

# **Myotonik Distrofi'de Nöromusküler Dışı Sistemik Organ Tutulumu (32 Olgunun Prospektif Analizi)**

**Uzman Dr. Nur YÜCEYAR**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Bornova, İzmir

**Doçent Dr. Hatice KARASOY**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Bornova, İzmir

**Yrd. Doç Dr. Ahmet GÖKÇAY**  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Bornova, İzmir

İletişim:

Dr. Nur Yüceyar  
EÜTF Nöroloji ABD,  
Bornova, İzmir

Tel: 0232.3880980

Fax: 0232.3880980

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



## Myotonik Distrofi'de Nöromusküler Dışı Sistemik Organ Tutulumu (32 Olgunun Prospektif Analizi)

**ÖZET** Myotonik Musküler Distrofi (MMD)'de esas tutuluş bulguları çizgili kasa ait olmasına karşın birçok sistem etkilenmektedir. Aspirasyon pnömonisi ve kardiyak ileti bozukluğu gibi hayati tehdit edebilecek komplikasyonlar görülebilir. Beyin, düz kas, kardiyak sistem, endokrin sistem en sık etkilenmektedir.

Bu çalışmada 32 MMD tanılı olgu, MMD 'de iskelet kası ve sinir dışında sistemik tutuluş sıklığını belirlemek amacı ile incelendi. Tüm olgulara sistemlere yönelik semptomları içeren standart sorgulama uygulandı

ve ileri laboratuvar inceleme yapıldı. Santral sinir sistemi (SSS) % 64 oranında en sık etkilenen sistemdi. Gastrointestinal sistem (GIS)'de % 44, kardiyak sistem (KS)'de % 38, endokrin sistem (ES)'de %38, solunum sistemin (SS)'de % 13 oranında tutuluş bulguları saptandı. Hastalık disabilite derecesi ile SSS, KS ve SS tutuluşu arasında anlamlı ilişki saptandı. SSS, GIS, KS tutulumu çocukluk çağı başlangıçlılarda erişkin başlangıçlı forma göre anlamlı daha fazla oranda saptandı.

MMD'de sistemik tutuluş bulgularını bilmek, bunlara yönelik semptomatik tedavi yaklaşımlarıyla hastaları desteklemek, hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacak ve yaşam kalitesini yükseltecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Myotonik musküler distrofi, santral sinir sistemi, kardiyak sistem, gastrointestinal sistem, endokrin sistem, solunum sistemi

## Systemic Organ Involvement In Myotonic Dystrophy Except For Neuromuscular Symptoms (A prospective Analysis of 32 Patients)

**ABSTRACT** Although principal manifestations of Myotonic Muscular Dystrophy (MMD) are in skeletal muscle, the disease affects many different organs some of which can be life threatening e.g. aspiration pneumonia and cardiac conduction abnormalities. Brain, smooth muscle, cardiac conduction system and endocrine system are the most affected systems. In this study, 32 MMD patients were evaluated in order to determine the frequency of the involvement of systems except for skeletal muscle and nerve. The patients were interviewed with regard to their symptoms related to each systems with a standardized questionnaire and also were undergone

some laboratory studies. Central nervous system (CNS) was the most affected system among our MMD patients (%63) followed by gastrointestinal system (GIS) (% 44), cardiac system (CS) (% 38), endocrine system (% 38) and respiratory system (RS) (% 13). A significant relation was found between the degree of disability and the involvement of CNS, CS and respiratory system. GIS, CNS, and cardiac system were significantly much more affected in childhood onset MMD patients than in adult onset ones.

Being aware of the type of problems related to system involvement and supporting patients with symptomatic management process will greatly help to improve quality of life and to reduce the morbidity and mortality in MMD.

**Key Words:** Myotonic muscular dystrophy, central nervous system, gastrointestinal system, cardiac system, endocrine system, respiratory system.

