

Myotonik Distrofi’li Olguların Nöromusküler Tutulum Yönünden Değerlendirilmesi (32 Olgunun Prospektif Analizi)

Uzman Dr. NUR YÜCEYAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Doçent Dr. HATİCE KARASOY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

Yrd. Doç Dr. AHMET GÖKÇAY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

İletişim:

Dr. Nur Yüceyar
EÜTF Nöroloji ABD,
35110 Bornova - İzmir

Telf: 0232. 388 09 80

Fax: 0232. 388 09 80

E mail: nyuceyar@med.ege.edu.tr

Myotonik Distrofi'li Olguların Nöromusküler Tutulum Yönünden Değerlendirilmesi (32 Olgunun Prospektif Analizi)

ÖZET Myotonik Musküler Distrofi (MMD) erişkin musküler distrofilerin en sık görülen formu olup otozomal dominant kalıtım gösterir. MMD'de aynı soya bağlı hasta bireyleri arasında klinik fenotipte belirgin farklılık görülebilmesi, bir sonraki soyda hastalığın daha genç yaşta ve daha ağır bir şekilde görülmesi MMD' nin belirgin özelliğidir. Hastalık başlangıç yaşı ve başlangıç semptomu oldukça değişkendir. Bu çalışmada 27 ayrı aileden 32 MMD

tanısı almış hasta klinik özellikleri açısından prospektif olarak değerlendirilmişlerdir. Hastalar başlangıç yaşı (konjenital, çocukluk çağı, erişkin başlangıçlı) ve kalıtım özellikleri (maternal ve paternal) dikkate alınarak bazı alt gruplara ayrılmış ve klinik özellikleri ve disabilite skorları açısından karşılaştırılmışlardır. Hastalık süresi ve disabilite skorları arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Erişkin başlangıçlı hastalar çocukluk başlangıçlı olgulardan daha fazla disabiliteye sahiptirler. Myotoni, fasiyal kas, boyun kasları ve distal (el- ayak bileği) kas güçsüzlüğü en sık saptanan klinik bulgulardır. Olgularımızdaki klinik özellikler son literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: myotonik musküler distrofi, klinik özellikler, kas güçsüzlüğü, myotoni

Evaluation of Patients with Myotonic Muscular Dystrophy with regard to Neuromuscular Involvement (A Prospective Analysis of 32 Patients)

ABSTRACT Myotonic muscular dystrophy (MMD) is the most common form of adult muscular dystrophy and is inherited as an autosomal dominant trait. Extreme variation of clinical expression between multiple members of each pedigree and apparent worsening of the disease in subsequent generations are the constant features of the disease. MMD has a wide variation in its age of onset and in the presenting signs and symptoms. In this study 32

MMD patients from 27 different pedigrees were prospectively evaluated. They were categorized into different subgroups on the basis of age of onset (congenital form, childhood-onset form, adult-onset form). They were also separated into two groups according to maternal or paternal inheritance. These groups were compared with each by using disability scores. No significant correlation was found between the disease duration and disability scores. The disability scores were significantly higher in adult-onset MMD patients than in the childhood onset ones. Myotonia, weakness of facial muscles, neck muscles and muscles of hand and ankle were the most common signs. Our clinical findings were discussed on the basis of recent literature.

Key Words: Myotonic muscular dystrophy, clinical manifestations, muscle weakness, myotonia.

GİRİŞ

Myotonik Musküler Distrofi (MMD) otozomal dominant (OD) geçiş gösteren, başlıca myotoni, atrofi, progressif kas güçsüzlüğü ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Erişkin musküler distrofilerin en sık görülen formu olup, 8500 kişide de bir şeklinde bir insidans verilmektedir (4,10). İlk olarak 1909 da Steinert tarafından tanımlanmış ve Steinert hastalığı, dystrophia myotonica veya myotonia atrophica adları günümüzde de kullanılmaktadır (4,10).

