

ATROFIA MUSCULAR BULBO ESPINHAL RECESSIVA LIGADA AO CROMOSSOMO X (DOENÇA DE KENNEDY)

ESTUDO DE UMA FAMÍLIA

*DAMACIO RAMÓN KAIMEN-MACIEL**, *MILTON MEDEIROS***, *VALTER CLÍMACO***,
*GIORGE RIBEIRO KELIAN***, *LUIS SIDONIO TEIXEIRA DA SILVA****,
*MÔNICA MARCOS DE SOUZA*****, *SALMO RASKIN******

RESUMO - A doença de Kennedy (DK) é forma rara de doença do neurônio motor caracterizada por mutação na região codificadora do gene do receptor androgênico localizado no braço longo do cromossoma X (Xq 11-12). Há expansão das sequências de trinucleotídeos CAG que nos pacientes deve atingir número maior do que 347 repetições de pares de bases. Apresentamos quatro gerações de uma família com dez indivíduos acometidos. Avaliamos três pacientes do sexo masculino com idade variando entre 50 e 60 anos que desenvolveram sintomatologia por volta de 30 anos de idade caracterizada por fraqueza muscular progressiva associada a disfagia e disartria. O exame demonstrou ginecomastia, atrofia testicular, amiotrofia, fasciculações, parestia, abolição de reflexos e tremor postural. A análise do DNA pela técnica do PCR demonstrou número de repetições CAG aumentado no locus Xq 11-12 nos três pacientes e em uma mulher assintomática da família. Demonstramos a primeira família brasileira com diagnóstico de DK através de genética molecular. A DK deve fazer parte do diagnóstico diferencial das doenças do neurônio motor e a identificação destes pacientes é importante para o prognóstico e para o aconselhamento genético.

PALAVRAS-CHAVE: doença do neurônio motor, doença de Kennedy, repetição CAG.

X-linked recessive bulbospinal muscular atrophy (Kennedy's disease): study of a family

ABSTRACT - Kennedy's disease is a rare type of motor neuron disease with a sex-linked recessive trait. DNA studies show a mutation at the androgen receptor gene on the long arm of X chromosome (Xq 11-12) with expanded CAG triplets (more than 347 repeats). We present three patients and one carrier among ten patients of a four generation family with clinical phenotype of the disease. The patients' ages ranged from 50 to 60 years with symptomatology usually beginning around 30 years of age. Patients had gynecomastia, testicular atrophy, muscular weakness, fasciculation, amyotrophy, absent deep tendon reflexes and postural tremor. PCR techniques of DNA analysis showed expanded size of CAG repeats on Xq 11-12 in all the three patients and in the carrier asymptomatic woman. This is the first Brazilian family with genetic molecular diagnosis of Kennedy's disease. This disease must be included in the differential diagnosis of motor neuron disease since it has a distinct prognosis and genetic counseling is mandatory to the carriers.

KEY WORDS: motor neuron disease, Kennedy's disease, CAG repeat.

Em 1968, Kennedy e colaboradores descreveram um quadro neurológico de herança recessiva ligada ao cromossomo Xq - uma forma rara de doença dos neurônios motores inferiores, de início

Disciplina de Neurologia do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná (HURNP), Londrina - Paraná - Brasil: *Professor Associado, Disciplina de Neurologia, CCS/UEL; **Médico Residente, Serviço de Neurologia, HURNP, CCS/UEL; ***Professor Assistente, Disciplina de Neurologia, CCS/UEL; ****Professor Auxiliar, Disciplina de Neurologia, CCS/UEL; *****Professor do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná, Curitiba - PR. Aceite: 30-julho-1998.

Dr. Damacio Ramón Kaimen Maciel - Av. Bandeirantes 476 - 86010-020 Londrina PR - Brasil.

tardio¹. Somente em 1991, com o estudo da genética molecular, permitiu-se a identificação de mutação no gene receptor de androgênio nesta afecção, explicando a manifestação clínica tanto da instabilidade androgênica – ginecomastia, atrofia testicular, oligospermia - como as desordens dos neurônios motores inferiores, uma vez que os receptores de andrógenos estão normalmente concentrados em motoneurônios espinhais e bulbares². Na mutação ocorre inserção de sequências repetidas de trinucleotídeos CAG (citosina, adenina, guanina) na região codificadora do gene do receptor de androgênio, localizado no braço longo do cromossoma X, segmento 11-12 (Xq 11-12) com expansão no éxon 1 da extremidade 5' deste gene³.