## GİRİŞ

Myotonik Musküler Distrofi (MMD), progressif kas güçsüzlüğü, myotoni ve atrofi ile karakterize erişkin musküler distrofiler içinde en sık görülen bozukluktur. 19. Kromozom üzerinde anormal sayıda CTG tekrarı otozomal dominant kalıttan sorumlu genetik bozukluk olarak belirlenmiştir (3,17). MMD multisistemik bir hastalıktır ve iskelet kasındaki tutulum, hastalığın sadece bir bölümünü yansıtır. Kardiyak sistem (KS), santral sinir sistemi (SSS), gastrointestinal sistem (GIS), düz kas, lens başta olmak üzere birçok sisteminin tutulumu iskelet kası tutulumuna eşlik edebilir(3,9,15). Kas dışı organ tutulumu MMD'nin başlangıç bulgusu veya hastalığı yansıtan tek bulgu da olabilmektedir (3,15,25). Aile içinde bile çok değişken klinik varyasyonlar görülebilen MMD'de (3) kas dışı organ tutulumunun araştırmacılar tarafından farklı oranlarda ve farklı başlangıç yaşlarında bildirilmesi şaşırtıcı değildir.

MMD'de en önemli ölüm nedenleri aspirasyon pnömonisi ve kardiyak ileti bozukluğu olarak bildirilmiştir(3,9,15). İskelet kası dışında diğer sistemlerin etkilenmesine bağlı sorunlar hastaların yaşam kalitesini daha fazla engelleyebilmektedir. Bu nedenle MMD'li olguların multisistemik tutulumu yönünden takibi klinisyen için önem taşımaktadır.

Bu çalışmada MMD tanısı alan hastalar kas dışı organ tutulumu açısından ayrıntılı sorgulanmış ve ileri laboratuvar tetkikleri yapılmıştır. Olgularımızda görülme sıklığı ve özellikleri, hastalık disabilitesi, hastalık süresi, başlangıç yaş formu ile ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Nöromusküler polikliniğimizde takip edilmekte olan, tanısı klinik, elektrofizyolojik ve aile öykülerine dayanılarak konulan 32 MMD tanılı olgu, klinik özellikleri, sistemik tutulumları açısından prospektif olarak değerlendirmeye alındı. Son nörolojik bakışı dikkate alınarak kas gücü MRC skalasına göre değerlendirilen olgularda hastalık derecesi (25) belirlendi ve MDRS (19) skalasına göre MMD derecelendirmesi yapıldı.

Hastalık derecesi ve MDRS derecelendirmesi aşağıda verilmiştir:

**Hastalık derecesi:** (25)

**Hafif derece:** Normal günlük aktiviteleri etkilemeyecek derecede fonksiyonel bozukluk

**Orta derece:** Hafif işlerde çalışmaya izin verecek fonksiyonel bozukluk

**İleri derece:** Günlük aktivitelerin çoğunu engelleyecek derecede fonksiyonel bozukluk

## MDRS Derecelendirmesi (19)

(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.

Tüm olgulara santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyak sistem, solunum sistemi ve endokrin sisteme yönelik standart sorgulama uygulandı, gereğinde yakınlarından bilgi alındı ve bu sistemlere yönelik ileri laboratuvar araştırma yapıldı.

Apatik, mental retarde görünüm, WAIS-R IQ değerlendirmesinde sınır zeka veya normalin altında zeka varlığı, gün içi aşırı uyuklama (GIAU) tanımlanması, beyaz cevherde hiperintens alanlar şeklinde anormal MRI bulguları SSS tutulumu lehine değerlendirildi (2,4,8,10,26). Kardiyak yakınma (göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop, dispne/ortopne) açısından sorgulanan olguların tümüne EKG ve/veya EKO tetkiki yapıldı, P-R mesafesi ölçüldü, gereğinde Holter monitörleme ile değerlendirildi. Dispne, takipne, siyanoz, sık enfeksiyonlar açısından sorgulanan hastalar PA akciğer grafisi, gereğinde kan gazı ve solunum testleri ile değerlendirildiler. Gastrointestinal sistem tutulumu yönünden hastalar öncelikle orofaringiyal disfaji açısından ayrıntılı sorgulandı ve bu olguların 18 inde orofaringiyal yutmaya yönelik elektrofizyolojik testler yapıldı, sonuçları başka bir çalışmada sunuldu. Bolus kontrolünde güçlük, boğazında takılma hissi, boğazını temizleme ihtiyacı, yutma sırasında öksürük, yutma sırasında postür değişikliği, kilo kaybı, nazal regürjitasyon orofaringiyal disfaji lehine değerlendirildi. GIS düz kas tutulumu açısından dispeptik yakınmalar

