
Op onduidelijke wijze in een rolstoel beland De ziekte van Kennedy, een erfelijke neurodegeneratieve aandoening gediagnosticeerd bij een octogenerian

Auteurs: L. M. Verkleij, A. L. M. van de Ven, M. Wohlgemuth, F. A. Kruyt

Samenvatting

In deze klinische les beschrijven wij een patiënt bij wie op oudere leeftijd een zeldzame erfelijke neurologische ziekte, namelijk de ziekte van Kennedy of wel spinobulbaire musculaire atrofie (SBMA), werd vastgesteld. Naast de casus worden ook de genetische basis en ontwikkelingen op het gebied van therapie van deze ziekte besproken.

Kernwoorden: erfelijke aandoeningen, SBMA, ziekte van Kennedy

Keywords: Elderly, genetic disease, Kennedy's disease, SBMA

Inleiding

De ziekte van Kennedy, ook wel spinobulbaire musculaire atrofie (SBMA) genoemd, is zeldzaam. Ruim honderd jaar geleden is deze aandoening voor het eerst beschreven door Kawahara uit Japan.¹ Hij beschreef in 1897 de klinische en erfelijke kenmerken van twee Japanse broers met een progressieve bulbaire verlamming. SBMA is vernoemd naar William R. Kennedy, wiens studie de kenmerken van de ziekte heeft beschreven.²

Hieronder beschrijven we de ziektegeschiedenis van een tachtig-plusser met de ziekte van Kennedy en gaan we in op de erfelijkheid en de ontwikkelingen op het gebied van therapie van deze ziekte.

Ziektegeschiedenis

Een 80-jarige man werd in september 2008 naar de polikliniek geriatrie verwezen in verband met diarree. Ook had hij depressieve klachten. Hij arriveerde in een rolstoel en was poliklinisch niet belastbaar voor verder onderzoek als gevolg van adipositas en immobiliteit. Aansluitend werd hij opgenomen.

Anamnese en heteroanamnese: Sinds drie maanden heeft patiënt een veranderd defaecatiepatroon. De mobiliteit is geleidelijk achteruitgegaan. Sinds vier jaar zit hij in een rolstoel en is hij ADL-afhankelijk, maar hij noch familieleden weten waarom. De familie beschrijft ook gedragsveranderingen die sinds een jaar bestaan. Hij heeft geen initiatief meer en is de laatste tijd verward.

Medicatie: loperamide 6 x 2 mg, paroxetine 2 x 20 mg, hydrochloorthiazide 1 x 25 mg, captopril 2 x 25 mg.

Familieanamnese: Beide ouders van patiënt zijn voor het zestigste levensjaar overleden aan de gevolgen van kanker, naar zeggen hadden zij geen problemen met de spraak of mobiliteit. Onze patiënt is de oudste in een gezin met negen kinderen. Hij heeft twee zonen en een dochter. Zijn oudste broer heeft vergelijkbare klachten en symptomen. Deze broer heeft twee dochters zonder klachten. Er is geen betrouwbare informatie over hun kinderen. Een broer is rond zijn zestigste levensjaar overleden, waarschijnlijk aan de gevolgen van een aspiratiepneumonie. Deze broer was rolstoelafhankelijk en had vergelijkbare symptomen, maar er is nooit een diagnose gesteld. De jongste broer van patiënt is naar zeggen gezond. Er is geen informatie over de kinderen van de vier nog in leven zijnde zussen van de patiënt. Een zus is op kinderleeftijd overleden.

Sociale anamnese: patiënt is sinds mei 2008 weduwnaar, hij heeft drie kinderen en woont in een zorgcentrum.

Lichamelijk onderzoek:

Adipeuze, grof gebouwde man.

Pols 76/min, RR 160/105 mmHg, CVD niet verhoogd. Gewicht: 102,2 kg. Bleke sclerae.

Thorax: gynaecomastie. Cor en pulmones geen bijzonderheden.

Abdomen: geen bijzonderheden.

Rectaal toucher: lage sfincterspanning, lege ampul, het onderzoek is pijnlijk. Prostaat niet goed te beoordelen.

Bewegingsapparaat: wervelkolom geen bijzonderheden. Linker heup wat verminderd beweeglijk. Patiënt draagt steunkousen.

