



## ORIGINAL

# Enfermedad de Kennedy y resistencia parcial androgénica. Descripción de 4 casos y revisión de la literatura



Rocío Valera Yepes<sup>a,\*</sup>, María Virgili Casas<sup>a</sup>, Mónica Povedano Panades<sup>b</sup>,  
Mireia Guerrero Gual<sup>a</sup> y Carles Villabona Artero<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 17 de julio de 2014; aceptado el 16 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 6 de abril de 2015

### PALABRAS CLAVE

Atrofia bulbo espinal ligada al X;  
Enfermedades genéticas ligadas al X;  
Receptores androgénicos;  
Expansión de la repetición de trinucleótidos;  
Síndrome de resistencia androgénica completa;  
Síndrome de resistencia androgénica parcial

**Resumen** La enfermedad de Kennedy o atrofia muscular espino-bulbar es un trastorno neurodegenerativo raro de herencia recesiva ligada al cromosoma X que afecta a varones en la edad adulta. Está causado por la expansión repetida de la secuencia citosina-adenosina-guanina en el exón 1 del gen del receptor androgénico localizado en el cromosoma Xq11-12, y se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas motoras espinales. Desde el punto de vista endocrinológico es común encontrar en estos pacientes datos de hipogonadismo englobados en el síndrome de resistencia androgénica, particularmente la forma parcial.

Se describen 4 casos con presentación clínica neurológica típica de la enfermedad, con debilidad muscular generalizada lentamente progresiva con atrofia y afectación de musculatura bulbar; entre las manifestaciones endocrinológicas observadas la ginecomastia fue la más frecuente. El estudio molecular mostró una expansión anormal del triplete citosina-adenosina-guanina en el gen del receptor androgénico en todos los casos.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [ro.valera83@gmail.com](mailto:ro.valera83@gmail.com) (R. Valera Yepes), [mvirgili@bellvitgehospital.cat](mailto:mvirgili@bellvitgehospital.cat) (M. Virgili Casas), [mpovedano@bellvitgehospital.cat](mailto:mpovedano@bellvitgehospital.cat) (M. Povedano Panades), [mguerrero@bellvitgehospital.cat](mailto:mguerrero@bellvitgehospital.cat) (M. Guerrero Gual), [cvillabona@bellvitgehospital.cat](mailto:cvillabona@bellvitgehospital.cat) (C. Villabona Artero).

**KEYWORDS**

X-linked bulbospinal atrophy;  
X-linked genetic diseases;  
Androgen receptors;  
Trinucleotide repeat expansion;  
Complete androgen insensitivity syndrome;  
Partial androgen insensitivity syndrome

**Kennedy's disease and partial androgen insensitivity syndrome. Report of 4 cases and literature review**

**Abstract** Kennedy's disease, also known as bulbospinal muscular atrophy, is a rare, x-linked recessive neurodegenerative disorder affecting adult males. It is caused by expansion of an unstable cytosine-adenine-guanine tandem-repeat in exon 1 of the androgen-receptor gene on chromosome Xq11-12, and is characterized by spinal motor neuron progressive degeneration. Endocrinologically, these patients often have the features of hypogonadism associated to the androgen insensitivity syndrome, particularly its partial forms.

We report 4 cases with the typical neurological presentation, consisting of slowly progressing generalized muscle weakness with atrophy and bulbar muscle involvement; these patients also had several endocrine manifestations; the most common non-neurological manifestation was gynecomastia. In all cases reported, molecular analysis showed an abnormal cytosine-adenine-guanine triplet repeat expansion in the androgen receptor gene.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Kennedy (EK) o atrofia muscular bulbo espinal es un trastorno neurodegenerativo progresivo de la neurona motora de inicio en la edad adulta<sup>1</sup> descrito por primera vez en 1968 y cuya causa genética fue establecida en 1991<sup>2</sup>. La prevalencia descrita de la enfermedad es de 3,3/100.000 habitantes en varones caucásicos europeos<sup>3,4</sup> aunque también se considera que existe una gran proporción de casos infradiagnosticados<sup>5</sup>.

La EK tiene carácter recesivo ligado al cromosoma X, siendo los varones los afectados clínicamente<sup>6</sup>. Tiene su origen en una mutación dinámica en el gen del receptor de andrógenos (RA) localizado en Xq11-q12, que consiste en una expansión anormal del triplete citosina-adenina-guanina (CAG) en el exón 1 del gen<sup>2,3,6-8</sup>.

