είχαν υπερχοληστεριναιμία και ένας σακχαρώδη διαβήτη. Στο ηλεκτρομυογράφημα των ασθενών της μελέτης υπήρχαν ενδείξεις χρόνιας νευρογενούς βλάβης με ή χωρίς στοιχεία ενεργότητας και μείωση του ύψους των αισθητικών προκλητών δυναμικών. Η μέση τιμή της τροποποιημένης κλίμακας Rankin των Ελλήνων ασθενών με νόσο Kennedy ήταν 2, με μέση διάρκεια νόσου 12,1 έτη (2: ήπιου βαθμού αναπηρία, αδυναμία εκτέλεσης προνοσηρών δραστηριοτήτων, δεν απαιτείται βοήθεια για παρακολούθηση προσωπικών θεμάτων).

Ο αριθμός των επαναλήψεων της τριπλέτας CAG στο παθολογικό αλληλίο των ασθενών Kennedy κυμάνθηκε μεταξύ 40–50 επαναλήψεων. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για ύπαρξη συσχέτισης της ηλικίας έναρξης της νόσου με

Πίνακας 1. Κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά των Ελλήνων ασθενών με τη νόσο του Kennedy.

	Θετικοί για νόσο Kennedy	K1	K7	K11	K21	K47	K56	K96	K177	K182	K216	K235	K239	K243	K246	K247	K254
Ηλικία έναρξης	39,6±9,9	43	53	60	39	42	33	40	45	43	20	36	37	28	30	35	50
Ηλικία	51,1±12,3	48	63	67	46	46	36	49	48	45	35	36	40	56	72	60	71
Διάρκεια νόσου	11,6±11,7	5	10	7	7	4	3	9	3	2	15	1	3	28	42	25	21
CAG	46,7±2,6	50	48	47	48	47	50	47	44	46	47	49	44	47	40	46	40
Κληρονομικό ιστορικό	60,0%	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
Τρόμος	46,7%	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+
Κράμπες	33,3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+
Δεσμιδώσεις	73,3%		+		+					+	+	+			+	+	+
Αδυναμία κάτω άκρων	93,3%	+	+	+	+	+	+	+		+	-	+	+	+	+	+	+
Αδυναμία άνω άκρων	80,0%	+	-	+	+	+	+	-		+	+	-	+	+	+	+	+
Δυσαρθρία	46,7%	-	-	+	-	-	-	+		-	-	+	+	-	+	+	+
Δυσφαγία	40,0%	-	-	-	+	-	-	+		-	-	-	+	+		+	-
Διαταραχές αισθητικότητας	20,0%	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	+	+	+
Γυναικομαστία	40,0%	+	-	-	-	+	-	-		-	-	-	+	+	+	+	-
↑ CPK	100%	+	+	+							+	+			+	+	+
Modified Rankin Scale*		2	2	3	2	2	2	2		2	1	2	2	2	2	2	2

* Τροποποιημένη κλίμακα Rankin: 0: Απουσία συμπτωμάτων, 1: Απουσία αναπηρίας παρά την ύπαρξη συμπτωμάτων, ικανότητα εκτέλεσης όλων των συνηθισμένων δραστηριοτήτων, 2: Ήπιου βαθμού αναπηρία, αδυναμία εκτέλεσης όλων των προηγούμενων δραστηριοτήτων, δεν απαιτείται βοήθεια για παρακολούθηση προσωπικών θεμάτων, 3: Μέτριου βαθμού αναπηρία, απαιτείται σχετική βοήθεια αλλά διατηρείται η ικανότητα για βάδιση, 4: Μετρίως σοβαρή αναπηρία, αδυναμία βάδισης και προσωπικής φροντίδας χωρίς βοήθεια, 5: Βαριά αναπηρία, καθήλωση στο κρεβάτι, ακράτεια, απαιτείται συνεχής νοσηλευτική φροντίδα

τον αριθμό επαναλήψεων των τριπλέτων CAG με εφαρμογή της Pearson δοκιμασίας, από την οποία δεν προέκυψε στατιστικά σημαντικό εύρημα (p=0,486).