Neurologisch onderzoek: nasale dysartrische spraak die bulbair imponeerde. Afwezige pseudobulbaire reflexen. Aan de hersenzenuwen: lichte faciale zwakte met opvallende fasciculaties in de faciale musculatuur. Atrofie en spierzwakte van de tong met fasciculaties. Motoriek: globale atrofie en zwakte van met name de proximale musculatuur MRC (Medical Research Council) graad 4/5. Beiderzijds een voetheffersparese MRC graad 3/5. Een duidelijke houdingstremor aan de armen. Sensibiliteit: verminderde tast in de onderbenen en een afwezige vibratiezin in de voeten. Coördinatie: niet afwijkend. Reflexen: aan de armen en benen afwezige peesreflexen en voetzoolreflexen beiderzijds in plantairflexie.

Psychische functies: helder bewustzijn. Oriëntatie in tijd is gestoord. De aandacht is goed te trekken en moeilijk te behouden. Patiënt is breedsprakerig, hij draait om de kern heen en is traag. Het gedrag is licht ontremd. De stemming oogt somber. Er worden geen waarnemingsstoornissen gemeld.

Laboratoriumonderzoek: BSE 22 mm/u, CRP 11 mg/l, Hb 8.0, mmol/l, MCV 82 fl, leucocyten 8.5x 10⁹/l, trombocyten 291x 10⁹/l, kreatinine 43 µmol/l, ureum 3.0 mmol/l, natrium 135 mmol/l, kalium 4.1 mmol/l, calcium 2.28 mmol/l. Leverenzymen, vitamines B1, B6, B12, foliumzuur, totaal eiwit en albumine allen normaal. Serumijzer 7 mmol/l, latente ijzerbinding 37 mmol/l, totale ijzerbinding 44 mmol/l, ijzerverzadiging 16%, ferritine 190 µg/l.

Microbiologie: Helicobacter pylori serologie positief. Faeceskwaken: negatief

ECG: sinusritme 64 slagen per minuut, linker hartasdeviatie, linkerventrikelhypertrofie.

Radiologie:

RX-thorax: klein infiltraat links retrocardiaal

CT-cerebrum: verwijd ventrikelsysteem, lichte verwijde sulci rond convexiteit, disproportionele atrofie in hippocampus regio links. Witte stof hypodensiteiten deels confluërend beiderzijds, passend bij uitgebreide vasculaire laesies.

CT-abdomen: aneurysmatische verwijding van de aorta op de thoraco-abdominale overgang tot een diameter van 5.3 cm.

Echo cor: goede linker ventrikelfunctie, geen kleplijden, thoracaal aneurysma van 5.9 cm. *Elektromyogram:* bevindingen passend bij een ernstige sensorimotorische axonale neuropathie. Naald-EMG: geen spontane spiervezelactiviteit.

Cognitieve screening: Mini Mental State Examination: 23/30, Klokttest: gestoord.

Bespreking

Patiënt werd opgenomen in verband met een wisselend ontlastingspatroon en cognitieve achteruitgang. De eerste nacht van opname maakte patiënt een myocardinfarct door wat conservatief behandeld werd. De geplande coloscopie werd geannuleerd, in plaats daarvan werd een CT-abdomen verricht. Deze liet behoudens een thoraco-abdominaal aneurysma geen afwijkingen zien. Helicobacter pylori serologie bleek positief, waarvoor gestart werd met een eradicatiekuur. Paroxetine en loperamide werden afgebouwd en gestopt.

Er werden forse cognitieve stoornissen geobserveerd met wisselend joviaal ontremd gedrag. Op basis van neuroradiologisch onderzoek en screenende geheugentesten werd een dementiesyndroom gediagnosticeerd. De aard is niet goed te

differentiëren, met mogelijk frontale kenmerken, de ernst is licht.

De neuroloog werd in consult gevraagd in verband met de forse spieratrofie en fasciculaties. De kliniek was passend bij de ziekte van Kennedy en aanvullend werd een EMG verricht. De ziekte van Kennedy werd later bevestigd door DNA-onderzoek.

