

Miyotonik Distrofi Hastalarının CTG Tekrar Sayıları ile Genotip ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi-Olgu Serisi

Evaluation of CTG Repeat Numbers, Genotype and Clinical Findings in Myotonic Dystrophy Patients: A Single Center Experience-Case Series

^{ID} Serap TUTGUN ONRAT^a, ^{ID} Muhsin ELMAS^a, ^{ID} Ümit Can YILDIRIM^a, ^{ID} Hayri DEMİRBAŞ^b

^aAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

^bAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE

*Bu çalışma, ESHG-Human Genetics Conference (6-9 Haziran 2020, Berlin)'da poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Miyotonik distrofi hastalığı (MD), otozomal dominant genetik geçiş özelliği gösteren, motor, psikiyatrik ve bilişsel içerikli klinik bulgularla karakterize, CTG tekrar dizisi artışıyla ilerleyici nörodegeneratif bir hastalıktır. Kromozom 19'un uzun kolunda lokalize (19q13.32) miyotonin-protein kinaz olarak da bilinen miyotonik distrofi protein kinaz ya da distrofi miyotonika protein kinaz (*DMPK*) geni (Chr19:45,769,717-45,782,552-ENSG00000104936) düz, iskelet ve kalp kasında eksprese olan 80-kDa'lık protein kodlar. **Gereç ve Yöntemler:** MD hastalığına sahip farklı ailelerden 17 hastanın öncelikle elektromiyografilerinde (EMG) miyotonik deşarj saptanan hastalar bölümümüze refere edildi, daha sonra pedigrî analizleri yapılan hastalara, moleküler analizleriyle kesin tanı koyuldu. Genotip-fenotip ilişkisi için *DMPK* genindeki CTG tekrar sayılarıyla hastaların cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, tanı koyulma yaşı, hastalığın klinik şiddeti, soy geçmiş özellikleri, öz geçmişlerinde cerrahi operasyon geçirip geçirmediği ve ailede başka etkilenen birey varlığı araştırıldı. **Bulgular:** Afyonkarahisar'ın farklı bölgelerinden, aralarında akrabalık bulunmayan 17 farklı hastanın *DMPK* genindeki CTG tekrar sayılarında artış ve bazı hastalarda geniş ailesel etkilenim tespit edildi. **Sonuç:** MD hastalığında, CTG tekrar sayısı artışıyla hastalığın başlama yaşı arasında ters orantı olmasına karşın, klinik bulgularla CTG tekrar sayısı arasında ilişki yoktur. Güç kaybı ve kaslarda gevşeme kusuruyla ortaya çıkan MD açısından en önemli bulduğumuz, hastamız klinik olarak EMG'de miyotonik deşarjlara sahip olup MD tanısı alan, ancak tekrar sayısı açısından incelendiğinde *DMKPI* geninin her 2 alleli için 8/17 sonucuyla genetik açıdan hastamızın normal tekrar sayısına sahip olmasıdır. Antisipasyon ve değişken ekspresyon sık gözlemlendiği için hastaların mutlaka genel ve detaylı olarak genetik, klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi gerekir.

ABSTRACT Objective: Myotonic dystrophy disease (MD) is a progressive neurodegenerative disease with an autosomal dominant genetic inheritance, with increased CTG repeat sequences. Myotonic dystrophy protein kinase or dystrophy myotonica protein kinase (*DMPK*) gene (Chr19: 45,769,717-45,782,552-ENSG00000104936), also known as myotonine-protein kinase, located on the long arm of chromosome 19, codes for an 80-kDa protein expressed in skeletal and cardiac muscle. **Material and Methods:** 17 patients from different families with myotonic dystrophy disease were first referred to our department with myotonic discharge in their electromyography (EMG), pedigree analyzes and diagnosed with molecular analysis. For genotype-phenotype relationship; of CTG repeats in the *DMPK* gene, sex, the age of onset of the disease, the age of diagnosis, the clinical severity of the disease, family history characteristics, and the presence of other affected individuals in the family were investigated. **Results:** An increase in the number of CTG repeats in the *DMPK* gene of 17 different patients from different regions of Afyonkarahisar, among whom there is no consanguinity, and a wide familial influence in some patients were detected. **Conclusion:** Our patient, whom we find most important in terms of Myotonic Dystrophy, our patient clinically has myotonic discharges in EMG and is diagnosed with myotonic dystrophy, but has a genetically normal number of repeats with a result of 8/17 for both alleles of the *DMKPI* gene when examined in terms of the number of repeats. Since antisipation and variable expressivity are frequently observed, patients should be evaluated in general and detailed genetic, clinical, radiological and laboratory.