Η γεωγραφική κατανομή των θετικών ασθενών φαίνεται στην εικόνα 1. Καταγωγή από τα νησιά Αιγαίου είχαν 8 από τους 16 ασθενείς και, συγκεκριμένα, οι 6 προέρχονταν από τα Καρδάμυλα της Χίου. Χρησιμοποιώντας τα στοιχεία της απογραφής του ελληνικού πληθυσμού 2001 και με τη χρήση του Fisher’s exact προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά (p<0,001) για την καταγωγή των ασθενών από το νησί της Χίου, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό.

Φορείς μεταλλαγής νόσου Kennedy

Σχετικά με τις γυναίκες-φορείς της μεταλλαγής, στοιχεία υπήρχαν για τις 6 από τις 10. Από αυτές, οι 2 εμφάνισαν επώδυνες μυϊκές συσπάσεις και οι υπόλοιπες ήταν ασυμπτωματικές. Τα δεδομένα αυτά αφορούν στη στιγμή της καταγραφής, αφού δεν υπήρξε μετέπειτα επανέλεγχος και παρακολούθηση των φορέων.

Ο αριθμός των επαναλήψεων της τριπλέτας CAG στο παθολογικό αλληλίο των φορέων κυμάνθηκε μεταξύ 40–50 επαναλήψεων, όπως και στους θετικούς για νόσο Kennedy ασθενείς.

Όσον αφορά στην καταγωγή των φορέων, 6 από τις 10 γυναίκες-φορείς κατάγονταν από τα νησιά του Αιγαίου και, ειδικότερα, οι 5 από αυτές προέρχονταν από τη Χίο. Οι φορείς ήταν συγγενείς των θετικών ασθενών για τη νόσο Kennedy.

Ασθενείς αρνητικοί για νόσο Kennedy

Οι αρνητικοί για τη νόσο Kennedy ασθενείς διαχωρίστηκαν στις εξής ομάδες: Νόσοι κατώτερου κινητικού νευρώνα, ALS, μυοπάθειες, αισθητικοκινητικές νευροπάθειες, πρωτοπαθής πλάγια σκλήρυνση (PLS) και άλλα νοσήματα.

Η ομάδα «νόσοι του κατώτερου κινητικού νευρώνα» (n=58) διαχωρίστηκε περαιτέρω στις κάτωθι πέντε υποομάδες: Προϊούσα μυϊκή ατροφία (n=29), νωτιαία μυϊκή



Εικόνα 1. Γεωγραφική κατανομή των περιοχών καταγωγής των ασθενών με νόσο Kennedy. Σημειώνεται με μαύρο χρώμα η Χίος, περιοχή με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό.

ατροφία (n=11), προοδευτική προμηκική παράλυση (n=9), περιφερική κληρονομική κινητική νευροπάθεια (n=8) και μεταπολιομυελιτιδικό σύνδρομο (n=1). Κατόπιν, συγκρίθηκε η ομάδα των θετικών ασθενών για νόσο Kennedy με την υποομάδα «νόσοι του κατώτερου κινητικού νευρώνα» για να διακριθεί αν υπάρχουν κλινικά χαρακτηριστικά που να τις διαχωρίζουν επαρκώς, δεδομένου ότι και οι ασθενείς με νόσο Kennedy εμφανίζουν προσβολή του κατώτερου κινητικού νευρώνα χωρίς συμμετοχή του ανώτερου κινητικού νευρώνα.

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού (p=0,000) και στη συχνότητα εμφάνισης τρόμου (p=0,001). Οριακή στατιστική σημαντικότητα εμφάνισαν και η προμηκική αδυναμία (p=0,053) και η παραπάρεση (p=0,050), με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα των ασθενών με νόσο Kennedy. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται εκτενώς τα αποτελέσματα της εν λόγω σύγκρισης. Το συχνότερο πρωτοεμφανιζόμενο σύμπτωμα στην ομάδα «νόσοι του κατώτερου κινητικού νευρώνα» ήταν, όπως και στην ομάδα των Kennedy-θετικών, η μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων (45,5%). Άλλα συμπτώματα έναρξης της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς περιλάμβαναν: Μυϊκή αδυναμία άνω άκρων (29,1%), προμηκική αδυναμία (14,5%), επώδυνες μυϊκές συσπάσεις (5,5%), δεσμιδώσεις (3,6%). Μόνο ένας ασθενής εμφάνισε τρόμο ως εναρκτήριο σύμπτωμα (1,8%). Το "hit rate" της μεταλλαγής (mutation hit rate) σε αυτή την υποομάδα των ασθενών ήταν 21,6%.