(bulantı-kusma, meteorizm, dolgunluk hissi), abdominal ağrı, regurjitasyon, odinofaji barsak alışkanlıkları (diare, konstipasyon) ve anal inkontinans varlığı açısından hastalar sorgulandı. Onay alınabilen ve teste uyum gösteren hastalarda özafagus pasaj grafisi, motilite testleri yapıldı. Endokrin sistem tutulumu açısından hastalarda infertilite, libido azlığı, impotans, sık fetal kayıp, menstruel bozukluk varlığı sorgulandı, açlık kan şekeri yüksekliği olan olgularda OGTT düzeyleri incelenerek insülin rezistansı araştırıldı. Oftalmik tutuluş açısından hastalarda katarakt sorgulandı ve ilgili yakınması olanlarda slit lamb ile oftalmolog tarafından araştırıldı. Sistem tutuluşu ile hastalık disabilitesi (hastalık derecesi, MDRC), hastalık süresi, başlangıç formu, kalıtım şekli arasında ilişki araştırıldı.

İstatistiksel analizde karşılaştırmalı çalışmalarda Student's t testi, Duncan Multiple Range Varyans analizi, korelasyon çalışmalarında Spearman korelasyon analizi kullanılmış,  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak alınmıştır.

## SONUÇLAR

### Demografik Bilgiler:

Yaşları 6-69 yaş arasında değişen 17 kadın 15 erkek 32 MMD tanılı olgu çalışmaya alındı. Ortalama yaş 37,34 yaş (yaş sınırı:6-69 yaş), ortalama hastalık süresi 16,12 yıl (sınır:2-49 yıl), ortalama başlangıç yaş: 21,25 yaş (sınır:0-47 yaş) olarak belirlendi. Hastalığın başlangıç yaşı dikkate alındığında, erişkin yaş başlangıçlı 20, çocuk yaş başlangıçlı 11 ve konjenital başlangıçlı 1 olgu bulunmaktadır. Aile öyküleri değerlendirildiğinde 17 olgu maternal, 11 olgu paternal kalıtım özelliği göstermiştir.

### Nöromusküler Dışı Organ Tutulum Özellikleri:

**Santral Sinir Sistemi Tutulumu:** 20 olguda santral sinir sistemi tutuluşu ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulgular saptandı. Bu olguların hepsi apatik veya mental retarde görünümde idi ve 15 olguda GİAU tanımlandı. 20 olgunun 8 inde IQ (WAIS-R) testi normalin altında bulunurken, 12 olguda sınır zeka saptandı. 21 hasta ilkökul mezunu, 3 hasta ortaokul, 4 hasta lise ve 4 hasta yüksek okul mezunu idi. MRI'de hiperintens lezyonlar şeklinde anormal bulgular saptanan 9 olguda SSS tutulumu ile uyumlu diğer bulgular da mevcuttu.

**Kardiyak Sistem Tutulumu:** EKG ve/veya EKO'daki anormal bulgularına dayanarak 12 olguda kardiyak sistem tutulumu düşünüldü. Bu olguların ancak %17'sinde kardiyak yakınma tanımlanıyordu. 3 olguda EKG normal olmasına karşın EKO da patolojik bulgular saptandı. EKG de patolojik olarak P-R intervalinde uzama (1 hasta), aritmi (2 hasta), sinus bradikardisi (3 hasta), A-V blok (1 hasta), dal blokları (2 hasta), ventriküler erken vurular (1 hasta), iskemik bulgular (3 hasta) gözlemlendi. EKO'da ise mitral yetmezlik (2 hasta), aort yetmezliği (2 hasta), mitral valv prolapsusu (1 hasta), diastolik fonksiyon bozukluğu (1 hasta) saptandı.

**Solunum Sistem Tutulumu:** Solunum sistemi ile ilgili yakınması olan biri konjenital formda olan 4 olguya ileri tetkikler yapıldı ve bu olgularda anormal solunum testleri, atelektazi ile uyumlu radyolojik bulgular saptandı.