Gedurende opname heeft patiënt nog wisselend diarree gehouden, maar dit nam aanzienlijk af in ernst. Patiënt zag af van verdere diagnostiek waardoor klachten niet verklaard zijn. Hij werd ontslagen terug naar het verzorgingstehuis.

Klinische presentatie

SBMA is een langzaam progressieve aandoening van de lagere motorneuronen. De belangrijkste symptomen zijn langzaam progressieve spierzwakte, atrofie en fasciculaties in bulbaire- faciale- en extremitetsspieren.^{2,3} De prevalentie van deze aandoening wordt geschat op 1-2 per 100.000.⁴

Het is een X-gebonden erfelijke aandoening, waarbij alleen mannen zijn aangedaan. Zowel heterozygote als homozygote vrouwelijke dragers zijn bijna altijd asymptomatisch.

De ziekte presenteert zich gemiddeld op een leeftijd van 30 tot 60 jaar, maar vaak zijn er voorafgaand aspecifieke symptomen zoals spierkrampen en tremoren. De spierzwakte en atrofie in de extremiteiten kunnen zich zowel proximaal als gegeneraliseerd presenteren. Soms wordt tevens een milde sensorische stoornis waargenomen, welke meestal slechts bestaat uit een licht verminderde vibratiezin distaal aan de benen. Cerebellaire symptomen, stoornissen in de autonome functies of cognitieve stoornissen komen niet voor.⁵ Tenslotte hebben SBMA patiënten tekenen van androgeenongevoeligheid, zich uitend in gynaecomastie, testiculaire atrofie en (sub)infertiliteit.

De progressie van SBMA is over het algemeen traag, maar een belangrijk gedeelte van de patiënten zal uiteindelijk op een leeftijd tussen de vijftig en zestig jaar afhankelijk worden van een wandelstok of rolstoel. Daarnaast komen levensbedreigende luchtweginfecties regelmatig voor wanneer de ziekte in een vergevorderd stadium is. Verschillende patiënten overlijden daarmee vroegtijdig aan een aspiratiepneumonie. Geschat wordt dat SBMA- patiënten hierdoor tien tot vijftien jaar korter leven.⁵ SBMA kan met name in de beginfase amyotrofische lateraal sclerose (ALS) imiteren, maar verloopt dus aanzienlijk trager.

Bij aanvullend onderzoek worden een verhoogd serum kreatininekinase, een verhoogd testosterongehalte en regelmatig worden ook hyperlipidemie, leverdysfunctie en glucose-intolerantie vastgesteld. Tevens worden EMG- afwijkingen gevonden.⁶

Etiologie en pathofysiologie

In 1991 is ontdekt dat SBMA wordt veroorzaakt door een CAG-repeat expansie in het eerste exon van het androgeenreceptorgen. Dit codeert voor een polyglutamineketen en is gelokaliseerd op het X-chromosoom.⁸

Dit CAG-repeat varieert in niet aangedane personen van 9 tot 36 trinucleotiden, maar bij SBMA varieert de grootte van 38 tot 62. Ook de ziekte van Huntington en verschillende vormen van spinocerebellaire ataxie zijn het gevolg van een polyglutamideketen expansie.⁹ Uit genetische analyse bleek dat hoe groter de CAG-repeat is, hoe eerder patiënten zijn aangedaan. De mate van ziekteprogressie is verder onafhankelijk van de CAG-repeat lengte.⁵

De androgeenreceptor (AR) is door binding met testosteron essentieel voor de ontwikkeling, de groei en het behoud van de mannelijke voortplantingsorganen en andere kenmerken. De receptor bevindt zich echter niet alleen in de voortplantingsorganen, maar ook in spierweefsel, huid, nieren en in het zenuwstelsel. De expansie in het CAG-repeat bij SBMA in het AR-gen heeft een verminderde receptorfunctie tot gevolg wat waarschijnlijk bijdraagt aan de androgeenongevoeligheidskenmerken van deze aandoening. Echter wordt de belangrijkste etiologische factor van SBMA toegeschreven aan de toxische effecten van de nucleaire accumulatie van het pathogeen AR waardoor neurodegeneratie ontstaat.⁶