Πίνακας 2. Σύγκριση ασθενών με τη νόσο Kennedy με υποομάδα ασθενών με νόσο «κατώτερου κινητικού νευρώνα».

	Θετικοί για νόσο Kennedy (n=16)	Ομάδα κατώτερου κινητικού νευρώνα (n=58)	Τιμή p
Ηλικία*	51,1±12,3 (35–72)	50,2±17,1 (17–82)	0,613
Ηλικία έναρξης*	39,6±9,9 (20–60)	45,0±21,1 (5–82)	0,283
Οικογενειακό ιστορικό	10	6	0,000
Τρόμος	7	3	0,001
Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις	5	9	0,277
Μυϊκή αδυναμία άνω άκρων	12	35	0,352
Μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων	14	35	0,050
Προμηκική αδυναμία	9	15	0,053

* Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος±σταθερή απόκλιση (εύρος τιμών)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη παρείχε για πρώτη φορά στοιχεία για το κλινικό και το μοριακό φάσμα της προμηκονωτιαίας μυϊκής ατροφίας (νόσος Kennedy) στην ελληνική επικράτεια. Η νόσος φάνηκε ότι είναι ιδιαίτερα σπάνια στον ελλαδικό χώρο. Ως προς τα κύρια χαρακτηριστικά της, τα δεδομένα που προέκυψαν δεν διαφέρουν σημαντικά από τα αντίστοιχα άλλων πληθυσμών που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η προμηκονωτιαία μυϊκή ατροφία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1966–1968 σε άρρενα ασθενή, ηλικίας 57 ετών, με έναρξη μυϊκής αδυναμίας 20 έτη νωρίτερα.¹ Ακολούθως, δημοσιεύτηκε σειρά 11 ασθενών από δύο οικογένειες. Ενδέχεται η νόσος να είχε περιγραφεί ακόμη νωρίτερα από Ιάπωνες νευρολόγους.⁸ Αποτελεί σημαντικό δεδομένο ιστορικά ότι περίπου ταυτόχρονα με την αρχική δημοσίευση η νόσος περιγράφηκε και από Έλληνες νευρολόγους στο «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο.^{2,9} Δύο δεκαετίες αργότερα, το 1991, ανακαλύφθηκε η επέκταση της τριπλής CAG αλληλουχίας στο γονίδιο AR, που ευθύνεται για τη νόσο.² Έως σήμερα έχουν διεξαχθεί διεθνώς πέντε μεγάλες μελέτες για τη νόσο Kennedy (>30 ασθενείς).^{10–14}

Όλοι οι Έλληνες ασθενείς με νόσο Kennedy είχαν τον κλασικό περιγραφόμενο φαινότυπο, με τη μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων να αποτελεί το προεξάρχον σύμπτωμα. Στην πλειοψηφία των θετικών ασθενών της μελέτης αναφέρθηκε ως εναρκτήριο σύμπτωμα η μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων. Η πάρεση εξελίσσεται συνήθως με την ακόλουθη σειρά: Αρχικά, προσβάλλονται τα κάτω άκρα, ακολουθεί η

συμμετοχή των άνω άκρων, η προμηκική αδυναμία, ενώ τελευταίοι συμμετέχουν και οι μύες του προσώπου. Ο τρόμος (13,3%) και οι επώδυνες μυϊκές συσπάσεις (6,7%) εμφανίστηκαν ως πρώτο σύμπτωμα σε μικρό μόνο ποσοστό. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντιπαράθεση με κάποιες από τις υπάρχουσες μελέτες, όπου τρόμος και επώδυνες μυϊκές συσπάσεις αναφέρονται ως τα δύο πιο συχνά εναρκτήρια συμπτώματα και ακολουθεί η μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων.^{11,15} Ωστόσο, τα συγκεκριμένα συμπτώματα συχνά διαφεύγουν της προσοχής του ασθενούς και δεν αναφέρονται αυθόρμητα, με αποτέλεσμα την πιθανή υποεκτίμηση της πραγματικής τους συχνότητας ως εναρκτήριου συμπτώματος.¹¹ Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τον χαμηλό αριθμό πασχόντων στην παρούσα σειρά ενδεχομένως να ερμηνεύει την παρατηρηθείσα διαφοροποίηση.