Anahtar Kelimeler: Miyotonik distrofi hastalığı; üçlü tekrar artışı; *DMPK* geni

Keywords: Myotonic dystrophy disease; triple repeat increases; *DMPK* gene

Correspondence: Serap TUTGUN ONRAT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, Afyonkarahisar, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: tutgunonrat@yahoo.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 10 Mar 2021 **Accepted:** 16 Jun 2021 **Available online:** 22 Jun 2021

2146-9040 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Miyotonik distrofi (MD; OMIM 605377) 19. kromozomdaki bir genin mutasyonuna bağlı (19q13.3), otozomal dominant geçişli nöromusküler bir kas hastalığıdır. Hastalık sadece çizgili kasları değil, santral sinir sistemini de etkilemektedir. Hastalığın bulguları arasında; miyotoni, kaslarda atrofi, tipik yüz görünümü ve katarakt sayılabilir.¹ Bu saydığımız bulgulara bağlı olarak, hastaların yaşam kaliteleri negatif yönde etkilenmektedir. DM1 ve DM2 olmak üzere 2 tipte incelenen MD için nükleotid tekrar artışı, hastalığın temel sebebi kabul edilmektedir. Genelde doğum esnasında belirti veren Tip 1'den *DMPK* genindeki CTG trinükleotid tekrar artışı sorumluyken, daha ileri yaşta ortaya çıkan Tip 2'den *CNBP* genindeki CCTG tetranükleotid artışı sorumludur. Tip 1'de hastalık sınırı CTG tekrar sayısı artışı için 50 tekrar iken, Tip 2'de 75 tekrardır ve Tip 2'de tekrar sayısının fazlalığı, hastalığın başlangıç yaşıyla ilgili değildir. Hastalığın insidansı 1/7.000-8.000 civarındadır, farklı genetik mutasyonların tanımlanmasından önce, MD'lerin birleşik prevalansı klinik araştırmalara göre 8.000'de 1 (12.5/100.000) olarak tahmin ediliyordu. Bu tahminler, günümüzde farklı popülasyonlar için büyük ölçüde değişir.² DM1'deki genetik kusur, bir protein kinaz geninin 3'UTR bölgesinde genişlemiş bir trinükleotid (CTG) tekrarından kaynaklanır. DM1'in ana patojenik mekanizması, saç tokası yapılarına katlanan ve nükleer odaklarda biriken genişletilmiş *DMPK* allellerinden kopyalanan

RNA'ların toksik işlev kazanmış olmasıdır, böylece "muscle-blind" benzeri ve CELF1 proteinlerinin aktivitesine neden olur.³ Bu 2 RNA bağlayıcı protein sınıfı, gelişimsel genlerin alternatif "splicingi" sırasında meydana gelen değişikliklerin antagonistik olarak düzenlenmesine yol açar, bu da DM1 dokularındaki (iskelet kası, kalp ve beyin) birden fazla genin anormal gelişimine neden olur.⁴ Ek patojenik mekanizmalar arasında mikroRNA seviyelerinin düzensizliği, protein metabolizmasındaki bozukluklar, apoptotik yolların aktivasyonu ve oksidatif stresin gelişimi yer alır.⁵ DM1 lokusunun metilasyon seviyelerindeki değişiklikler, mayotik ve mitotik tekrar kararsızlığını ve *DMPK* ve komşu genlerin değiştirilmiş ifadesini açıklamak için olası bir mekanizma olarak önerilmiştir.⁵