Pathologie

De fundamentele histopathologische bevinding bij patiënten is het verlies aan lagere motorneuronen in de voorhoorn van het

ruggenmerg en in motorische hersenstamkernen, met uitzondering van de derde, vierde en zesde hersenzenuwkernen. Daarnaast is het aantal zenuwvezels verminderd in de ventrale wortel. Bij spierbiopten worden meer neurogene dan myogene afwijkingen gevonden.^{3,10} Tenslotte wordt er een diffuse accumulatie gezien van pathogeen AR in de kernen van neuronen leidend tot neuronale disfunctie en uiteindelijk tot celdood.⁶ Nucleaire accumulatie vindt overigens ook in kernen buiten het zenuwstelsel plaats. Het wordt gesuggereerd dat een scrotaal huidbiopt in de toekomst mogelijk een goede biomarker zou kunnen zijn voor SBMA aangezien daarin de accumulatie van pathogeen AR evenredig gecorreleerd is met de lengte van het CAG-repeat en omgekeerd evenredig met het motorisch functioneren.⁶

Therapeutische inzichten

In het afgelopen decennium zijn nieuwe inzichten gekomen in behandelingsstrategieën die vooralsnog gericht zijn op symptoombestrijding en progressie. Muismodellen die het humane en gemuteerde AR-gen tot expressie brengen, toonden de karakteristieke eigenschappen; de muizen waren kleiner en ondervonden progressieve spieratrofie, hadden een significant kortere levensduur en toonden slechtere fysieke prestaties ten opzichte van de niet-gemuteerde muizen.⁶

Katsuno et al toonden eveneens de testosteronbetrokkenheid aan in deze muizen.⁶ Na castratie van mannelijke muizen verminderde accumulatie van het pathogeen AR in de nucleus in het scrotaal huidbiopt significant en gaf daarmee samenhangend een verbetering van klachten. Zoals verwacht, werden bij vrouwelijke gemuteerde muizen dezelfde symptomen gezien na toediening van testosteron.

Toxische accumulatie van het pathogeen AR in de nucleus is ligand-afhankelijk waarvoor testosteron het substraat is.¹¹ Medicamenteus verlagen van het testosterongehalte door middel van Leuproreline, een Gonadoreline (GnRH) agonist, is succesvol gebleken in muismodellen.¹² Banno et al onderzocht het effect van leuproreline in een patiëntenpopulatie met SBMA.¹³ Deze fase 2 gerandomiseerde trial laat bij mensen een significante afname van de androgeenaccumulatie in de scrotale huid zien in vergelijking met de controlegroep. Een significante afname in functionele achteruitgang werd geconstateerd bij de patiënten die langdurig (144 weken) leuproreline gebruikten. Dit verschil was het meest uitgesproken bij de slikfunctie, wat van groot belang is in het voorkomen van complicaties zoals een aspiratiepneumonie.

Een tweede mogelijke therapie zijn de 'heat shock proteins' (HSP's). HSP's spelen een belangrijke rol bij het correct vouwen, stabiliseren en transporteren van eiwitten. Zo is HSP90 verantwoordelijk voor het adequaat vouwen van AR wat noodzakelijk is voor het transport in de nucleus na ligant-activatie.^{14,15} HSP90 bewerkstelligt dit met behulp van andere HSP's.¹⁶

HSP90-inhibitors, bijvoorbeeld 17-AAG(17-allylamino-17-demethoxygelanamyne), downreguleren de ATP-afhankelijke processen die zorgdragen voor het adequaat vormen en stabiliseren van AR. Dit resulteert in een verminderde bindingscapaciteit van AR met testosteron en induceert degeneratie van AR.^{17,18,19} Eveneens is ontdekt dat overexpressie van HSP70, samen met HSP40, ook vermindering van accumulatie veroorzaakt door de degeneratie van pathologisch AR te stimuleren.²⁰

Tenslotte wordt onderzocht of Geranylgeranylaceton (GGA) mogelijk een bijdrage kan leveren aan de behandeling. Het stimuleert de productie van HSP70 hetgeen op die manier weer kan leiden tot een afname van de neurodegeneratie in SBMA-muismodellen.²¹

In al deze trials zijn successen geboekt bij gemuteerde muizen op korte termijn. Aangezien SBMA een langzaam progressieve aandoening is, zijn trials met een langdurige follow-up noodzakelijk om het effect van een therapie te kunnen beoordelen. Het zeldzaam voorkomen van deze aandoening is een beperkende factor. Een oorzakelijke behandeling is vooralsnog niet mogelijk.