Είναι ευρέως γνωστό ότι ο αριθμός των επαναλήψεων της τριπλέτας CAG σχετίζεται άμεσα με την ηλικία έναρξης της νόσου Kennedy.¹⁶ Η εν λόγω συσχέτιση υπάρχει και σε άλλα γενετικά νοσήματα επαναλήψεων τριπλέτας CAG, όπως για παράδειγμα στη νόσο Huntington. Πιο συγκεκριμένα, μεγάλος αριθμός επαναλήψεων τριπλέτας CAG συνεπάγεται έναρξη της νόσου σε μικρότερη ηλικία. Ωστόσο, αυτό δεν επαληθεύτηκε στους Έλληνες ασθενείς με νόσο Kennedy, όπως προκύπτει και από τον πίνακα 1. Και η συγκεκριμένη διαφοροποίηση από τη διεθνή βιβλιογραφία θα πρέπει να αποδοθεί στον σχετικά χαμηλό αριθμό πασχόντων στην παρούσα σειρά. Επί πλέον, το περιορισμένο εύρος παθολογικών τριπλέτων CAG (40–50) στην παρούσα σειρά μπορεί να περιορίζει τη στατιστική ισχύ του δείγματος. Τέλος, όπως σημειώθηκε παραπάνω, ορισμένα πρώιμα συμπτώματα ενδέχεται να διαφεύγουν της προσοχής του ασθενούς, με αποτέλεσμα να ορίζεται λανθασμένα και η ηλικία έναρξης της νόσου.¹⁷ Τοποθετείται δηλαδή η ηλικία έναρξης της νόσου όταν πλέον έχουν εμφανιστεί περισσότερες από μία κλινικές εκδηλώσεις, ενώ μπορεί να έχουν προηγηθεί αρκετά χρόνια από το πρώτο σύμπτωμα, το οποίο αγνοήθηκε.

Ενδιαφέρουσα παρατήρηση αποτελεί το γεγονός ότι 8 από τους 16 θετικούς ασθενείς για τη νόσο του Kennedy, καθώς και 6 από τις 10 γυναίκες-φορείς, είχαν καταγωγή από τα νησιά του Αιγαίου. Πιο συγκεκριμένα, οι 6 από τους εν λόγω 16 και οι 3 από τις γυναίκες-φορείς κατάγονταν από τα Καρδάμυλα της Χίου. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την ύπαρξη μιας περιοχής με ιδιαίτερα υψηλό επιπολασμό (cluster). Αξίζει να σημειωθεί ότι παλαιότερα (1975) είχαν περιγραφεί 7 περιπτώσεις ασθενών με νόσο Kennedy με καταγωγή όλων από νησιά του βορείου Αιγαίου πλησίον των μικρασιατικών παραλίων (Χίος, Σάμος, Εγγλεζονήσι).² Επί πλέον, λίγα έτη αργότερα, αναφέρθηκε στην ελληνική βιβλιογραφία και μια οικογένεια από το νησί της Χίου με

δύο προσβεβλημένα αδέρφια.¹⁷ Σημειώνεται ότι τα νησιά του Αιγαίου έχουν αναδειχθεί ως περιοχή υψηλού επιπολασμού και σε άλλα κληρονομικά νοσήματα του νευρικού συστήματος.¹⁸ Ενδεχομένως, αυτό αποδίδεται στη γενετική απομόνωση ορισμένων νησιωτικών πληθυσμών που ευνοεί την ανάπτυξη τέτοιων κληρονομικών νοσημάτων, καθώς και στο φαινόμενο του ιδρυτή (founder effect).