Hastalığın şiddeti, tekrar sayısına göre değişir; normal bireylerde 5 ila 37 tekrar, hafif etkilenen kişilerde 50 ila 150 tekrar, klasik DM'li hastalar da 100 ila 1.000 tekrarlara sahiptir ve doğuştan başlayanlarda 2.000'den fazla tekrar olabilir (Tablo 1). Elli tekrardan daha fazla olan tekrar sayıları patolojik olarak kabul edilirken, 38-49 arası tekrarlar premutasyon olarak değerlendirilmektedir.⁶ MD oldukça değişken bir hastalıktır; antisipasyon, dinamik mutasyon ve ebeveyn farkı vardır. Kırk ila 80 tekrardan oluşan alleller genellikle erkekler tarafından kalıtıldığında tekrar sayısı artarken, yalnızca 80 tekrardan uzun alleller maternal kalıtmada tekrar sayısını artırma eğilimi göstermektedir.⁷ Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, kas gevşetici

TABLO 1: Miyotonik distrofi tanısı için hafif, kalsik form ve konjenital olmak üzere üç formu vardır.

Fenotip	Klinik bulgular	CTG tekrar sayısı
Normal	Yok	5-34
Normal (premutasyon) allel	Yok	35-49
Hafif form (tam penetrans alleli)	Katarakt Hafif miyotoni	50~150
Klasik form (tam penetrans alleli)	Zayıflık Miyotoni Katarakt Saç dökülmesi Kardiyak aritmi	~100~1000
Konjenital form (tam penetrans)	İnfanıl hipotoni Solunum bozuklukları Entelektüel yetersizlik Erişkinlerde mevcut klasik belirtiler	>1000

ajanlar ve fiziksel tıp yöntemleriyle semptomatik olarak hastaların yaşam kalitelerinin artırılması sağlanmaktadır (Şekil 1).

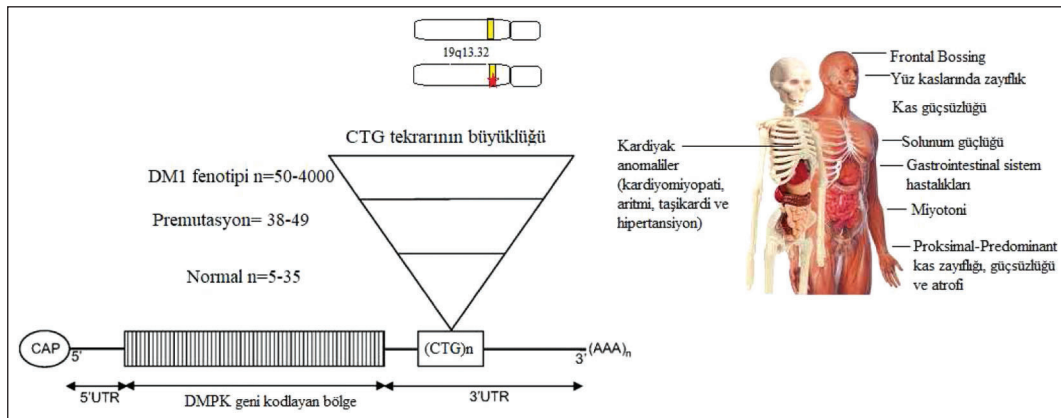
Son yıllarda “loss of heterozygosity (LOH)” ve dominant negatif etki genetiğın dikkat çeken konularındandır. MD’de dominant negatif etki gösteren hastalıklardan biridir. Bozuk proteinin sağlam proteinin fonksiyonunu bozmasına dominant negatif etki denir. LOH ise biri normal, diğeri bozuk olan heterozigot 2 allelden normal olanının da mutasyona uğraması sonucu heterozigositenin kaybıdır. MD’de dominant geçişli bir hastalık olduğundan ve tek allelde tekrar artışı olduğundan, hem sağlam hem bozuk gen transkripsiyonu gerçekleşmektedir. Ancak artmış tekrar sayısı olan RNA, normal RNA’nın üzerinde dominant negatif etki göstererek onun fonksiyonunu engellemektedir. Bunu, hnRNA’ya Poli(A) kuyruğunun eklenmesini inhibe ederek yapmaktadır. Bu inhibisyon, hem normal gende hem de anormal gende gerçekleşmektedir. Bu bakımdan MD, dominant negatif etkinin RNA düzeyinde gösterildiği ilk hastalıklardan biridir.⁸