MMD' de OD kalıtmından sorumlu genetik bozukluk, 19. kromozomun uzun kolu üzerinde 13.3' te lokalize myotonin protein kinaz (DMPK) geninin 3' bölgesindeki anormal CTG tekrarıdır (4,11,13,21). Trinükleotid tekrar bozukluğunun hangi mekanizmalarla semptom ve bulgu doğurduğu henüz açık değildir. Karakteristik myotoni, kas istirahat membran potansiyelinin azalması, birçok organı ilgilendiren tutulumu nedeni ile yıllarca hücre membranlarının

biyokimyasal defekti üzerinde durulmuştur (4,6). DMPK proteini tüm dokularda yaygın olarak bulunmakta; aktin-myozin kontraksiyon regülasyonu, ion kanal aktivasyon modülasyonu, hücre şeklinin belirlenmesi gibi önemli fonksiyonları olduğu öne sürülmektedir (3,6,21,30). Ancak hayvan deneylerinde DMPK protein eksikliği karakteristik klinik tabloyu doğurmamıştır (8,11). Genetik patomekanizma tam olarak açık olmamasına rağmen primer metabolik etkinin DMPK' nın diğer dokulardaki regülasyonu ve aktivitesindeki bozulmadan ziyade, CTG tekrarı ve onun değişken sayısı, buna bağlı komşu gen regülasyonu ve RNA homeostazında bozulma olduğu öne sürülmektedir (4,8,11).

MMD' de gerek myotoni, gerekse kas güçsüzlüğü ve atrofi oluşumunun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. DMPK eksikliğinin intrasellüler kalsiyum metabolizma regülasyon bozukluğuna yol açtığı ve bunun sarkoplazmik retikulum hasarı ile kas liflerinde etkilenme yarattığı gösterilmiştir (6). Bir diğer çalışmada kas güçsüzlüğü şiddetinin tip-1 liflerindeki egemenlik, hipertrofik tip-2 liflerinin sayısında azalma ile yakın ilişkili olduğu öne sürülmüş (28); bu çalışmalarda primer nörojenik köken saptanmamıştır (5,28). Myotoni için morfolojik patern oluşturulamamış (5), yavaş K+ kanallarında fonksiyon değişikliği ile ilişkisi öne sürülmüştür (2).

1992' de genetik defektin belirlenmesi ardından genetik ve moleküler biyoloji konusunda hastalık ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır (4,12,14,24).

Bu çalışmada MMD'li hastalarda nöromusküler tutulum açısından klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmış ve hastaların 1-4 yıl arasındaki prospektif izlem sonuçları sunulmuştur.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Nöromusküler polikliniğimizde takip edilmekte olan 32 MMD tanılı olgu demografik bilgileri, klinik özellikleri açısından prospektif olarak değerlendirmeye alındı. MMD tanısı klinik, elektrofizyolojik ve aile öyküleri temelinde konuldu. Tüm olguların birinci dereceden akrabaları polikliniğimize çağrıldı,

gelebilen bireylerde klinik bakı yapıldı, danışmanlık verildi. Ayrıntılı nörolojik bakıları yapılan ve kas gücü MRC skalasına göre değerlendirilen olgularda hastalık derecesi (24) belirlendi ve MDRS (17) skalasına göre MMD derecelendirmesi yapıldı. Hastalık derecesi ve MDRS derecelendirmesi aşağıda belirtilmiştir.

Hastalık derecesi (24):

- 1- **Hafif derece:** Normal günlük aktiviteleri etkilemeyecek derecede fonksiyonel bozukluk
- 2- **Orta derece:** Hafif işlerde çalışmaya izin verecek fonksiyonel bozukluk
- 3- **İleri derece:** Günlük aktivitelerin çoğunu engelleyecek derecede fonksiyonel bozukluk

MDRS Derecelendirmesi (17):

- 1- Klinik olarak kas tutuluş bulgusu yok.
- 2- Minimal kas tutuluş bulguları var (myotoni, temporal kaslarda erime, fasiyal güçsüzlük, pitoz, nazal konuşması) ancak distal kas güçsüzlüğü yok.
- 3- Yukarıdaki bulgulara ek olarak sadece distal güçsüzlük var.
- 4- Distal güçsüzlüğe ek olarak hafif ve orta derecede proksimal güçsüzlük var.
- 5- Distal güçsüzlüğe ek olarak ileri derecede proksimal güçsüzlük var.