**Gastrointestinal Sistem Tutulumu:** 14 olguda gastrointestinal sistemin çizgili ve düz kas tutulumu lehine yakınma ve bulgular saptandı. 12 olguda klinik ve orofaringiyal yutmaya yönelik elektrofizyolojik tetkiklerde orofaringiyal disfaji saptandı. 6 olguda dispepsi, 2 olguda açıklanamayan abdominal ağrılar, 2 olguda regurjitasyon ve odinofaji tanımlandı. 6 olguda ısrarlı konstipasyon ve 2 olguda sık dışkılama, 3 olguda irritable kolon sendromuna benzer şekilde diare ve konstipasyon tanımlandı. Anal inkontinans tanımlayan bir hastada rektal tuşede anal sfinkter tonusu hissedilemedi. 4 olguda özafagus pasaj grafisi ve/veya motilite çalışmaları ile özafagus motilite bozukluğu saptandı. UES ve AES basıncı normal sınırlarda bulundu. Batın USG de 2 olguda yağlı karaciğer dışında patoloji saptanmadı. Kolelistektomi öyküsü hiçbir olguda tanımlanmadı.

**Endokrin Sistem Tutulumu:** 12 olguda endokrin sistem tutulum bulguları saptandı. 11'inde frontal kellik, 6 olguda infertilite, 7 olguda impotans ve libido azalması tanımlandı. İleri laboratuvar tetkik yapılabilen 10 olgunun 3'ünde sperm bozukluğu, 2 olguda skrotal atrofi ve 1 olguda hormonal testlerde bozukluk saptandı.

SSS, kardiyak sistem, solunum sistemi tutuluş özelliği gösterenler, tutulum göstermeyenlerden

anlamli olarak fazla hastalik derecesi ve MDRS skoruna sahiptiler. Sistem tutulumlari ve hastalik sureleri arasinda iliski arastirildiginda; genel olarak kas dısı sistem tutulumu gosterenler o sistem tutulumunu gstermeyenlerden daha fazla hastalik surelerine sahiptiler. Ancak bu yukseklik sadece GIS tutulumunda anlamli olarak bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo-1).

Baslangic formlari acısından arastirildiginda cocukluk çagi baslangıçlılar erişkin yaş başlangıçlılara göre daha fazla kas dısı sistemik tutulum gsterdiler. SSS ve GIS ve kardiyak sistem tutulumu anlamli olarak cocukluk çagi

başlangıçlılarda daha sık saptandı  $p<0.05$  (Tablo-1). Endokrin sistem tutuluşundaki erkek egemenliği dışında diğer sistem tutulumlari her iki cinste eşit gözlendi. Kalıtım şekli açısından arastirildiginda solunum, endokrin tutulum maternal geçişlilerde anlamli olarak fazla rastlanırken, kardiyak tutulum anlamli olarak paternal grupta daha fazla bulundu.

Sistemik tutulumların birbirleriyle iliskisi açısından arastirilan hastaların 16'sında orofaringiyal disfaji ve/veya gastrointestinal sistem tutulum ile birlikte SSS tutulumu ile uyumlu bulgular saptandı. Diğer sistem tutulumlari birbirlerinden

**Tablo-1:** Nöromusküler Dışı Sistem Tutulumu Gösteren Olguların Genel Özellikleri

Sistem Tutulumu (hasta sayısı)	Cinsiyet (K/E)	Ortalama Hast. Süresi (yıl)	Başlangıç formu Ç (%) / E (%)	Kalıtım şekli M / P (hasta sayısı)
SSS (20)	11 / 9	19.8	100 / 45 (**)	12 / 8
GIS (14)	7 / 7	23.1(*)	64 / 35 (**)	7 / 7
KS (12)	6 / 6	20.0	55 / 30 (**)	5 / 7
ES.(12)	2 / 10	15,0	45 / 35	9 / 3
SS. (4)	2 / 2	19.2	18 / 10	3/ 1

**Kısaltmalar:** SSS:santral sinir sistemi, GIS:gastrointestinal sistem,KS:kardiyak sistem, ES:endokrin sistem, SS:solunum sistemi, Ç: Çocukluk yaş başlangıç, E: Erişkin yaş başlangıç, M:maternal kalıtım, P: paternal kalıtım, (\*):Hastalık süresi ve GIS tutulumu arasında anlamli iliski (\*\*):SSS, GIS, KS tutulumlari cocukluk yaş başlangıçlı olgularda anlamli olarak daha sık

bağımsızdı. % 67 si cocukluk yaş başlangıçlı formda olan orofaringiyal disfajili olguların % 92'sinde SSS tutulumu ile uyumlu bulgular saptandı.