Clínicamente, los pacientes presentan debilidad progresiva en los músculos de las extremidades y a nivel de musculatura bulbar, atrofia, fasciculaciones, temblor o calambres. Las manifestaciones endocrinológicas consisten en hipogonadismo como consecuencia del síndrome de resistencia androgénica<sup>3,9-11</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se establece mediante la demostración de la presencia de más de 40 tripletes CAG en el gen RA<sup>2,3,6</sup>.

Se presentan 4 casos de EK con estudio genético confirmado.

## Pacientes y métodos

Se describen individualmente los datos clínicos, analíticos y genéticos de 4 pacientes, que se resumen en la [tabla 1](#).

Para determinar la FSH, LH y SHBG se utilizó enzimoanálisis quimioluminiscente no competitivo en fase sólida, con temperatura de incubación de 37°C, tiempo de incubación de 30 min, y calibración no lineal con 2 calibradores (analizador Immulite 2000 Siemens). La quimioluminiscencia medida es directamente proporcional a la cantidad de hormona presente en la muestra. Los valores de referencia para

FSH y LH son 1,9-11,3 UI/l y 1,5-6,8 UI/l respectivamente; los valores normales para SHBG son 9,3-75,2 nmol/l.

El estradiol y la testosterona total se midieron con la técnica de enzimoanálisis quimioluminiscente competitivo en fase sólida, con temperatura de incubación 37°C; tiempo de incubación 60 min, y calibración no lineal con 2 calibradores. La quimioluminiscencia medida es inversamente proporcional a la cantidad de hormona presente en la muestra. Los valores de referencia para la testosterona son 7,6-23 nmol/l, y para el estradiol, 70-120 pmol/l. La normalidad del cociente testosterona/SHBG es 31,7-61,8%.

El producto del valor absoluto de testosterona sérica por el de LH es conocido como índice de resistencia androgénica (androgen sensitivity index [AIS]).

La creatina-cinasa se analizó mediante espectrometría de absorción molecular a 340 y 546 nm en el analizador Cobas c701 (Roche Diagnostics). Los valores de referencia son 0-4,5 µKat/L.

El estudio incluyó una prueba dinámica de estimulación de FSH y LH tras administración de 84,6 mmol (100 mg) de gonadorrelina intravenosa (GnRH). Existen escasos trabajos de referencia que describan valores de normalidad de gonadotropinas en sujetos con función gonadal normal. Un estudio clásico<sup>12</sup> refiere que el incremento de LH tras 100 µg de GnRH es de 2 a 10 veces por encima del normal, mientras que el de FSH es menos evidente. Otro estudio<sup>13</sup> describe para varones de entre 18 y 65 años con función gonadal normal valores de normalidad basales de LH de 0,4-6,9 UI/l y de FSH de 0,4-5,8 UI/l mientras que a los 60 min tras estímulo con 100 µg de GnRH son de 4,6-14,5 UI/l y 2-5,2 UI/l, respectivamente.

En todos los casos descritos con sospecha de EK se realizó análisis molecular de ADN mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de la región polimórfica del RA. Se determina el número de tripletes CAG presentes en la zona polimórfica del exón 1 del gen del RA, situado en el cromosoma X. Para ello se realiza una extracción de ADN a partir de sangre total EDTA con columnas Qiagen Mini Spin Blood. Posteriormente, a partir del ADN genómico total se realiza una amplificación por PCR de la

**Tabla 1** Características clínicas, hormonales y estudio genético de los 4 pacientes

Caso	1	2	3	4
Edad actual (años)	41	58	66	70
Edad de diagnóstico neurológico (años)	37	48	50	62
Descendencia	No	No	Sí	Sí
Ginecomastia	Sí	No	Sí	Sí
FSH (UI/l) (1,9-11,3)	4,2	38,9	4,3	3,6
LH (UI/l) (1,5-6,8)	3,3	34,3	5,1	7
Estradiol (pmol/l) (70-120)	100	184	200	130
Testosterona (nmol/l) (7,6-23)	10,2	36,1	31,1	15,6
Testosterona/SHBG (%) (31,7-61,8)	61,1	39,1	39,5	25,4
SHBG (nmol/l) (9,3-75,2)	16,7	92,3	78,7	62,2
LH tras GnRH(UI/l) (4,6-14,5)		36,70	16,20	27,10
FSH tras GnRH (UI/l) (2-5,2)	37,28	34,6	6,77	4,91
Creatin-cinasa (ukat/l) (0-4.5)	60	3,13	1.38	3,26
Número de copias del triplete CAG <sup>a</sup>	33,66	50	60	63
Índice de resistencia androgénica (20,3-364 IU × nmol/l <sup>2</sup> )		1.238,23	158,61	109,2

Entre paréntesis se describen los valores dentro del rango de normalidad.