Çocukluk ve erişkin yaş başlangıçlı olgular, hastalık süreleri göz önüne alınarak, hastalık derecesi ve MDRS skoru açısından araştırıldı. Maternal ve paternal başlangıçlı olanlar arasında da her iki parametre açısından karşılaştırma yapıldı. Hastalık süresi ile hastalık derecesi ve MDRS skoru arasındaki ilişki de ayrıca araştırıldı.

İstatistiksel analizde; karşılaştırmalı çalışmalarda Student's t-testi, Duncan Multiple Range Varyans analizi, korelasyon çalışmalarında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Demografik Bilgiler:

Yaşları 6-69 yaş arasında değişen 17 kadın, 15 erkek 27 ayrı aileden 32 MMD tanılı olgu çalışmaya alınmıştır. Hastaların diğer demografik bilgileri **Tablo-1'de** verilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı dikkate alındığında, erişkin yaş başlangıçlı 20,

Tablo 1: 32 MMD Olgusunun Demografik Özellikleri

Ortalama Yaş : 37,3 ±15,4 (sınır:6-69 yaş)
Kadın:17 Erkek:15
Ortalama Hastalık Süresi :16,1±12,1 (sınır:2-49 yıl)
Ortalama Başlangıç Yaş:
Tüm olgular (n:32): 21,3±12,4 (sınır:0-47 yaş)
Çocukluk yaş başlangıçlı (n:11) 9,5±2,2 (sınır:7-15 yaş)
Erişkin yaş başlangıçlı (n:20) 28,8±9,2 (sınır:16-47 yaş)

çocukluk yaş başlangıçlı 11 ve konjenital başlangıçlı 1 olgu bulunmaktadır. Aile öyküleri değerlendirildiğinde 17 olgu maternal, 11 olgu paternal kalıtım özelliği göstermiştir. 4 olguda ise ailesel özellik, hastaların soy geçmişleri ile ilgili yetersiz bilgileri nedeniyle belirlenememiştir. Hasta olan aile bireyleri incelenebilen veya yeterli bilgi alınabilen 20 olgunun 18' inde antisipasyon ile uyumlu klinik bulgular ve bilgiler saptanmıştır.

Myotoni en sık başlangıç bulgusu olarak 20 hastada tanımlanmıştır. Distal güçsüzlük 5 olguda tek başına, 2 olguda myotoni ile birlikte olmak üzere 7 olguda, yutma güçlüğü 2 olguda tek başına, 2 olguda myotoni ile birlikte olmak üzere 4 olguda, katarakt tek başına olarak 4 olguda başlangıç bulgusu olarak tanımlanmıştır. Aile öyküsü olan hastaların yakınlarının bakısı sonucunda 15 olguda aile içi fenotip özelliği aynı, 3 olguda ayrı özellikler saptanmış, geriye kalan hastalarda değerlendirme yapılamamıştır.

Klinik Özellikler:

19 olguda dil ve tenar kasta, 8 olguda sadece tenar kasta aksiyon ve perküsyon myotonisi saptandı. 5 olguda klinik olarak myotoni saptanmaksızın elektrofizyolojik olarak saptandı. 1 olguda ise orbicularis okulide aksiyon myotonisi diğer kaslardaki myotonilere eşlik ediyordu. 18 olguda myotonik semptomların soğuk ile artma gösterdiği belirtildi.