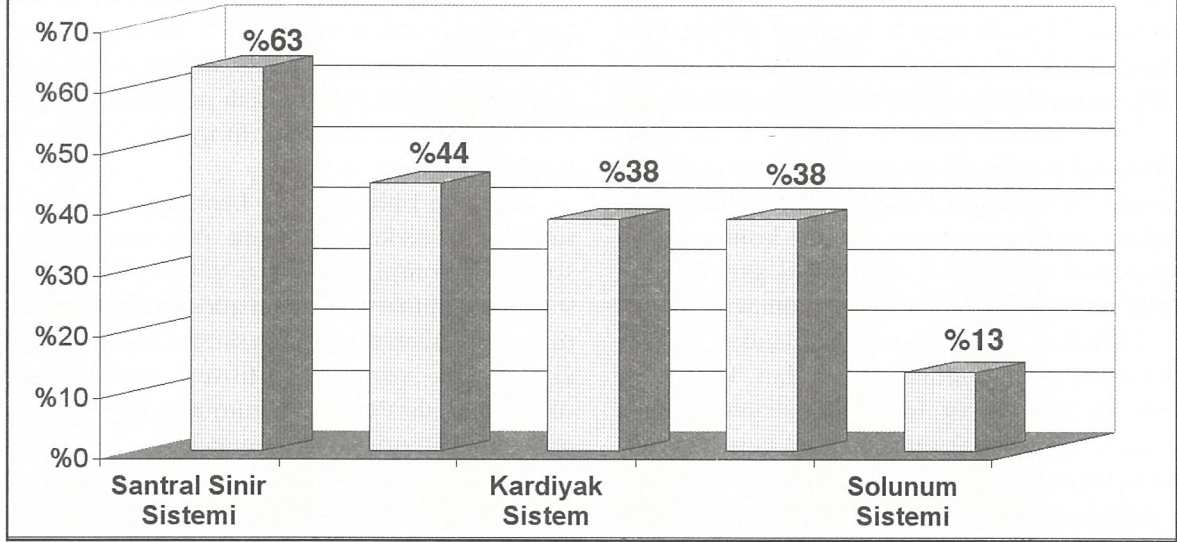
### TARTIőMA

MMD iskelet kası dışında santral sinir sistemi, gastrointestinal, kardiyak, solunum, endokrin sistemi ve lens olmak üzere birçok sistemi etkileyebilmektedir (3,9,15,17). Çalışmamızda SSS en sık tutulum gsteren sistem olmuş, bunu sırasıyla GIS, kardiyak, endokrin ve solunum sistemi izlemiştir (**Grafik -1**).

Cocukluk çagi ve konjenital başlangıçlılarda daha sık olmakla birlikte erişkin başlangıçlı

MMD'li hastaların büyük kısmında da mental fonksiyonlarda progressif olmayan gerilik saptanabilmektedir (1,3,26). Buna paralel olarak MMD'li olgular genel populasyona göre daha düşük eğitim seviyesi ve meslek gruplarına sahiptiler (3). Olgularımızın % 63'ünde sınır zeka veya mental retardasyon saptanmış ve bu olguların % 65'i cocukluk yaş başlangıçlı olarak belirlenmiştir. Hipersomni , genel apati MMD olgularının büyük kısmında tanımlanmıştır (3,26,27). Hipersomni % 39-80 oranında bildirilmekte (26,27), etiopatogenezine yönelik çeşitli görüşler öne sürülmektedir. Respiratuar kas tutulumuna bağlı nokturnal hipoventilasyon veya hastalığın disabilitesine, apatiye, depresyona sekonder olabileceği bildirilmiştir (3,15). Alveolar hipoventilasyon ve hipersomno-