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin*); triplete CAG: citosina-adenina-guanina.

<sup>a</sup> Rango patológico de estudio genético: 36-88 CAG.

región polimórfica del gen RA. La amplificación se realiza con Taq polimerasa (Ecotaq) según el programa 95°-5' + 35 X (95°-45" + 68°-40" + 72°-1' 10") + (72°-10'), en un termociclador Applied Biosystems GeneAmp 2700.

Esta PCR es analizada mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2%. El número de tripletes presente en la muestra se determina de acuerdo con el tamaño, siendo los valores inferiores a 35 tripletes (hasta 300 pb) considerados normales y los superiores a 36, patológicos.

### Caso 1

Paciente varón de 41 años, sin antecedentes patológicos (AP) de interés salvo queratoplastia. Diagnosticado a los 37 años por clínica neurológica consistente en debilidad proximal en extremidades inferiores (EEII); la exploración objetivó paresia proximal junto con arreflexia, atrofia lingual y debilidad facial progresiva. En el momento actual mantiene autonomía con libre funcionalidad manipulativa y capacidad de marcha libre.

Presentaba ginecomastia y disminución del vello corporal desde la pubertad. No refería cambios en la voz ni a nivel de musculatura, pero refería disminución de la libido y potencia sexual de 3 años de evolución. No había logrado tener descendencia aunque nunca se había practicado estudio de fertilidad.

En el estudio genético presentó 60 repeticiones del triplete CAG, lo que corresponde a un rango considerado patológico (de 36 a 88 repeticiones de CAG).

En el estudio de familiares de primer grado se diagnosticó a la madre como portadora de la mutación, mientras que el abuelo materno había sufrido un cuadro neurológico similar pero no había sido estudiado.

Exploración física: peso (P) 84 kg; talla (T) 1,69 m; índice de masa corporal (IMC) 29,4 kg/m<sup>2</sup>; tensión arterial 114/62 mmHg. Sin bocio. No presentaba proporciones eunucoideas, existía disminución de vello corporal y ginecomastia

bilateral de predominio izquierdo. Volumen testicular: teste derecho (TD) 12 cc y teste izquierdo (TI) 10 cc.

### Caso 2

Paciente varón de 58 años, con AP de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento farmacológico, dislipidemia leve sin tratamiento y litiasis renal. Diagnosticado a los 48 años a raíz de clínica neurológica en forma de calambres, astenia, fatigabilidad y debilidad generalizada.

Había presentado desarrollo puberal normal sin aparición de ginecomastia. Refería alopecia androgénica sin cambios en la frecuencia del afeitado ni disminución de vello corporal. Explicaba disminución progresiva de la potencia de la voz y del volumen de los testículos en los últimos años, así como disminución de la libido en los últimos 15 años. Describía impotencia sexual desde el inicio de la clínica neurológica.

En el estudio genético presentó 50 repeticiones del triplete CAG.

No se había practicado estudio genético en miembros familiares de primer grado y no había tenido hijos a pesar de no utilizar medidas anticonceptivas con pareja estable en 35 años. Nunca se había realizado estudio de fertilidad.

Exploración física: P 76 kg; T 1,75 m; IMC 26,3 kg/m<sup>2</sup>; TA 150/95 mmHg. Sin bocio. No ginecomastia. Vello facial y corporal de distribución masculina. Tamaño testicular: TD/TI 20/12 cc.

### Caso 3

Paciente varón de 66 años, con AP de HTA en tratamiento farmacológico. Inicio de clínica neurológica a los 52 años con debilidad y fatigabilidad de EEII con fasciculaciones y frecuentes caídas. Dichos síntomas habían progresado hasta dificultar la deambulación, por lo que el paciente actualmente precisaba uso de silla de ruedas.

Presentaba ginecomastia bilateral desde la infancia sin cambio tras inicio de los síntomas neurológicos. Asimismo, había sufrido retraso en la aparición de caracteres sexuales secundarios; consultó en la adolescencia sin alcanzar un diagnóstico preciso y completó tardíamente el desarrollo puberal. De forma paralela al inicio de síntomas neurológicos refería pérdida en la potencia de la voz y disfunción eréctil, sin disminución de la libido.

En el estudio genético presentó 60 repeticiones del triplete CAG.

No se había practicado estudio genético en padres ni hermanos, tenía 2 hijas que fueron estudiadas y eran portadoras de la mutación; una de ellas tenía 2 hijos varones también estudiados en los que se había descartado la alteración genética.

Exploración física: P 81 kg; T 1,75 m; IMC 26,4 kg/m<sup>2</sup>; TA 140/50 mmHg. Sin bocio. Presentaba ginecomastia leve con predominio de mama izquierda. Distribución masculina de vello facial y corporal. Tamaño testicular: TD/TI 20/15-20 cc.