MRC skalasına göre yapılan kas gücü değerlendirmesinde üst ekstremitede (ÜE) ve alt ekstremitede(AE) kas gücü bakısı 9 olguda

normaldi. UE de distal güçsüzlük 14 olguda, distal güçsüzlüğün hakim olduğu distal+proksimal güçsüzlük 8 olguda saptandı. AE'de distal güçsüzlük 17 olguda, distal güçsüzlüğün hakim olduğu distal+proksimal güçsüzlük 4 olguda saptandı. Kas grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde tek başına el parmak abduksiyon ve ekstansiyonu 14 olguda, hem parmak abduksiyonu ve ekstansiyonu, hem fleksör güçsüzlüğü 8 olguda saptandı. AE de ise tek başına ayak bileği dorsal fleksiyon güçsüzlüğü 15 olguda (düşük ayak), dorsifleksiyonun hakim olduğu dorsal ve plantar fleksiyon güçsüzlüğü 6 olguda saptandı. Fasiyal güçsüzlük tüm olgularda, boyun fleksiyon güçsüzlüğü 17 olguda, boyun fleksiyon güçsüzlüğünün hakim olduğu fleksiyon ve ekstansiyon güçsüzlüğü 7 olguda, boyun ekstansörlerinin daha fazla etkilendiği güçsüzlük (düşük baş) 2 olguda saptandı. 16 olguda lingual, 11 olguda masseter, 8 olguda velofaringiyal kaslar güçsüz olarak değerlendirildi. 18 olguda fasiyal, 14 olguda SCM, 6 olguda tenar, 2 olguda önkol kaslarında, 1 olguda ise cruris kaslarında atrofi gözlemlendi. 21 olguda hipo veya arefleksi, 5 olguda elektrofizyolojik olarak sensorimotor polinöropati saptandı. 14 olguda disfoni, 8 olguda oftalmoparezi, 14 olguda pitoz gözlemlendi.

(Tablo-2)

Hafif ve orta derecede hasta olan olguların sayısı sırasıyla 13 ve 12 iken, 7 MMD li hasta 3.derecede hasta idi. MDRS sınıflamasına göre (1). derecede hasta bulunmaz iken, (2). derecede 9 hasta, (3). derecede 15 hasta, (4). derecede 8 hasta vardı. MMD'li olguların hastalık derecesi

Tablo 2: 32 MMD Olgusunun Klinik Özellikleri

Fasiyal Kas Güçsüzlüğü	%100	Oftalmoparezi	%25
Myotoni	%84	Pitoz	%44
Masseter Kas Güçsüzlüğü	%34	Distal Güçsüzlük	%72
Lingual Güçsüzlük	%50	Distal+proksimal güçsüzlük	%25
Velofaringiyal Kas Güçsüzlüğü	%25	Atrofi	%69
Disfoni	%44	Hipo-arefleksi	%66
Boyun Kasları Güçsüzlüğü	%81	Kuğu boynu görünümü	%28

ve MDRS skalası arasında anlamlı korelasyon saptandı. MDRS skalası yüksek olguların hastalık derecelerinde de yükseklik mevcuttu. Hastalık süresi ile hastalık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak hastalık derecesi (3) olan olguların hastalık süresi (28,2±2,1 yıl) hastalık derecesi (1) olan olguların hastalık sürelerinden (11,6±3,0 yıl) anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.05$). Hastalık süresi ve MDRS arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak MDRS skoru (4) olan hastaların ortalama hastalık süresi (25,8±2,1 yıl) (2) ve (3) olan hastaların ortalama hastalık sürelerinden (sırasıyla; 11,7±4 ve 14,9±2,3 yıl) anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.05$).