Grafik-1. MMD'li Olgularda Sistemik Tutuluş Dağılımı



lans arasında ilişkinin olmadığı ve kan gazı anormalliğinin düzeltilmesinin hipersomniyi düzeltmediğini belirten çalışmalar (3,6,15,27) olmasına karşın MMD'li olgularda solunum kaslarının tutulumu ve uyku apneleri solunum testleri ve uyku çalışmaları ile öncelikle dışlanması gerekir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hipersomninin SSS tutulumunu yansıttığı şeklinde kanıtlar ortaya konulmuş, (3,15,26,27) hipersomninin medüller retiküler formasyonda katekolaminerjik nöron kaybına bağlı olduğu öne sürülmüştür (22). Bu olgularda metilfenidat ile olumlu yanıt bildirilmiştir (27). Olgularımızın ise %47'sinde hipersomni tanımlandı ve hepsinde SSS tutulumu ile ilgili diğer bulgular saptandı. Bu olguların çoğu aktif görevde olmadığı için medikal tedaviye gerek duyulmadı. Hipersomninin hastalık derecesi ile ilişkisi çok açık değildir (15,26) Hipersomnili olgularımız anlamlı daha yüksek hastalık derecesi ve MDRS skoruna sahiptirler, ancak hastalık süresi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. MMD'de SSS tutulumunu yansıtır şekilde MRI çalışmalarında patolojik bulgular saptanabilmekte, aksini iddia eden çalışmalar (5) yanı sıra, kognitif bozukluğun beyaz madde lezyonları, anterior temporal lob lezyonları ve hastalığın ileri dönemlerinde gözlenen serebral atrofi ile yakın ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar çoğunluktadır (1,2,8). SSS tutulumu gösteren olgularımızın % 45 inde beyaz cevherde hiperintens alanlar şeklinde patolojik bulgular saptanmıştır. MMD olguların irritabl,

hostil, güvensiz ve agresif kişilik şeklinde kişilik bozuklukları sergiledikleri bildirilmiştir (3,4,10). Bu kişilik problemlerinin hastaların yaşadıkları sosyal, fiziksel ve kognitif bozukluklara bağlı beklenen bir durum olduğunu ileri sürülmesine (1) karşın davranış değişikliklerinin genetik mutasyonla ortaya çıkan santral etkilenmeye bağlı olduğu düşünülmekte (4,10), MMD'deki psikopatolojinin bazal ganglionlarda ve serebral korteksde intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri ve parahipokampal bölgedeki nörofibriler yumak oluşumu ile yakın bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir (22,23). Olgularımızın % 40'ında çoğu zaman hasta izleminde zorluklar yaşanmasına neden olabilen anhedoni, emosyonel eksiklik, monoton mood, apati ön planda gözlenmiş ve SSS diğer tutulum bulgularına eşlik etmiştir.

Yorgunluk bu olgularda tanımlanmasına karşın kontrol gruplarına göre belirgin anlamlılık göstermemektedir (26). Ancak olgularımızın %13'inde açıklanacak neden bulunmaksızın yorgunluk belirgin yakınma olmuş, bu olguların çoğunda (%75) SSS tutulum bulguları saptanmıştır.

Klinisyen tarafından sorgulanmadıkça genellikle gözden kaçabilen gastrointestinal sistem tutulumu farklı oranlarda bildirilmiştir(25). Ronblom ve ark tarafından yapılan tek prospektif çalışmada, % 28 inde ilk yakınmalardan biri olarak %25 olguda en fazla disabilite oluşturan yakınma olarak bildirilmiştir (25). Olgularımızın ise hiçbirinde birincil yakınma olarak tanımlanmamıştır.