O gene é a unidade de informação genética, compondo-se de elementos reguladores da transcrição, íntrons e éxons⁴. Os éxons são a parte do gene que será traduzida em aminoácidos. São sequências codificadoras. Íntrons são trechos de DNA intercalados entre os éxons, não sendo traduzidos em polipeptídeos. Cada molécula de DNA é formada por duas cadeias polinucleotídicas enroladas em duas hélices, constituídas de milhares de nucleotídeos ligados de maneira covalente e em sequência. Numa extremidade de cada cadeia da molécula haverá o grupo fosfato, ligado ao carbono 5' do açúcar do primeiro nucleotídeo, enquanto na outra extremidade haverá o grupo fosfato ligado ao carbono 3' do açúcar do último nucleotídeo⁴.

Na doença de Kennedy pode-se pesquisar a expansão de trinucleotídeos verificando-se o número de vezes que os trinucleotídeos se repetem, variando de 11 a 33 vezes em normais e de 40 a 62 repetições em doentes, ou observando as repetições em número de pares de bases (PB)⁵. Atualmente se prefere a repetição média de PB variando de 276-300 em normais, enquanto nos doentes acometidos este número é maior que 347 PB. A expansão da sequência CAG é responsável pela degeneração dos neurônios motores espinhais e bulbares. Além disso, parece haver relação direta entre a gravidade clínica da doença e o maior número de repetições. O mecanismo da doença provavelmente envolve toxicidade de um segmento poliglutamínico expandido na proteína do receptor androgênico. A expansão do trinucleotídeo na região codificadora leva a síntese de poliglutamina na proteína do receptor androgênico e possivelmente a um ganho tóxico da função da proteína em homens. Dessa maneira, na atrofia muscular bulbo espinhal o aumento da poliglutamina pode impedir o receptor de andrógeno de realizar uma importante atividade regulatória nos motoneurônios, conduzindo à degeneração dessas células. É possível que as mulheres estejam protegidas em função de possuírem níveis baixos, porém protetores, de andrógenos^{6,7}. Também a presença de poliglutamina levará à instabilidade do andrógeno. Este mecanismo é provavelmente compartilhado por outras doenças neurodegenerativas com expansão da poliglutamina, causadas pela mutação⁸.

Posteriormente à identificação da mutação nas atrofias musculares bulbo espinhais, outras doenças neurodegenerativas hereditárias, tais como as que citamos a seguir, têm sido correlacionadas com esta amplificação molecular, sendo causadas pela expansão de trinucleotídeos repetidos em regiões codificadoras de outros genes. Isto porque estas doenças provavelmente compartilham uma patogenia comum⁹ (Tabela).

Síndrome do X-frágil – é a mais frequente forma de retardo mental hereditário. É a segunda causa mais frequente de deficiência mental depois da síndrome de Down, com incidência em torno de 1 em 1500 homens e 1 em 2500 mulheres. Esta síndrome é caracterizada clinicamente por QI baixo, face alongada, orelhas grandes e macrorrodquia. Está associada com uma forma rara de sítio frágil localizado no cromossoma Xq27.3. É uma herança dominante ligada ao X com uma característica incomum: 30% das mulheres portadoras têm retardo mental e 20% dos homens são fenotipicamente normais. O local do X-frágil contém um CpG ilhado que se metila somente em portadores assintomáticos e uma sequência repetida de CGG. A expansão dos trinucleotídeos CGG está localizada na extremidade 5' não traduzida do gene implicado nesta doença: FMR1. Em famílias de X-frágil dois tipos de mutação têm sido observadas: a pré-mutação e a mutação completa. Pré-mutação, com 52 a 200 repetições de trinucleotídeos, não tem efeito fenotípico e está presente em portadores assintomáticos. Nas genealogias, os homens e as mulheres afetados por retardo mental são portadores da mutação completa, com mais de 200 repetições, assim como uma parte das heterozigotas de inteligência normal.

Tabela. Doenças neurodegenerativas causadas por expansão de trinucleotídeos.