Maternal ve paternal kalıtım özelliği gösteren olgular hastalık süreleri dikkate alınarak hastalık derecesi ve MDRS skoru açısından karşılaştırıldı. Ortalama başlangıç yaşı açısından maternal (20,6±5,2 yaş) ve paternal kalıtlı bireylerde (22,5±4,2 yaş) anlamlı fark saptanmadı. Maternal kalıtlı olguların (17 olgu) % 64'ü MDRS (3) veya (4) derecesinde bulundu. Paternal kalıtlı olguların (11 olgu) ise % 90'ı MDRS (3) veya (4) derecesindeydi. Maternal kalıtlı olguların % 47'si (2) veya (3) hastalık derecesine sahip iken, paternal kalıtlı olguların % 73'ünde hastalık derecesi (2) veya (3) olarak belirlendi. Ancak paternal kalıtlı olguların karşılaştırılan gruplarda maternal kalıtlı gruba göre ortalama hastalık sürelerinde anlamlı olarak yükseklik mevcuttu.

Çocukluk ve erişkin yaş başlangıçlı olanlar karşılaştırıldı: Hastalık derecesi (2) veya (3) olan olgular çocukluk çağı MMD'li olguların % 36'sını, erişkin yaş başlangıçlı olguların %63 'ünü oluşturuyordu. MDRS (3) veya (4) skoruna sahip

olgular ise çocukluk çağı MMD'lilerin % 65'ini erişkin yaş başlangıçlıların ise % 75 'ini oluşturuyordu. Çocukluk çağı başlangıçlıların değerlendirildikleri ortalama yaş 28,9 iken, erişkinlerin 43,6 idi. Çocukluk çağı MMD 'lilerin ortalama hastalık süreleri erişkin yaş başlangıçlılardan daha fazla olmasına karşın (19,4±3,2 yıl ve 14,8±2,3 yıl) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Erken yaşta başlamanın hastalık derecesi ve MDRS skoru açısından farkını araştırmak amacıyla 15-34 yaş başlangıçlı ve 35-50 yaş başlangıçlı 2 grup karşılaştırıldı. Hastalık süreleri arasında anlamlı fark göstermeyen gruplarda hastalık derecesi (2) veya (3) olan olgular ile MDRS si (3) veya (4) olan olgular her iki grupta anlamlı fark göstermedi.

Kas güçsüzlüğü saptanan olgular ilgili kaslara yönelik ev rehabilitasyon programına alınmış, 32 olgunun 17' sinde myotoniye yönelik tedavi uygulanmıştır. Karşılaştırmalı çalışma yapılmamasına karşın Mexitil başlanan 17 olgunun 11'inde objektif ve subjektif ılımlı olumlu yanıt alınmış, yan etki bildirilmemiştir. Klinik izleminde 9 olguda progresyon (MDRS ve/veya hastalık derecesinde bir derece yükselme) izlenmiştir. Hafif derecede kas güçsüzlüğü olan veya hiç kas güçsüzlüğü olmayan 6 olguda yorgunluk belirgin yakınma olarak tanımlanmış, bu olgular rehabilitasyondan yarar görmüşlerdir.

TARTIŞMA

MMD'de aynı soya bağlı hasta bireyleri arasında klinik fenotipte belirgin farklılık görülebilmektedir. Bir sonraki soyda hastalığın

daha genç yaşta ve daha ağır bir şekilde görülmesi yani antisipasyon, MMD' nin bir diğer özelliğidir (7,9,11,16,21,26). Anneden her iki cinse kalıtımla geçen ve diğer formlardan daha ağır seyreden konjenital form bunun en dramatik örneğidir (9,10,20,23,26). Aile bireyleri değerlendirilebilen olgularımızın %90'ında antisipasyon özelliği saptanmıştır.