Disfaji, MMD'de % 25-80 arasında bildirilmektedir (7,25). Olgularımızın ise % 38'inde orofaringiyal disfaji saptanmış, disfajili olgularda çocukluk çağı başlangıçlılar ve santral tutulum gösterenler çoğunluğu oluşturmuştur. MMD'de gastrointestinal traktın düz kas kısmı da etkilenebilmektedir (7,11,25). Manometrik ve videofloroskopik çalışmalarda üst ve alt özafagus basıncında düşme, farinks ve özafagus kontraksiyon relaksasyon zamanı normal olmasına karşın kontraksiyon basıncında azalma (7,11), safra kesesi, gastrik boşalmada gecikme, gastrointestinal motilitede azalma (25) bildirilmektedir. Buna bağlı olarak olgularda klinik sorunlar doğurabilen disfaji, kronik ve epizodik karın ağrısı, intestinal pseudoobstrüksiyon, dispeptik yakınmalar, safra kesesi taşları, diare, konstipasyon görülebilmektedir. MMD'de anal sfinkter kas tutulumuna bağlı anal inkontinans da tanımlanmaktadır (12,25). Abdominal ağrı ve anal inkontinans Ronnblom ve ark tarafından sırasıyla % 55 ve % 30 oranında bildirilmiştir. Daha düşük oranda (%15 ve % 6 sırasıyla) saptanan bu iki semptomatoloji dışında çalışmamızdaki diğer sonuçlar benzer bulunmuştur. MMD'de mesane dilatasyonu bildirilmesine karşın, uterin ve üriner düz kaslar daha az etkilenebilmektedir (3,16). Olgularımızda bu yönde yakınma ve bulgu saptanmamıştır.

Progressif kardiyak konduksiyon sistem anormallikleri MMD'de karakteristiktir ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. His-Purkinje sisteminin etkilenmesine bağlı olarak ileti gecikmesi, kalp bloğu ve atriyal fibrilasyon, atriyal flutter şeklindeki ritm bozuklukları, sinüs bradikardisi en sık saptanan bulgulardır (3,15,20,24). P-R intervalinde 0.20 msn den daha fazla uzama kalp bloğu yönünden uyarı taşır Bununla birlikte normal EKG li olgularda da fatal kalp blokları olabilmektedir (3,13). Belirgin kardiyak semptomun eşlik etmediği EKG bulguları klasik ve konjenital MMD de % 80-90 sıklıkla görülür (15,20,24). Olgularımızda % 83'ü asemptomatik olmak üzere % 38 oranında, bildirilen oranlardan daha az oranda kardiyak tutulum saptanmıştır. Kardiyak hastalık, iskelet kas tutulumu ve CTG tekrarı arasında korelasyon saptanmasına karşın bu ilişkiyi göstermeyen olgular da tanımlanmıştır (3,15). Olgularımızda kardiyak tutulum, hastalık derecesi ve kas tutulum derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Semptomatik primer kardiyak kas tutulumu çok nadirdir ve hastalığın

ileri dönemlerinde görülebilir, bu nedenle EKO rutin olarak önerilmemektedir (15). Bizim çalışmamızda da rutin tarama olarak EKG tetkiki yapılmıştırAncak normal EKG'li iki olguda anormal EKO bulguları saptanmış, özellikle ailelerinde kardiyak hastalık öyküsü olan hastalara periodik EKG ve yıllık EKO tetkikinin uygun olabileceği düşünülmüştür.

MMD de pulmoner ve bronşiyal dokunun tutulumuna ait kesin bir kanıt olmamasına karşın solunum komplikasyonları görülebilmektedir (3,15). Respiratuar kaslardaki güçsüzlük ve myotoni veya solunum merkezinin santral kontrolündeki anormallik sonucu solunum problemleri olabilmektedir (3). % 12 olgumuzda belirgin progresyon göstermeyen solunum sistem tutuluşları hastalık derecesi ile ilişkili bulunmuştur.

Endokrin bozukluklar MMD' de sık olarak bildirilmiştir. Testiküler atrofi, tubul hücrelerinde dejenerasyon, Leydig hücrelerinde hiperplazi, düşük testosteron seviyesi sonucu fertilitede azalma tanımlanmıştır. Bu hastalarda erken dönemde frontal ve temporal kellik gözlenir (3,18). Kadın hastalarda amenore ve menstruel bozukluklar bildirilmiştir (3). İnsülin resistansı ve nadiren pitüüiter fonksiyon bozuklukları gözlenebilir (3,21). Son çalışmalarda adrenal steroid regulasyon bozukluğunun insüline karşı duyarsızlık ve kognitif fonksiyonlarda rolü olduğu belirtilmiştir (14). Olgularımızın % 38'inde endokrin tutulum lehine bulgular saptanmış, hastalık süresi ve hastalık derecesi ile ilişki saptanmamıştır.