## Caso 4

Paciente varón de 70 años, con AP de HTA y dislipidemia en tratamiento farmacológico, y síndrome de apnea obstructiva del sueño en tratamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias. Había sido diagnosticado a los 62 años por clínica neurológica en forma de debilidad distal en extremidades superiores y parestesias. La exploración mostró arreflexia, atrofia de musculatura intrínseca de manos y apalrestesia distal en EII. Presentaba desde el diagnóstico cambios en la potencia de la voz y ligera disfgia.

Describía desarrollo puberal normal sin ginecomastia ni otros datos de hipogonadismo.

A los 64 años había sido diagnosticado de neoplasia de próstata que fue tratada con radioterapia, desde entonces el paciente explicaba disminución de libido no presente antes del tratamiento específico.

En el estudio genético presentó 63 repeticiones del triplete CAG.

No se había practicado estudio genético en familiares de primer grado. Tenía 5 hijos (3 varones y 2 mujeres) y una nieta, en todos ellos se había descartado la mutación.

Exploración física: P 73,6 kg; T 1,64 m; IMC 27,4 kg/m<sup>2</sup>; TA 120/60. Sin bocio. Mínima ginecomastia derecha. Distribución masculina de vello facial y corporal. Exploración testicular: TD/TI 20/20 cc. Hernia inguinal izquierda y cicatriz inguinal por hernia inguinal derecha intervenida.

## Discusión

La EK es un trastorno neurodegenerativo asociado a expansión anormal del triplete CAG en el gen que codifica para el RA<sup>5,14</sup>.

Se trata de una enfermedad de presentación tardía; la edad promedio de inicio de los síntomas en nuestra serie es 49,3 años (37-62 años), similar a lo descrito en la literatura con rangos entre la segunda y sexta décadas de la vida<sup>3,4,7,9,15,16</sup>. Se describen casos de inicio en la etapa adolescente que cursan inicialmente con signos de

hipogonadismo como ginecomastia, microorquidia, oligospermia o azoospermia<sup>9</sup>.

La afectación neurológica comprende los característicos signos de afectación de la neurona motora inferior, tales como debilidad muscular proximal o distal, atrofia muscular, fasciculaciones a nivel facial, perioral y de extremidades, disartria o disfagia<sup>17</sup>. Los síntomas iniciales incluyen temblor, calambres y debilidad muscular<sup>17</sup>. No están descritos signos de enfermedad de la neurona motora superior como hiperreflexia o espasticidad<sup>3</sup>.

El espectro clínico neurológico es muy amplio. Los datos fenotípicos pueden variar desde una alteración analítica aislada, como puede ser la elevación de la concentración sérica de creatin-cinasas (CK) secundaria a la atrofia muscular, hasta las formas más graves con afectación de la musculatura bulbar, que pueden precisar ventilación artificial y colocación de sondas de gastrostomía para alimentación<sup>3,6</sup>.

En nuestra serie el síntoma inicial principal que motivó la consulta fue la debilidad muscular y fatigabilidad de EII, con seria dificultad para la marcha en uno de los casos. Los síntomas neurológicos predominantes fueron, junto a esta debilidad de EII, los calambres, la atrofia lingual y el compromiso bulbar variable, reconocidos como hallazgos característicos de la enfermedad<sup>3</sup>. Uno de los casos presentó hipoestesia distal dolorosa paralela a los síntomas de debilidad muscular, descrito en menos de la mitad de los casos en otros estudios<sup>1,3,18</sup>.

Los hallazgos endocrinológicos de nuestros pacientes se caracterizaron por la presencia de ginecomastia, disminución de vello corporal, reducción del tamaño testicular, disminución de la libido e impotencia sexual<sup>3,9,19,20</sup>.

Dos de los casos presentaban ginecomastia bilateral desde la infancia y la pubertad lo que se aproxima a la frecuencia del 70% descrita por DeJager et al.<sup>9</sup>; se considera que se trata de la manifestación endocrinológica más frecuente<sup>3,20</sup>. Algunos pacientes pueden desarrollar estos síntomas endocrinológicos y, en particular, la ginecomastia, antes incluso de la clínica neurológica<sup>9</sup>.

Dos de los casos presentaron disminución de libido y disfunción eréctil con una evolución paralela a los síntomas neurológicos, mientras que en los otros 2 casos la clínica neurológica tuvo una aparición posterior a las alteraciones endocrinológicas. En 2 casos se objetivó un tamaño testicular reducido sin encontrar signos de ambigüedad sexual como hipospadias o micropene.