Başlangıç yaşı doğumdan 60 yaş ve üzerine kadar oldukça değişkenlik gösterir. Ancak uzun asemptomatik period olabileceği için her hasta için kesin başlangıç yaşını belirlemek mümkün olmayabilir: Hastalık başlangıç yaşı ile ilişkili olarak MMD' de farklı klinik sendromlar görülebilir (4,11,12). En hafif veya senil form 50 yaş ve üzeri yaşlarda ortaya çıkan katarakt ile karakterizedir. Minimal kas güçsüzlüğü eşlik edebilir. Çoğu hastaların ebeveynleri olan bu gruptaki olgular çalışmamıza alınmamıştır. MMD' nin en ağır formu konjenital MMD' ye ise fasiyal dipleji, hipotoni, motor ve mental gelişimde gerilik, arthrogryipozis, neonatal solunumsal güçsüzlük eşlik eder ve yeni doğan döneminde fatal seyirli olabilir (20,23). Erken çocukluk döneminde hipotoni ve motor fonksiyonlar düzelme gösterir, ancak geç çocukluk ve adolesans döneminde klasik erişkin MMD' deki gibi bulgular ortaya çıkar. 6 yaşındaki olgumuz karakteristik Konjenital MMD özellikleri taşımaktadır. Olguda motor mental retardasyon, fasiyal dipleji, orofaringiyal disfaji, kardiyak ileti bozukluğu, ve klinik olarak saptanmamasına karşın elektrofizyolojik olarak myotoni saptanmıştır.

Erken başlangıçlı veya çocukluk çağı MMD li olgular nadir olarak bildirilmektedir (4). Doğum sırasında solunum problemleri ve hipotoni bu olgularda gözlenmezken sıklıkla mental retardasyon, kardiyak ve gastrointestinal tutulum eşlik edebilir (4,12). Öykülerinde yenidoğan döneminde yutma veya solunumsal sorun tanımlanmayan ve 5 'i paternal kalıtım özelliği gösteren 11 olgumuz (% 34) benzer özellikler göstermiştir. Çoğunda ılımlı veya sınırda mental gerilik bulunmakta, tamamında santral sinir sistemi tutulumu ile ilgili bulgular ve %72 sinde progresyon göstermeyen disfaji bulunmaktadır. Bu olgularda %64 oranında gastrointestinal tutulum ve %55 inde kardiyak ve % 45'inde endokrin tutulum bulguları saptanmıştır.

Genç veya erken erişkin dönemde klasik olarak

kas güçsüzlüğü, myotoni, katarakt, gonadal atrofi, ve ılımlı mental bozukluk görülür. Çalışmamızda 20 olgu bu grup içindedir. Erişkin başlangıçlı MMD' de en sık başlangıç bulgusu kas güçsüzlüğü olarak bildirilmiştir. (4,10,12); Çalışmamızda ise myotoni % 63 olguda başlangıç bulgusu olarak tanımlanmış, ancak genel olarak MMD' li olguların fasiyal veya ekstremiteler hafif güçsüzlüğüne karşı ilgisiz oldukları gözlenmiştir. Kas tutulum özellikleri diğer erişkin kalıtsal myopatiler arasında karakteristiktir. Fasiyal kaslarda güçsüzlük, pitozis, sternokleidomastoid ve diğer boyun kaslarında atrofiye bağlı kuğu boynu görünümü, distal güçsüzlüğe bağlı el bileğinde ve ayakta düşüklük, parmakların uzun fleksör ve ekstensörlerinde güçsüzlük gözlenir. Olgularımız da bu özellikleri göstermiştir. Çalışmamızda en sık tutulan kas grubu fasiyal kaslar, boyun kasları üstte el parmak abduktör ve ekstansör kasları, altta ayak bileği dorsifleksörleridir. Hastalığın ilerlemesi ile daha genel kas güçsüzlüğü gelişir, ancak proksimal kaslarda bu evrede bile ileri güçsüzlük görülmez. Bu nedenle günlük aktiviteler ileri derecede kısıtlanmaz (4).

Semptomatik erişkin MMD' li olguların tümünde myotoni gözlenebilir (4). Myotoninin şiddeti egzersiz ve ısı ile değişir. Soğukla myotonide artma olgularımızın % 56' sında tanımlanmıştır. Periferik sinir tutulumu nadir olarak bildirilmiş olmasına karşın elektrofizyolojik ve histopatolojik çalışmalarda periferik sinirlerin de etkilendiği gösterilmiştir (4,5,19). Olgularımızın % 15 inde elektrofizyolojik olarak doğrulanmış sensorimotor polinöropati saptanmıştır.