Σχετικά με τον τρόπο μεταβίβασης της νόσου, η προμηκονωτιαία μυϊκή ατροφία εμφανίζεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ως κληρονομική μορφή και σπάνια ως σποραδική με *de novo* μεταλλαγή.⁵ Κληρονομικό ιστορικό, ωστόσο, αναφέρεται σε 10 από τους 16 θετικούς ασθενείς της μελέτης. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στη μεταβίβαση του παθολογικού γονιδίου από ασυμπτωματικές μητέρες-φορείς, είτε στη συχνά λανθασμένη διάγνωση της νόσου, όπως για παράδειγμα μυοπάθεια ή ALS σε προγόνους των ασθενών.

Η νόσος του Kennedy μπορεί να διαγνωστεί λανθασμένα ως ALS.¹⁹ Αν και τα κύρια σημεία που διαχωρίζουν τις δύο αυτές νόσους είναι η βραδεία προοδευτική εξέλιξη της νόσου Kennedy και η απουσία σημείων από τον ανώτερο κινητικό νευρώνα, συχνά, ειδικά κατά τα πρώιμα στάδια, οι δύο αυτές παθήσεις συγχέονται. Σύμφωνα με αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία, το 2% των διαγνωσμένων ασθενών με ALS πάσχουν στην πραγματικότητα από προμηκονωτιαία μυϊκή ατροφία.¹⁹ Έχει ιδιαίτερη σημασία προγνωστικά η σωστή διάγνωση για τους ασθενείς, επειδή δεν μειώνεται σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης, σε αντίθεση με την ALS, η οποία συνήθως εμφανίζει ταχέως εξελισσόμενη πορεία.

Η διαφορική διάγνωση της νόσου δυσχεραίνεται επίσης σε περιπτώσεις νοσημάτων περιφερικού κινητικού νευρώνα, όπως η προϊούσα μυϊκή ατροφία, η νωτιαία μυϊκή ατροφία και η περιφερική κληρονομική κινητική νευροπάθεια. Τα συγκεκριμένα νοσήματα εμφανίζουν προσβολή μόνο του κατώτερου κινητικού νευρώνα, όπως και η νόσος Kennedy. Συνολικά, 74 ασθενείς με ενδείξεις νοσήματος κατώτερου κινητικού νευρώνα παραπέμφθηκαν για μοριακό έλεγχο της νόσου Kennedy στη Μονάδα Νευρογενετικής στο διάστημα 2001–2016. Από αυτούς, οι 16 ήταν θετικοί για νόσο του Kennedy (22%). Πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων –ασθενείς με νόσο Kennedy και ασθενείς νοσημάτων περιφερικού νευρώνα– για την ανάδειξη τυχόν κλινικών χαρακτηριστικών που να τις διαφοροποιούν (πίν. 2). Ωστόσο, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά, με εξαίρεση την ύπαρξη κληρονομικού ιστορικού, όπως ήταν αναμενόμενο, και την παρουσία τρόμου. Σημειώνεται όμως ότι και η παρουσία προμηκικής αδυναμίας ή παράπρεσης ήταν συχνότερη σε ασθενείς με νόσο Kennedy,

μολονότι η στατιστική σημαντικότητα ήταν οριακή, γεγονός που ενδεχομένως να διαφοροποιείτο αν το δείγμα των ασθενών ήταν επαρκέστερο.