Los datos del estudio hormonal de nuestra serie de pacientes se resumen en la [tabla 1](#). El primer paciente presenta un estudio hormonal dentro de la normalidad. En 2 de los casos encontramos incrementada la concentración de testosterona total sérica (T), así como la SHGB, con una fracción libre sérica de testosterona disminuida<sup>9</sup>. En la literatura está descrito que el nivel sérico de T puede aparecer normal o elevado<sup>9,16,21-23</sup>, con una concentración alta incluso a edades avanzadas<sup>16</sup>; puede existir una correlación positiva entre la T y la SHGB, que puede estar inapropiadamente aumentada<sup>3,9,20</sup>. En cuanto al nivel sérico de estrógenos (E2) aparece aumentado en los 3 últimos casos. Este incremento puede deberse a la aromatización de testosterona a estrógenos<sup>2,9,22</sup>.

Las gonadotropinas se hallan aumentadas en el segundo caso, mientras que la LH está ligeramente elevada en el

cuarto caso. Tras practicar la prueba de estimulación con GnRH en los 3 últimos pacientes se comprobó una hiperrespuesta de la LH; por otro lado, el segundo y tercer pacientes presentaban también hiperrespuesta de la FSH, que en cambio no se observaba en el último caso. Los valores de LH referidos en la literatura pueden ser elevados o no suprimidos; la respuesta de LH al estímulo con GnRH puede ser exagerada a pesar del nivel sérico normal de testosterona, reflejo de la resistencia parcial androgénica<sup>9</sup>.

La elevada concentración sérica de LH es el resultado de la resistencia de hipotálamo e hipófisis al mecanismo de *feed-back* negativo por los esteroides sexuales, debido a la resistencia androgénica. Consecuentemente, la LH estimula una mayor producción de testosterona y estradiol por las células de Leydig<sup>11,24</sup>. Los niveles séricos de FSH en 3 de nuestros 4 pacientes son normales, coincidiendo con lo publicado<sup>22,23</sup>.

El AIS, resultado del producto de la multiplicación de LH por testosterona, se ha planteado como un buen indicador de resistencia androgénica, que refleja la alteración del *feed-back* negativo sobre el eje hipotálamo-pituitario-testicular. Se considera que puede ser un marcador útil para identificar a pacientes de riesgo para formas leves de resistencia androgénica causadas por mutaciones en RA. Al calcular este índice en nuestra serie se obtiene una media de 384,93 IU  $\times$  nmol/l<sup>2</sup>. En un estudio previo con 22 pacientes afectados por EK confirmada, la media de AIS fue de 166 IU  $\times$  nmol/l<sup>2</sup> (rango 20,3-364 IU  $\times$  nmol/l<sup>2</sup>)<sup>9</sup>, superior a la obtenida en un grupo control de hombres sanos fértiles (media 36 IU  $\times$  nmol/l<sup>2</sup>, rango 3,5-88 IU  $\times$  nmol/l<sup>2</sup>) o de otros grupos control extraídos de estudios más antiguos (54 IU  $\times$  nmol/l<sup>2</sup>, rango 6,7-138,7 IU  $\times$  nmol/l<sup>2</sup>)<sup>23</sup>.

Dejager et al.<sup>9</sup> encuentran una correlación significativa entre el tamaño de la expansión del triplete CAG, AIS y la SHGB<sup>9</sup>; no hemos observado dicha correlación en nuestra serie.

En pacientes clínicamente afectados también se han descrito niveles de CK elevados. En nuestra serie el primer caso presentaba niveles de CK 8 veces superiores a la normalidad<sup>19</sup>.

El cuadro endocrinológico de la EK se incluye en el síndrome de resistencia parcial androgénica (PAIS acrónimo del inglés *partial androgen insensitivity syndrome*), con pérdida parcial de caracteres sexuales secundarios como ginecomastia, disminución de vello facial y frecuencia de afeitado, atrofia testicular, disminución de la libido, disfunción eréctil y oligospermia/azoospermia que causa alteraciones de la fertilidad<sup>11,25</sup>.

El RA es un factor de transcripción hormonal nuclear responsable de la acción androgénica en tejidos diana como vesículas seminales o próstata, entre otros, con un papel central en la virilización del feto masculino y la espermatogénesis. También se expresa en neuronas motoras de nervios espinales y craneales<sup>5</sup>. Se localiza en el cromosoma Xq11-12 y está formado por 8 exones<sup>3,16,26</sup>. El primer exón, que codifica la región N-terminal con un importante papel en la transactivación, engloba la secuencia de nucleótidos CAG que, a su vez, codifica el tramo de poliglutaminas en la correspondiente proteína del RA<sup>5,27,28</sup>. Las variaciones en esta cadena de poliglutaminas se han asociado con la EK<sup>2,8</sup>.