Daha erken yaş başlangıçlı olguların daha fazla ve daha hızlı kas tutulum göstereceği genel görüşüne karşın 10 yıllık prospektif bir çalışmada erişkin başlangıçlı formda kas güçsüzlüğünün konjenital forma göre daha ilerleyici olduğu bildirilmiştir (4,12). Çalışmamızda da çocukluk çağı ile karşılaştırıldığında hastalık süresi daha az olmasına karşın erişkin başlangıçlı grubun kas güçsüzlüğünün daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Genel kural olarak MMD geninde CTG tekrarı ne kadar fazla ise daha ciddi ve daha erken semptom çıkar. (4,13,26). Ancak bu fenotip-genotip hipotezine uymayan klinik gözlemler mevcuttur (15,18,25). Olgularımızda genetik inceleme yapılamadığından CTG tekrar sayısı ile klinik bulgular karşılaştırılamamıştır.

Maternal geçişte daha fazla disabilite beklenmesine karşın (4) çalışmamızda paternal kalıtım özelliği gösterenlerde anlamlı olarak daha fazla disabilite saptanmış, ancak paternal kalıtmalı grubun hastalık süresinin daha uzun olmasının bu gruptaki disabilitede etkili olabileceği düşünülmüştür.

Kas güçsüzlüğü progressif olmasına karşın uzun yıllar ağır disabilite oluşturmaz (4). 4 yıllık prospektif bu çalışmada %28 olguda progresyon saptanmıştır.

Son yıllarda klasik MMD'den farklı gen lokusu ve klinik özellikleri belirlenen dominant myotonik myopatiler içinde sınıflandırılan myopatiler tanımlanmıştır (4,16). Multisistemik hastalık olan MMD-tip2 fenotipik olarak klasik MMD'ye benzer, ancak CTG trinükleotid sayısında artma yoktur ve genetik anormallik kromozom 3q da belirlenmiştir (1,16,27). Bu olgularda fasiyal kasların genellikle korunduğu, kas güçsüzlüğü ve myotoninin MMD-tip 1 den daha hafif seyrettiği, terleme ve kas ağrısının belirgin olduğu bildirilmektedir (16). Genetik inceleme yapılmayan olgularımızda bu klinik bulgularla her iki tip için kesin ayırım yapılamamıştır. Yine son yıllarda klasik MMD'den distal ve fasiyal güçsüzlüğün eşlik etmediği proksimal güçsüzlük ile fenotipik olarak ayrılan, myotoni, katarakt, frontal kellik, kardiyak ve beyin tutuluşunun görülebildiği, MMD-tip-2 ile aynı genetik lokalizasyondaki proksimal myotonik myopati (PROMM) otozomal dominant myopatiler içinde tanımlanmıştır (16,22). Fenotipik özellikleri nedeniyle PROMM ön tanısıyla izlediğimiz 3 olgu çalışmaya alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Abbruzzese C, Krahe R, Liguori M et al. Myotonic dystrophy phenotype without expansion of CTG repeat: an entity distinct from proximal myotonic myopathy (PROMM)? J Neurol 1996;243:715-721.
2. Behrens MI, Jalil P, Serani A, Vergara F, Alvarez O. Possible role of apamin-sensitive K⁺ channels in myotonic dystrophy. Muscle Nerve 1994;17:1264-1270.
3. Benders AGM, Groenen P, Oerlemans F et al. Myotonic dystrophy protein kinase is involved in the modulation of the Ca homeostasis in skeletal muscle cells. J Clin Invest 1997;100:1440-1447.
4. Brewster B, Groenen P, Wieringa B. Myotonic Dystrophy: clinical and molecular aspects. In: Emery A. (ed). Neuromuscular Disorders: clinical and molecular genetics. New York: John Wiley and Sons, 1998; 323-364.
5. Casanova G, Jerusalem F. Myopathology of myotonic dystrophy: a morphometric study. Acta Neuropathol 1979;45:231-240.
6. Damiani E, Angelini C, Pelosi M, et al. Skeletal muscle sarcoplasmic reticulum phenotype in myotonic dystrophy. Neuromusc. Disord 1996; 6:33-47.
7. Gusella JF, MacDonald ME. Trinucleotide instability. A repeating theme in human inherited disorders. Annu Rev Med 1996;47:201-209.
8. Hamshere M, Brook JD. Myotonic dystrophy, knockouts, warts and all. Trends in Genetic 1996;12:332-334.
9. Harley H, Brook JD, Rundle SA. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. Nature 1992;355:545-546.
10. Harper PS, Dyken PR. Early onset dystrophin myotonia –evidence supporting a maternal environmental factor. Lancet 1972; 2:53-55.
11. Jansen G, Groenen P, Bachner D. Abnormal myotonic dystrophy protein kinase levels produce only mild myopathy in mice. Nat Genet 1996; 13:316-324.
12. Johnson ER, Abresch RT, Carter G et al. Profiles of neuromuscular disease: myotonic dystrophy. Am J Phys Med Rehabil 1995; 74: 104-116.
13. Johnson KJ, Boucher CA, King SK et al. Is myotonic dystrophy a single gene disorder?: Biochemical Society Transactions 1996;24:510-513.
14. Jones DH. Myotonic dystrophy-forgotten aspects of an often neglected condition. Editorial comment. Current Opinion in Neurology 1997;10:399-401.
15. Martorell L, Martinez JM, Carey N, Johnson K, Baiget M. Comparison of CTG repeat length expansion and clinical progression of myotonic dystrophy over a five year period. J Med Genet 1995; 32:593-596.
16. Mastaglia F. Myotonic dystrophies –how many are there?. Editorial review. Current Opinion in Neurology 1999;12:491-492.