Nöromusküler dışı organ tutulumları MMD'de fenotipin bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu multisistem tutuluşun klinisyen tarafından iyi bilinmesi, MMD li hasta ve yakınlarının sorunlarının daha iyi algılanmasını sağlayacak, bu sorunlara yönelik semptomatik yaklaşımlar mortaliteye neden olabilecek komplikasyonları önleme ve yaşam kalitesini artırma şeklinde olumlu sonuçlar doğuracaktır. MMD'li olguların sistematik incelenmesinin klinik yararları yanısıra spesifik organ tutulumlarının belirlenmesi de genetik çalışmalarda moleküler biyolojik bazı oluşturmak açısından önemlidir.



**KAYNAKLAR**

1. Abe K, Fujimura H, Toyooka K, et al. Involvement of the central nervous system in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1994;127:179-185.
2. Bachman G, Damian MS, Koch M, et al. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1996; 38:629-635.
3. 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
4. Bungener C, Jouvent R, Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry* 1998;65:353-356.
5. Corsari B, Provinciali L, Danni M et al. Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand* 1994; 90:211-217.
6. Coccagna G, Mantovani M, Parchi C, Mironi F, Lugaresi E: Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1975;38:977-984.
7. Constantini M, Zanintotto G, Ansemio M et al. Esophageal motor function in patients with myotonic dystrophy. *Digest Dis Sci* 1996; 41:2032-2038.
8. Damian MS, Bachman G, Koch MC. Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. *NeuroReports* 1994; 5:2549-2552.
9. De Die-Smulders CEM, Höweler CJ, Thijs C et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998; 121:1557-1563.
10. Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998;55:635-640.
11. Eckardt VF, Nix W, Kraus W, Bohl J. Esophageal motor function in patients with muscular dystrophy. *Gastroenterology* 1986;90:628-635.
12. Eckardt VF, Nix W, The anal sphincter in patients with myotonic muscular dystrophy. *Gastroenterology* 1991; 100:424-430.
13. Hawley RJ, Miller MR, Gottdiener JS, Cohen A: Myotonic heart disease. A clinical follow- up. *Neurology* 1991;41:259-262.
14. Johansson A, Henriksson A, Olofsson BO, Olsson T. Adrenal steroid dysregulation in dystrophia myotonia. *J Intern Med* 1999;245:345-351.
15. Jones DH. Myotonic dystrophy-forgotten aspects of an often neglected condition. Editorial comment. *Current Opinion in Neurology* 1997;10:399-401.
16. Lenard HG, Goebel HH, Wiegel W. Smooth muscle involvement in congenital myotonic dystrophy. *Neuropaediatrie* 1977;8:42-52.
17. Mastaglia F. Myotonic dystrophies –how many are there?. Editorial review. *Current Opinion in Neurology* 1999;12:491-492.
18. Mastrogiamcomo I, Pagani E, Novelli G, et al. Male hypogonadism in myotonic dystrophy is related to CTG triplet mutation. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:381-383.
19. 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.
20. Morgenlander JC, Virinder N, Saba Z. EKG abnormalities in pediatric patients with Myotonic Dystrophy. *Pediatr Neurol* 1993;9:124-126.
21. Moxley RT, Corbett AJ, Minaker KL, Rowe JW. Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 1984; 15:157-162.
22. Ono S, Takahashi K, Jinna K et al. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic muscular dystrophy. *Neurology* 1998;51:1121-1124.
23. Oyanagi K, Ogawa H, Nakajima T. Rod-like intracytoplasmic inclusions in large neurons of the caudate nucleus: frequent appearance in myotonic dystrophy. *Clin Neuropathol* 1994; 13:134-138.
24. Pencic-Popovic B, Nagulic S, Cebasek R et al. Arrhythmias and conduction defects in myotonic dystrophy (Ambulatory electrocardiographic Monitoring study) *Acta Cardiomiol* 1992;2:119-126.
25. Ronnblom Ai, Forsberg H, Danielson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastrointestinal* 1996;31:654-657.
26. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:510-515.
27. van der Merche FG, Bogaard JM, van der Sluys JC et al. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:626-628.