Los mecanismos que subyacen a la neurodegeneración en la EK no están totalmente aclarados. Es probable que la expansión de la repetición de triplete en el gen RA dé lugar a proteínas disfuncionales con secuencias de poliglutamina largas, que, cuando se translocan al núcleo, producen inclusiones nucleares de poliglutamina y la desregulación de las transcripciones<sup>29</sup>. La expresión de RA es particularmente abundante en las neuronas motoras, donde los andrógenos juegan un papel importante en la regeneración axonal<sup>30</sup>.

Mientras que los individuos normales presentan un rango de 9 a 36 copias de triplete CAG<sup>3,20</sup> los hombres afectados y las mujeres portadoras tienen una expansión patológica de dicha región, de 40 a 62 repeticiones<sup>3,16,26</sup> que causa una ganancia de función de la proteína y conduce a neurotoxicidad<sup>3,17,26</sup>. Datos experimentales y clínicos apoyan la hipótesis de la ganancia de funciones neurotóxicas como base molecular de la enfermedad<sup>31</sup>.

En diferentes estudios se ha descrito una correlación positiva entre el tamaño de la expansión y la gravedad de la enfermedad; también se ha correlacionado una menor edad de aparición de la ginecomastia con un mayor grado de resistencia androgénica<sup>9</sup>. Varias revisiones coinciden en una correlación negativa entre el tamaño de la expansión y la edad de aparición de la enfermedad<sup>3,9,16,32,33</sup>. Asimismo, otras revisiones de la literatura establecen una relación directa con la tasa de progresión<sup>23</sup> que, sin embargo, no se confirma en otros estudios<sup>16</sup>. En nuestra serie, el paciente con mayor número de copias no se diagnosticó a una edad más precoz que el resto de los casos, ni presentaba una peor evolución de la enfermedad.

Las mutaciones que afectan al gen RA se pueden clasificar en 2 categorías principales: las mutaciones que originan la expansión del triplete CAG (ganancia de función neurotóxica del RA portador de la región poliglutamina elongada) y que no afectan a la diferenciación sexual pero causan EK, y las mutaciones que llevan a una pérdida de funcionalidad del receptor<sup>28</sup>. Estas últimas producen trastornos de diferenciación sexual en los individuos con genotipo 46 XY, agrupados en el síndrome de resistencia androgénica (SRA)<sup>5</sup>. Dentro del SRA existe una subclasificación en 2 fenotipos en función de la gravedad de resistencia androgénica: resistencia androgénica completa (*complete androgen insensitivity syndrome* o CAIS) y resistencia androgénica parcial (*partial androgen insensitivity syndrome* o PAIS)<sup>11,34,35</sup>.

Los individuos con CAIS se caracterizan por tener un fenotipo femenino con genitales externos femeninos, vagina corta y ausencia de estructuras derivadas de los conductos de Wolff como útero y trompas de Falopio; asimismo, presentan correcto desarrollo mamario en la pubertad con ausencia de vello púbico o axilar<sup>5,10,34-36</sup>.

El PAIS es una forma incompleta de SRA con un amplio espectro de presentación clínica que varía desde individuos con genitales externos de apariencia predominantemente femenina a individuos con genitales ambiguos o con un fenotipo fundamentalmente masculino con micropene, hipospadias perineales o criptorquidia (fenotipo incluido anteriormente como *síndrome de Reifenstein*)<sup>5,10,22,34,35</sup>.

En la literatura también se describe una tercera variante, el síndrome de resistencia androgénica leve



(*mild androgen insensitivity syndrome o MAIS*) que engloba varones sanos con síntomas de infravirilización, con varios grados de ginecomastia, escaso vello sexual e impotencia. La espermatogénesis en este grupo puede estar alterada o no; por tanto, dichos individuos podrían tener diferentes grados de fertilidad<sup>10,11,34</sup>. Para algunos autores la EK podría englobarse dentro de este subtipo<sup>10</sup>.

Los 4 casos aquí presentados podrían considerarse como de PAIS leves o MAIS; incluso 2 de ellos han tenido descendencia. Sin embargo, una limitación de nuestro estudio es que no se dispone de la confirmación genética de SRA de los pacientes presentados.

El RA se expresa en la mayoría de neoplasias de próstata<sup>37</sup>; dicha asociación indica que el RA puede ser un predictor genético de susceptibilidad individual frente al cáncer de próstata<sup>37</sup>. En este tipo de neoplasia dependiente de andrógenos, la progresión, crecimiento celular y la supervivencia dependen de la regulación del RA<sup>33</sup>.