Doença/Forma de herança	Gene produtor	Trinucleotídeos	População neuronal afetada	Número de repetições	
				Normal	Doente
Síndrome do X-frágil / D	FMR-1 Xq27.3	CpG CGG	–	10-52	52-200 200-2000
Doença de Steinert ou distrofia miotônica /AD	DM 19q13.3	CTG	Multissistêmico	5-30	45-3000
Doença de Huntington/AD	Huntingtina IT15 4p16.3	CAG	Gânglios da base (caudado), córtex cerebral, atrofia variável em outros lugares	11-34	37-121
Ataxia espinocerebelar tipo I/AD	Ataxina 6p22-23	CAG	Células de Purkinje, oliva e sistema espinocerebelar	25-36	43-81
Ataxia de Friedreich/AR	9q	–	–	–	–
Esquizofrenia e doenças afetivas bipolares/	?	–	–	–	–
Atrofia dentorrubropalidoluisiana/AD	Atrofina 12p12-13	CAG	Dentorrubral (eferente cerebelar) e sistema palidoluisiano, medula espinhal	7-25	49-68
Doença de Machado-Joseph/AD	MJDI 14q32.1	CAG	Substância negra, núcleo dos nervos cranianos motores, núcleo denteado perda variável em córtex cerebelar e neocórtex, medula espinhal	13-36	68-79
Doença de Kennedy/R	Receptor androgênico Xq11-12	CAG	Células do corno anterior da medula, neurônios motores do tronco cerebral, neurônios primários sensitivos	11-33	40-62

Doença de Steinert ou distrofia miotônica - é a mais comum das formas de distrofia muscular do adulto, com prevalência de 1 em 8000. Esta doença é uma alteração multissistêmica, caracterizada por fraqueza muscular, miotonia, catarata, arritmia cardíaca e diabetes. Distrofia miotônica tem transmissão autossômica dominante, localizada no cromossomo 19q13.3. Ela está associada com expansão e instabilidade de uma repetição de trinucleotídeos CTG, na região não traduzida 3' de um gene codificador para uma proteína quinase dependente de cAMP: mionina-quinase. A média normal de repetições de trinucleotídeos é 5 a 30. Nos pacientes com DM as repetições variam de 45 a 3000. Quanto maior o número de repetições, mais gravemente os pacientes serão afetados e mais precocemente a doença se instalará.

Doença de Huntington - é afecção neurodegenerativa progressiva que afeta 1 entre 10000 indivíduos. Pacientes apresentam movimentos coreicos, deterioração cognitiva e modificações da personalidade. Esta doença é hereditária com transmissão autossômica dominante, com penetração completa. Início insidioso em torno dos 40 a 50 anos de idade e piora gradual podendo levar à morte em 10 a 20 anos. Na forma juvenil, os sintomas são mais severos. A doença de Huntington juvenil está associada preponderantemente à transmissão paterna de um

alelo doente. O defeito genético havia sido mapeado no cromossoma 4p16.3 e consiste da amplificação de uma repetição de trinucleotídeos CAG, na região codificada do gene da doença de Huntington: IT15. Na população normal o tamanho dos alelos varia de 11 a 34. Nas famílias com Huntington, a repetição de trinucleotídeos varia de 37 a 121.

Ataxia espinocerebelar (SCA) tipo 1 - é doença autossômica dominante neurodegenerativa progressiva do cerebelo, do tronco cerebral e da medula espinhal. O defeito genético foi mapeado no cromossomo 6p22-23. SCA1 está associada com a amplificação de trinucleotídeos repetidos CAG dentro de porções traduzidas do gene da ataxia espinocerebelar. Alelo normal tem repetição média em número de 25 a 36. Em pacientes com ataxia espinocerebelar há de 43 a 81 repetições. A literatura informa existir ainda o tipo 2, tipo 3 e tipo 6. No tipo 2, o tamanho do alelo normal tem 15-28 repetições e nos doentes, de 35 a 59 repetições; no tipo 3, o tamanho do alelo normal tem de 3-40 repetições e nos doentes, 64-84; no tipo 6, o tamanho do alelo normal tem 4-16 repetições e nos doentes, de 21-27.

Ataxia de Friedreich - nesta doença os trinucleotídeos repetidos possivelmente são transformados dentro do segmento poliglutamínico. O defeito genético foi mapeado no cromossoma 9q.

Esquizofrenia e doenças afetivas bipolares - até agora se pensa na expansão do trinucleotídeo como uma das mutações causais evidentes desta doença, embora não se tenha comprovação de qual nucleotídeo possa estar afetado^{10,11}.