Conclusie

Deze casus illustreert het belang van een volledig geriatrisch onderzoek. Alhoewel patiënt met klachten van diarree verwezen werd, bleken er al jaren ernstige mobiliteitstoornissen, slikstoornissen en een ernstige dysartrie te bestaan van onbekende oorzaak. Bij deze tachtig-plusser werd de erfelijke aandoening spinobulbaire musculaire atrofie geconstateerd. Ook zijn broer bleek deze aandoening te hebben en zijn kinderen worden momenteel onderzocht op deze genetische aandoening.

Auteurs

L. M. Verkleij

Co-assistent

Afdeling geriatrie TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg

A. L. M. van de Ven

AGNIO Afdeling geriatrie TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg

M. Wohlgemuth

Neuroloog, TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg

F. A. Kruyt

Klinisch geriater

Afdeling geriatrie TweeStedenziekenhuis te Tilburg

E-mail: fkruyt@tsz.nl

Literatuurlijst

1. Kawahara H. A family of progressive bulbar palsy. *Aichi Med J* 1897; 16: 3–4 (in Japanese)
2. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology*. 1968;18:671-680.
3. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy. A clinicopathological study. *Brain*. 1989;112:209-32.
4. Fischbeck KH. Kennedy disease. *J Inherited Metab Dis* 1997; 20: 152–158
5. Atsuta N, Watanabe H, Ito M. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). A study of 223 Japanese patients. *Brain*. 2006;129:1446-55.
6. Katsuno M, Adachi H, Waza M. Pathogenesis, animal models and therapeutics in Spinal and Bulbar muscular atrophy (SBMA). *Exp neurol*. 2006;200(1):8-18.
7. Adachi H, Waza M, Katsuno M. Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33(2):135-51.
8. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991;352:77-79.
9. Gatchel JR, Zoghbi HY. Diseases of unstable repeat expansion: mechanism and principles. *Nat Rev Genet*. 2005;6:743-755.
10. Guidetti D, Vescovini E, Motti L. X-linked bulbar and spinal muscular atrophy, or Kennedy disease: clinical, neurophysiological, neuropathological, neuropsychological and molecular study of a large family. *J Neurol Sci*. 1996;135:140-8.
11. Takeyama K, Ito S, Yamamoto H. Androgen-dependent neurodegeneration by polyglutamine-expanded human androgen receptor in *Drosophila*. *Neuron*. 2002;35:855-864.
12. Katsuno M, Adachi H, Doyu M. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse

- model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med.* 2003;9:768-773.
13. Banno H, Katsuno M, Suzuki K. Phase 2 trial of leuprorelin in patients with spinal and bulbar atrophy. *Ann Neurol.* 2009;65(2):140-150.
 14. Fang Y, Fliss AE, Robins DM, Caplan AJ. Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo. *J Biol Chem.* 1996;271:28679-702.
 15. Georget V, Terouanne B, Nicolas JC, Sultan C. Mechanism of antiandrogen action, key role of Hsp90 in conformational change and transcriptional activity of the androgen receptor. *Biochemistry.* 2002;41:11824-31.
 16. Pratt WB, Toft DO. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. *Exp Biol Med.* 2003;228:111-133.
 17. Waza M, Adachi H, Katsuno M. 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration. *Nat Med.* 2005;11:1088-95.
 18. Bonvini P, Dalla Rosa H, Vignes N, Rosolen A. Ubiquitination and proteasomal degeneration of nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase induced by 17-allylamino-demethylgeldanamycin: role of the co-chaperone carboxyl heat shock protein 70-interacting protein. *Cancer Res.* 2004;64:3256-64.
 19. Vanaja DK, Mitchell SH, Toft DO, Young CY. Effect of geldanamycin on androgen receptor function and stability. *Cell Stress Chaperones.* 2002;7(1):55-64.
 20. Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M. Heat shock protein 70 chaperone overexpression ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model by reducing nuclear-localized mutant androgen receptor protein. *J Neurosci.* 2003;23:2203-2211.
 21. Katsuno M, Sang C, Adachi H. Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2005;102(46):16801-06.