Estudios clínicos epidemiológicos han establecido que la reducción en la expansión del triplete CAG a menos de 22 copias se correlaciona de forma directa con el diagnóstico del cáncer de próstata a edades más precoces, con un riesgo incrementado y una mayor predisposición para un estadio más avanzado de esta neoplasia<sup>33,38,39</sup>.

Un paciente afecto de EK en nuestra serie fue diagnosticado posteriormente de neoplasia de próstata y, tras estudio molecular, se objetivó un total de 63 copias para el triple CAG. Este resultado contrasta con lo descrito previamente para la neoplasia de próstata aislada.

El diagnóstico de la EK se establece a través de la historia clínica, examen físico, análisis hormonal, herramientas de diagnóstico neurológico como potenciales evocados, electromiografía, estimulación magnética transcraneal y estudios genéticos<sup>6</sup>. El diagnóstico de confirmación es la demostración a través del estudio genético de la expansión de la repetición del triplete CAG en el gen RA<sup>3</sup>. En nuestra serie de casos se confirmó la expansión del triplete CAG con más de 36 copias en todos ellos.

La gran mayoría de pacientes tienen una historia familiar positiva pero aproximadamente un tercio de los diagnosticados desconocen datos de otros probables familiares afectados<sup>17</sup>. Los análisis genéticos permiten un diagnóstico de precisión con una base individual y consejo genético como parte del tratamiento<sup>3,6</sup>.

No existe tratamiento establecido de la EK, salvo el manejo sintomático<sup>3,5,6</sup>. Los pacientes pueden recibir vitamina E, complejo vitamínico B o fisioterapia muscular como parte del tratamiento<sup>3,6</sup>. La sustitución hormonal con testosterona o análogos podrían incluso deteriorar de forma reversible los síntomas<sup>3,5,40</sup>. Se han realizado ensayos basados en el déficit androgénico en ratones mediante fármacos como el agonista de GnRH *leuprorelina*, o el inhibidor de la 5-alfa reductasa *dutasteride*<sup>41</sup>; se previene así la translocación nuclear de RA aberrante<sup>42,43</sup>, lo que protege de la acumulación tóxica de la proteína mutante del RA, y logra suprimir las manifestaciones de deterioro neuromuscular. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo no han demostrado efectos significativos sobre determinadas funciones neurológicas como la fuerza muscular o la deglución<sup>40,44</sup>.

Únicamente algunos pacientes requieren soporte ventilatorio en fases avanzadas de la enfermedad, pero la esperanza de vida en general está ligeramente comprometida<sup>3</sup>.

## Conclusión

En conclusión, presentamos 4 casos de EK confirmados por estudio molecular, con un cuadro clínico neurológico y endocrinológico acorde con otras series. Debe considerarse el diagnóstico de esta entidad en todo varón adulto con debilidad muscular progresiva y alteraciones endocrinas asociadas, con o sin antecedentes familiares.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: A sex linked recessive trait. *Neurology*. 1968;18:671–80.
2. La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*. 1991;352:77–9.
3. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci*. 2010;298:1–10.
4. 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;17:587–91.
5. Greenland JK, Zajac JD. Kennedy's disease: Pathogenesis and clinical approaches. *Int Med J*. 2004;34:279–86.
6. Finsterer J. Bulbar and spinal muscular atrophy (Kennedy's disease): A review. *Eur J Neurol*. 2009;16:556–61.
7. Greenland KJ, Beilin J, Castro J, Varghuese PN, Zajac JD. Polymorphic CAG repeat length in the androgen receptor gene and association with neurodegeneration in a heterozygous female carrier of Kennedy's disease. *J Neurol*. 2004;251:35–41.
8. Koshy BT, Zoghbi HY. The CAG/polyglutamine tract diseases: Gene products and molecular pathogenesis. *Brain Pathol*. 1997;7:927–42.
9. Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E, Eymard B, Salachas F, Leguern E, et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3893–901.
10. Leuan HA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroiannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380:1419–28.
11. Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: Clinical features and molecular defects. *Hormones (Athens)*. 2008;7:217–29.
12. Shahmanesh M, Ellwood M, Nelson E, Boyns AR, Groom GV, Hartog M. The response to luteinizing hormone-releasing hormone in normal men. *Postgrad Med J*. 1975;51:59–64.
13. Besser GM, Mcneilly AS, Anderson DC, Marshall JC, Harsoulis P, Ormston BJ, et al. Hormonal responses to synthetic luteinizing hormone and follicular stimulating hormone-releasing hormone in man. *Br Med J*. 1972;267.
14. Lee JH, Shin JH, Park KP, Kim IJ, Kim CM, Lim JG, et al. Phenotypic variability in Kennedy's disease: Implication of the early diagnostic features. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:57–63.

15. Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D, Schreiber H, Hausler J, Ludolph AC, et al. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol.* 2002;59:1921–6.
16. 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;129:1446–55.
17. 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;132:3242–51.
18. Vucic S, Kiernan MC. Pathophysiologic insights into motor axonal function in Kennedy disease. *Neurology.* 2007;69:1828–35.
19. Harding AE, Thomas PK, Baraitser M, Bradbury PG, Morgan-Hughes JA, Ponsford JR. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: A report of 10 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45:1012–9.
20. Barkhaus. E. Kennedy disease. E-Medicine. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1172604-overview>, 2010
21. Mariotti C, Castellotti B, Pareyson D, Testa D, Eoli M, Antozzi C, et al. Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: A clinical and molecular study of 30 families. *Neuromuscul Disord.* 2000;10:391–7.
22. Griffin JE. Androgen resistance: The clinical and molecular spectrum. *N Engl J Med.* 1992;326:611–8.
23. Igarashi S, Tanno I, 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;42:2300–2.
24. Griffin JE, Wilson JD. The androgen resistance syndromes: 5-alpha-reductase deficiency, testicular feminization syndrome and related disorders. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editores. *The metabolic basis of inherited disease.* New York: McGraw Hill; 1989. p. 1919–44.
25. Hiort O, Holterhus PM, Horter T, Schulze W, Kremke B, Bals-Pratsch M, et al. Significance of mutations in the androgen receptor gene in males with idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2810–5.
26. Montie HL, Merry DE. Autophagy and access: Understanding the role of androgen receptor subcellular localization in SBMA. *Autophagy.* 2009;5:1194–7.
27. Nance M. Clinical aspects of CAG repeat diseases. *Brain Pathol.* 1997;7:881–900.
28. Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA, Pinsky L, Yong EL. Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3777–82.
29. Gallo JM. Spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). En: AE, ed. *Clinical neurophysiology of motor neuron diseases.* *Handb Clin Neurol.* Amsterdam: Elsevier;2004. p. 209-214.
30. Sar M, Stumpf WE. Androgen concentration in motor neurons of cranial nerves and spinal cord. *Science.* 1977;197:77–9.
31. Poletti A. The polyglutamine tract of the androgen receptor: From functions to dysfunctions in motor neurons. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25:1–26.
32. Doyu M, Sobue G, Mukai E, Takahashi A, Mitsuma T. DNA diagnosis of X-linked recessive bulbospinal muscular atrophy by androgen receptor gene mutations. *Clin Neurol (Tokyo).* 1992;32:336–9.
33. 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;108:245–53.
34. Mendoza N, Motos MA. Androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:1–5.
35. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes I. Androgen insensitivity syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21:499–503.
36. Cheikhelard A, Thibaud E, Morel Y, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Polak M, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Diagnosis and management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009;4:565–73.
37. Lamont KR, Tindall DJ. Androgen regulation of gene expression. *Adv Cancer Res.* 2010;107:137–62.
38. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, Wicklund KG, Neal CL, Blumenshtein BA, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: Molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res.* 1997;57:1194–8.
39. Kumar R, Atamna H, Zakharov MN, Bhasin S, Khan SH, Jasuja R. Role of the androgen receptor CAG repeat polymorphism in prostate cancer, and spinal and bulbar muscular atrophy. *Life Sci.* 2011;88:565–71.
40. Goldenberg JN, Bradley WG. Testosterone therapy and the pathogenesis of Kennedy's disease (X-linked bulbospinal muscular atrophy). *J Neurol Sci.* 1996;135:158–61.
41. Fernández-Rhodes LE, Kokkinis AD, White MJ, Watts CA, Auh S, Jeffries NO, Shrader JA, et al. Efficacy and safety of dutasteride in patients with spinal and bulbar muscular atrophy: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011;10:140–7.
42. Katsuno M, Adachi H, Doyu M, Minamiyama M, Sang C, Kobayashi Y, et al. Leuprorelin rescues polyglutamine-dependent phenotypes in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Med.* 2003;9:768–73.
43. Katsuno M, Adachi H, Tanaka F, Sobue G. Spinal and bulbar muscular atrophy: Ligand-dependent pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Mol Med.* 2004;82:298–307.
44. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Yabe I, et al. Efficacy and safety of leuprorelin in patients with spinal and bulbar muscular atrophy (JASMITT study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:875–84.