Atrofia dentorrubropalidoluisiana - é hereditária com transmissão autossômica dominante, caracterizada por degeneração sistêmica combinada da via dentatofugal e palidofugal. A idade de início varia de 10 a 70 anos. O gene responsável pela doença está localizado no cromossoma 12p12-13 e contém uma expansão trinucleotídica CAG. A repetição do CAG está provavelmente na região codificadora da extremidade 5' do respectivo gene. Na população normal o número de repetições varia de 7 a 25. Em pacientes com atrofia dentorrubropalidoluisiana o número varia de 49 a 68. A severidade e o início precoce da doença estão associados com maior número de repetições.

Doença de Machado-Joseph - doença neurodegenerativa, de fundo genético, sendo a modalidade de transmissão de tipo autossômico dominante. É provocada por gene mutante localizado no braço curto do cromossomo 1, tendo expansão de trinucleotídeos repetidos CAG, no cromossomo 14q32.1. O tamanho de repetições em indivíduos normais é 13-36. Nos doentes, 68-79. As manifestações clínicas são: ataxia cerebelar (98%), sinais piramidais (75%), comprometimento do neurônio motor periférico (63%) e sinais extrapiramidais (19%). Também podem estar presentes: oftalmoplegia internuclear progressiva, distonia, fasciculações de língua e face, protrusão de olhos. Para alguns autores, a doença de Machado-Joseph e a atrofia espinopontina de Boller-Segarra são a mesma doença.

Atrofia muscular bulbo espinhal (doença de Kennedy) - doença neurodegenerativa, de início tardio - entre a terceira e a quinta décadas - de herança recessiva ligada ao X, afetando 1/50000 homens, caracterizada por comprometimento do segundo motoneurônio em nível bulbar e espinhal, causada por expansão de repetições de trinucleotídeos CAG dentro de porções traduzidas do gene do receptor androgênico. Clinicamente se manifesta por fraqueza muscular proximal progressiva, fasciculações generalizadas - predominantemente nos lábios, bochecha e queixo -, tremores, abolição dos reflexos profundos associados à disartria, disfagia e concomitantes sinais parciais de instabilidade androgênica como ginecomastia, atrofia testicular e oligospermia, de evolução lenta e progressiva com longevidade normal. É importante salientar que não ocorre a perda total da função do receptor androgênico.

O objetivo deste estudo é relatar quatro gerações de uma família acometida pela doença de Kennedy e a confirmação do diagnóstico pelo estudo do DNA. No Brasil apenas casos esporádicos da doença foram encontrados e, de nosso conhecimento, esta é a primeira vez que uma família brasileira tem o diagnóstico de doença de Kennedy geneticamente confirmado¹².

CASUÍSTICA E RESULTADOS

Relato de uma família de origem ucraniana, vinda há três gerações para o Brasil, onde se descrevem 10 pessoas acometidas em quatro gerações. Desses 10 indivíduos, estudaram-se quatro casos com análise do DNA através de amostra do sangue periférico e amplificado pela técnica de PCR para determinação dos alelos em pares de bases, identificando-se uma expansão de

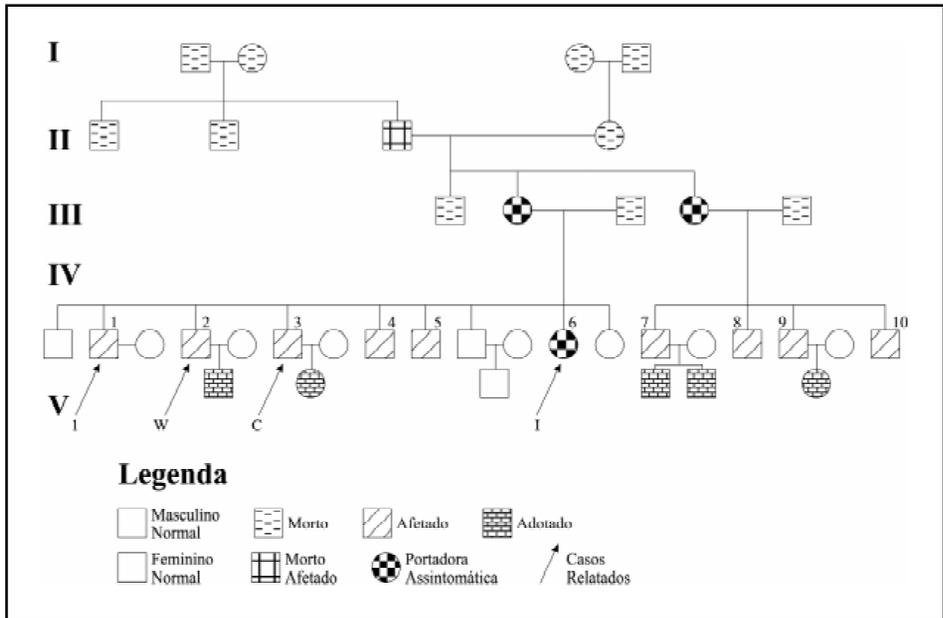


Fig 1. Hereditograma da família estudada.