- 17.Mathieu J, De Braekeeler M, Prevast C, Boily C. Myotonic dystrophy: Clinical assessment of muscular disability on an isolated population with presumed homogenous mutation. *Neurology* 42;203-208,1992.
- 18.Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E et al. Discordant clinical outcome in myotonic dystrophy relatives showing (CTG) n <700 repeats. *Neuromusc Disord* 1995; 5:157-159.
- 19.Panayiotopoulos CP, Scarpalezos S. Dystrophia myotonica. Peripheral nerve involvement and pathogenetic implication. *J Neurol Sci* 1976: 27:1-16.
- 20.Reardon W, Newcombe R, Fenton I, Sibert J, Harper PS. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child* 1993;68:177-181.
- 21.Reddy S, Smith DBJ, Rich MM et al. Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy. *Nat Genet* 13:325-335.
- 22.Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Speich N, Reiners K et al. Proximal myotonic myopathy. Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystroph. *Arch Neurol* 1995;52:25-31.
- 23.Roig M, Balliu P, Navarro C. Presentation, clinical course and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994;11:208-213.
- 24.Rönblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic muscular dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:654-657.
- 25.Tachi N, Kozuka N, Ohya K et al. CTG repeat size and histologic findings of skeletal muscle from patients with congenital myotonic dystrophy. *J Child Neurol* 1996;11:430-432.
- 26.Takahashi S, Miyamoto A, Oki J, Okuno A. CTG trinucleotide repeat length and clinical expression in a family with myotonic dystrophy. *Brain Dev* 1996;18:127-130.
- 27.Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994; 35:269-272.
- 28.Toghi H, Kawamorita A, Utsugisawa K et al. Muscle histopathology in myotonic dystrophy in relation to age and muscular weakness. *Muscle Nerve* 1994;17:1037-1043.
- 29.Von Giesen H-J, Stoll G, Koch MC, Benecke R. Mixed axonal demyelinating polyneuropathy as predominant manifestation of myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 1994;17:701-703.
- 30.Waring JD, Hag R, Tamai K et al. Investigation of myotonic dystrophy kinase isoform translocation and membrane association. *The Journal of Biological Chemistry* 1996; 271:15187-15193.