Δεδομένου του αναφερόμενου επιπολασμού της νόσου (1,6/100.000) στο Reggio της Ιταλίας, αν θεωρηθεί αντιπροσωπευτικός και για άλλους πληθυσμούς, και του γεγονότος ότι η Μονάδα Νευρογενετικής του «Αιγινήτειου» Νοσοκομείου αποτελεί κέντρο αναφοράς για τη νόσο του Kennedy, θα ήταν αναμενόμενη η ύπαρξη περισσότερων ασθενών θετικών για τη νόσο σε χρονικό διάστημα 16 ετών. Παρατίθεται ως μέτρο σύγκρισης ο επιπολασμός της αταξίας Friedreich (1–2/100.000)¹⁸ και της νόσου Huntington (4–6/100.000)²⁰ στον ελληνικό πληθυσμό, κληρονομικά νοσήματα με θεωρητικά ανάλογες συχνότητες, για τα οποία παρέχεται μοριακός διαγνωστικός έλεγχος από τη Μονάδα Νευρογενετικής. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός ασθενών που παρατίθεται στις περισσότερες διεθνείς μελέτες αναδεικνύει την ιδιαίτερη σπανιότητα του νοσήματος. Χαρακτηριστικά, στη μελέτη που διεξήχθη στο κέντρο αναφοράς για τη νόσο Kennedy του Ηνωμένου Βασιλείου καταγράφηκαν μόλις 61 ασθενείς σε διάστημα 8 ετών (2005–2013), συχνότητα που συνάδει με την ελληνική, δεδομένου ότι ο πληθυσμός της Αγγλίας είναι εξαπλάσιος του ελληνικού.¹⁴ Ενδέχεται λοιπόν

η εξαίρεση να είναι η υψηλή συχνότητα στο Reggio (founder effect) και όχι η χαμηλή συχνότητα που διαπιστώθηκε στην παρούσα μελέτη.

Συμπερασματικά, η νόσος Kennedy είναι σπάνια στον ελληνικό πληθυσμό. Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης ενδεχομένως δεν επαρκούν για την ασφαλή εξαγωγή επιδημιολογικών συμπερασμάτων και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η νόσος να υποδιαγιγνώσκεται. Εν τούτοις, τονίζεται η εντοπισμένη εστία υψηλής συχνότητας (cluster) στο νησί της Χίου.

Αν και η θεραπεία μέχρι σήμερα είναι μόνο συμπτωματική, η νόσος Kennedy έχει την καλύτερη πρόγνωση μεταξύ των νόσων του κινητικού νευρώνα. Συνεπώς, έχει ιδιαίτερη σημασία για τους κλινικούς ιατρούς να διατηρούν την υποψία του νοσήματος. Ιδιαίτερα, άνδρας μέσης ηλικίας με μυϊκή αδυναμία χωρίς σημεία από τον ανώτερο κινητικό νευρώνα θα πρέπει να παραπέμπεται για μοριακό γενετικό έλεγχο (mutation hit rate >20%). Σε περίπτωση θετικού μοριακού ελέγχου για νόσο Kennedy θα ακολουθεί και η κατάλληλη γενετική συμβουλή. Με αυτόν τον τρόπο, η έγκαιρη διάγνωση της νόσου θα οδηγήσει και σε έγκαιρο προγεννητικό έλεγχο, καθώς και σε διακοπή της μεταβίβασης του παθολογικού γονιδίου στις επόμενες γενιές.

ABSTRACT

Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) in the Greek population

M. BREZA, G. KOUTSIS, A. KLADI, G. KARADIMA, M. PANAS

Neurogenetics Unit, First Department of Neurology, "Eginition" Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(3):383–389

OBJECTIVE Spinobulbar muscular atrophy, also known as Kennedy's disease, is a rare, X-linked, hereditary lower motor neuron disease, characterized by progressive muscular weakness. To date no comprehensive data have been published on the disease in Greece. The objective of this study was to investigate the frequency, geographical distribution and characteristics of Kennedy's disease in the Greek population. **METHOD** The study included 234 subjects (213 males with suspected Kennedy's disease and 21 female suspected carriers) referred to the Neurogenetics Unit of the "Eginition" Hospital, University of Athens, over a period of 16 years. All the patients were assessed clinically and the CAG-repeat number was estimated in the androgen receptor (*AR*) gene, using peripheral blood DNA. **RESULTS** From 2001 to 2016, a total of 16 male patients were found positive for Kennedy's disease and 10 women were shown to be mutation carriers. The limited number of Greek patients with Kennedy's disease reflects the low prevalence of the disorder in the Greek population. A higher prevalence was noted in the Aegean island of Chios (cluster). The genotypic and phenotypic spectrum of Kennedy's disease was not significantly different from that documented in other populations. **CONCLUSIONS** The frequency of Kennedy's disease in Greece is very low, although the possibility of underdiagnosis cannot be excluded. Despite its rarity, clinicians must maintain a high index of suspicion for Kennedy's disease to allow prompt molecular and prenatal genetic testing.