trinucleotídeos anormal (normal = 276-300pb; anormal = mutação acima de 347 PB.), a saber: três homens acometidos pela doença em estudo e uma mulher portadora assintomática (ver Hereditograma), quais sejam:

A) WK, 54 anos, masculino, referindo desde há 25 anos, progressiva perda de força muscular nos 4 membros e há 18 anos, disfagia e disartria. Exame físico e neurológico evidenciando ginecomastia, atrofia testicular, fasciculações, diminuição da potência muscular e atrofia nos 4 segmentos com abolição dos reflexos profundos e tremor postural de baixa frequência e amplitude. Exame laboratorial evidenciando oligospermia. Avaliação hormonal com T3-T4-FSH, testosterona livre normais. Eletroneuromiografia evidenciando acentuado comprometimento dos corpos celulares dos motoneurônios inferiores em nível espinal e bulbo-pontino. Velocidades de condução motora e sensitiva normais. Biópsia muscular do deltóide esquerdo com fibras atroficas e infiltrado gorduroso perimisial com diagnóstico de desnervação crônica. Eletrocardiograma normal. Exame de imagem por ressonância magnética de transição occípito-cervical normal e análise genética do cromossomo X revelando expansão da ordem de 374 PB.

B) CK, 50 anos, masculino, com disfagia e disartria progressivas, predominante sobre o quadro espinal, há 18 anos. Exame físico e neurológico: ginecomastia, atrofia testicular, arreflexia e tremor postural. Exames complementares: espermograma, eletromiografia, imagem por ressonância magnética de transição occípito cervical, hormônios e eletrocardiograma normais. Análise genética mostrou expansão 371 PB. na região mutante.

C) JK, 60 anos, masculino, com debilidade global e aumento de volume mamário, há 20 anos. Achados clínicos e laboratoriais similares aos encontrados nos outros pacientes com repetição de 374 PB.

D) IK, 47 anos, feminina, assintomática. Análise genética mostrou expansão em 374 PB. na localidade mutante.

DISCUSSÃO

Quando se pensa em doença de Kennedy, não se pode negligenciar o diagnóstico diferencial de outras doenças dos neurônios motores¹³. Este diagnóstico era mais difícil de se proceder antes deste defeito molecular ter sido elucidado. As doenças dos motoneurônios representam grupo heterogêneo de doenças neurodegenerativas envolvendo o primeiro e/ou o segundo motoneurônio, tais como esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular espinhal progressiva juvenil, chamada de Kugelberg-Wellander, que tem transmissão do tipo autossômico recessivo no cromossomo 5q11-q13. Acredita-se, hoje, ser a mesma doença que a atrofia muscular espinhal progressiva (Werdnig-Hoffmann, Grupo 3), que também demonstrou-se ter o mesmo locus gênico¹⁴, e a atrofia muscular espinhal do adulto jovem, que afeta predominantemente a musculatura distal, sem comprometimento do primeiro neurônio motor e sem história familiar.

A doença de Kennedy pode ser distinguida das outras doenças do neurônio motor pelas seguintes características clínicas: 1) início da doença na meia vida; 2) hereditariedade recessiva ligada ao sexo; 3) fraqueza e atrofia muscular de caráter proximal; 4) fasciculações generalizadas; 5) ausência de comprometimento piramidal, sensorial ou cerebelar; 6) efeitos do comprometimento androgênico, como ginecomastia, atrofia testicular, oligospermia; e 7) um curso lento e progressivo, que não afeta a longevidade.

Na doença de Kennedy as autópsias têm mostrado rarefação das células do corno anterior na medula espinhal, perda dos neurônios sensoriais na raiz do gânglio dorsal e degeneração dos núcleos motores do tronco cerebral¹⁵. Os neurônios motores superiores estão poupados e a fraqueza é geralmente simétrica e proximal, o que distingue a doença de Kennedy da esclerose lateral amiotrófica¹³.