Key words: Kennedy's disease, Spinobulbar muscular atrophy, X-linked disease

Βιβλιογραφία

1. 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
2. STEFANIS C, PAPANETROPOULOS T, SCARPALEZOS S, LYGIDAKIS G, PANAYIOTOPOULOS CP. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A separate type of motor neuron disease? *J Neurol Sci* 1975, 24:493–503
3. GUIDETTI D, SABADINI R, FERLINI A, TORRENTE I. Epidemiological survey of X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease, in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol* 2001, 17:587–591
4. LA SPADA AR, WILSON EM, LUBAHN DB, HARDING AE, FISHBECK KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991, 352:77–79
5. FINSTERER J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci* 2010, 298:1–10
6. KOUTSIS G, KLADI A, BREZA M, KARADIMA G, PANAS M. Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease): A rare diagnosis in the Greek population. *J Neurol Sci* 2015, 359:450–451
7. VAN SWIETEN JC, KOUDSTAAL PJ, VISSER MC, SCHOUTEN HJ, VAN GIJN J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988, 19:604–607
8. TAKIKAWA K. A pedigree with progressive bulbar paralysis appearing in sex-linked recessive inheritance. *Jpn J Genet* 1953, 28:116–125
9. STEFANIS C, PAPANETROPOULOS T, SCARPALEZOS S. A peculiar form of X-linked hereditary degenerative motor neuron disease. *Hellen Assoc Neurol Psychiatry* 1968, 26
10. SPERFELD AD, KARITZKY J, BRUMMER D, SCHREIBER H, HAUSSLER J, LUDOLPH AC ET AL. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol* 2002, 59:1921–1926
11. ATSUTA N, WATANABE H, ITO M, BANNO H, SUZUKI K, KATSUNO M ET AL. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): A study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006, 129:1446–1455
12. SUZUKI K, KATSUNO M, BANNO H, TAKEUCHI Y, ATSUTA N, ITO M ET AL. CAG repeat size correlates to electrophysiological motor and sensory phenotypes in SBMA. *Brain* 2008, 131:229–239
13. RHODES LE, FREEMAN BK, AUH S, KOKKINIS AD, LA PEAN A, CHEN C ET AL. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009, 132:3242–3251
14. FRATTA P, NIRMALANANTHAN N, MASSET L, SKORUPINSKA I, COLLINS T, CORTESE A ET AL. Correlation of clinical and molecular features in spinal bulbar muscular atrophy. *Neurology* 2014, 82:2077–2084
15. FINSTERER J, SORARU G. Onset manifestations of spinal and bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *J Mol Neurosci* 2016, 58:321–329
16. IGARASHI S, TANNO Y, ONODERA O, YAMAZAKI M, SATO S, ISHIKAWA A ET AL. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 1992, 42:2300–2302
17. PAPANETROPOULOS T, PANAYIOTOPOULOS CP. X-linked spinal and bulbar muscular atrophy of late onset (Kennedy-Stefanis disease?). *Eur Neurol* 1981, 20:485–488
18. KOUTSIS G, KLADI A, KARADIMA G, HOULDEN H, WOOD NW, CHRISTODOULOU K ET AL. Friedreich's ataxia and other hereditary ataxias in Greece: An 18-year perspective. *J Neurol Sci* 2014, 336:87–92
19. PARBOOSINGH JS, FIGLEWICZ DA, KRIZUS A, MEININGER V, AZAD NA, NEWMAN DS ET AL. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: The importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology* 1997, 49:568–572
20. PANAS M, KARADIMA G, VASSOS E, KALFAKIS N, KLADI A, CHRISTODOULOU K ET AL. Huntington's disease in Greece: The experience of 14 years. *Clin Genet* 2011, 80:586–590

Corresponding author:

M. Breza, Neurogenetics Unit, First Department of Neurology, "Eginition" General Hospital, 72–74 Vasilissis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece
 e-mail: marianthibr@med.uoa.gr