Esses achados indicam que a análise por PCR do gene do receptor androgênico dos trinucleotídeos repetidos desempenha um papel preciso no diagnóstico diferencial entre doença de Kennedy e outras síndromes clinicamente similares neste grupo heterogêneo de doenças neurológicas^{16,17}.

Do ponto de vista clínico, nossos três pacientes são típicos de doença de Kennedy. A detecção de uma mulher portadora assintomática foi importante para o aconselhamento genético. Para os nossos pacientes está sendo instituída testosterona por via oral, que é uma proposta terapêutica recente viabilizada a partir dos novos conhecimentos sobre os receptores androgênicos¹⁸.

A expansão de trinucleotídeos, codificando uma poliglutamina no gene para receptor de andrógeno, pode prejudicar o efeito da testosterona sobre o neurônio motor inferior levando à sua degeneração progressiva. A proposta terapêutica do uso da testosterona em altas doses, via oral, de 37,5 mg diariamente por mais de 18 meses, com combinação de fisioterapia pode levar a melhora da força muscular em até 300%¹⁸. Há uma suposição de que altas doses de testosterona podem reduzir o ganho tóxico da função que a mutação produz, talvez pela inibição da neurotoxicidade do glutamato.

A investigação de genética molecular de pacientes com quadro de doença do neurônio motor, assemelhando-se à esclerose lateral amiotrófica, como nos nossos pacientes, é importante para o diagnóstico diferencial, já que a doença de Kennedy tem prognóstico totalmente distinto das demais¹³.

Descrevemos assim, a primeira família brasileira acometida pela doença de Kennedy, com diagnóstico confirmado por genética molecular.

Acreditamos que o acompanhamento dos pacientes com tratamento medicamentoso e seu aconselhamento genético devem ser procedimentos de rotina.

Agradecimentos - Agradecemos ao Dr. Henrique Ballalai Ferraz pela revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Kennedy WR, Alter M, Sung JH. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-link recessive trait. *Neurology* 1968;18:671-680.
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;352:77-79.
3. Ferron E, Le Roux MG, Pascal O, Moisan JP, Fève JR. Étude génétique moléculaire d'une famille atteinte su syndrome de Kennedy avec une hétérozygote symptomatique. *Rev Neurol (Paris)* 1994;150:854-857.
4. Andrade LEC. Princípios teóricos e básicos em biologia molecular. *Rev Bras Reumatol* 1993;33:31-41.
5. Fischbeck KH. Kennedy disease. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:152-158.
6. Singer RH. Triplet repeats and human diseases. *Mol Med Today* 1996;2:65-69.
7. Timchenko LT, Caskey CT. Trinucleotide repeat disorders in humans: discussions of mechanism and medical issues. *FASEB J* 1996;10:1589-1597.
8. Brinkmann A, Jenster G, Ris-Stalpers C, et al. Molecular basis of androgen insensitivity. *Steroids* 1996;61:172-175.
9. Plassart E, Fontaine B. Genes with triplet repeats: a new classes of mutations causing neurological diseases. *Biomed Pharmacother* 1994;48:191-197.
10. Rubinztein DC, Leggo J, Crow TJ, et al. Analysis of polyglutamine-coding repeats in the TATA-binding protein in diferent human populations and in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1996;67:495-498.
11. Bates GP, Davies SW. Transgenic mouse models of neurodegenerative disease caused by CAG/polyglutamine expansions. *Mol Med Today* 1997;3:508-515.
12. Seefeld M, Cunha FM, Ferraz LE, Scola RH, Werneck LC. Doença de Kennedy: relato de dois casos. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:471-474.
13. Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, et al. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology* 1997;49:568-572.
14. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature* 1990;344:540-541.
15. Brooks BP, Fischbeck KH. Spinal and bulbar muscular atrophy: a trinucleotide-repeat expansion neurodegenerative disease. *Trends Neurosci* 1995;18:459-461.
16. Belsham DD, Woon-Chee Y, Greenberg CR, Wrogemann K. Analysis of the CAG repeat region of the androgen receptor gene in a kindred with X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *J Neurol Sci* 1992;112:133-138.
17. Ferlini A, Patrosso MC, Guidetti D, et al. Androgen receptor gene (CAG)_n repeat analysis in the differential diagnosis between Kennedy disease and other motoneuron disorders. *Am J Med Gen* 1995;55:105-111.
18. Goldenberg JN, Bradley WG. Testosterone therapy and the pathogenesis of Kennedy's disease (X-linked bulbospinal muscular atrophy). *J Neurol Sci* 1996;135:158-161.