MD, kas güçsüzlüğünün yanı sıra vücudun diğeri organlarını etkileyen bozukluklar da görülür. Başın ön kısmında saç dökülmesi, katarakt, hormonal düzensizlikler, üreme problemleri, hamilelik sırasında problemler, uyku bozuklukları, aşırı uyku hâli, kalp ritim düzensizlikleri görülebilir. İskelet kası tutulumu, zayıflığa neden olan distrofik bir süreç ve miyotoniye neden olan kas zarı uyarılabilirliğindeki bir kusurla karakterizedir. Semptomatik kavrama miyotoni genellikle herhangi bir

zayıflık semptomundan önce gelir. Özellikle erkeklerde pitoz, temporal atrofi ve erken saç dökülmesiyle oldukça karakteristik bir yüz zayıflığı paterni, tipik yüz görünümüne neden olur. Boyun zayıflığı özellikle fleksiyon yaygındır, ancak ekstansör zayıflıkla birlikte “düşmüş bir kafa” da ortaya çıkabilir. Uzun parmak fleksörleri erken etkilenir ve sakatlayıcı ve belirgin fonksiyonel sorunlara neden olur. Ayak bileği dorsifleksiyonunun zayıflığı yaygındır ve düşmeye neden olan ana mekanizmalardan biridir. Kas zayıflığı birkaç yıl içinde yavaş ilerler, ancak önemli derecede proksimal zayıflık geç bir özelliktir.⁹

Erişkinlikte başlayan MD’de, beyin anomalileri Tip 1 için hem yapısal hem de fonksiyonel olabilir. Çoğunda nöropsikiyatrik kişilik bozukluğu görülebilir, bu nedenle gündüz uykululuk hâli ve apne yaygındır. Gastrointestinal sistem rahatsızlıkları ve safra kesesi hastalıklarının görülme sıklığı artar. Endokrin sistem bozuklukları da görüldüğünden dolayı insülin direnci ve diyabete yatkınlık artış göstermektedir.²

MD’si olan bazı insanlar, genel anestezi alırken sorunlar yaşayabilirler. Bu nedenle bu kişilerin yanlarında her zaman bir MD uyarı kartı taşımaları tavsiye edilir. Aile geçmişinde MD varsa, anestezi den önce anestezi uzmanına mutlaka bilgi verilmelidir. Hastaların ayrıca düzenli olarak yıllık kalp muayenesi yaptırmaları gereklidir.



ŞEKİL 1: Miyotonik distrofi geni DMPK geni ve olası etkileri.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik ve Nöroloji Polikliniğinde takip edilen, MD hastalığına sahip bireylerin genetik, klinik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Diğer trinükleotit hasta grubumuzla beraber 03.01.2020 tarihinde Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2020/05 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır ve çalışmamız 1964 Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmanın amacı, MD hastalığına sahip bireylerin genetik, klinik bulgularının değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir. Bu açıdan hastaları çalışmamıza dâhil etme kriterlerimiz:

- 1) Elektromiyografide (EMG) miyotonik deşarj görülmesi
- 2) Kaslarda güçsüzlük ve
- 3) Aile hikâyesinde otozomal dominant kalıtım düşündürülenler

Hastaların öncelikle polikliniğimizde anamnezleri alınmıştır. Bu amaçla hastalığın başlangıç yaşı, başlangıç semptomları, öz geçmişlerinde kişilerin geçirdikleri ameliyat, nöbet ve kronik hastalık hikâyesi sorgulanmıştır. Sonrasında hastalar detaylı muayene edilerek nörolojik ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Hastaların dosyaları taranarak, EMG, beyin manyetik rezonans ve diğer laboratuvar bulguları incelenmiştir. Soy geçmişlerini açıklayan, en az 3 kuşak içeren detaylı pedigrileri çizilmiştir ve böylece hastalığın antisipasyonu ve değişken ekspresyonu belirlenmiş ve ailelerde benzer bulguları olan bireyler araştırılmıştır. MD hastalığından şüphelenilen hastaların kanları hizmet alımı kapsamında anlaşmalı laboratuvara gönderilerek *DMPK* geninin her 2 allelindeki CTG tekrar sayısı tespit edilmiştir. Anlaşmalı laboratuvar, polimeraz zincir reaksiyonu fragman analizine göre 2 farklı yöntem kullandıkları için bazı hastaların CTG tekrar sayıları rakam olarak, bazı hastalarda da premütasyon üzerindeki tüm değerler için “artış var” şeklinde raporlandırılmıştır.

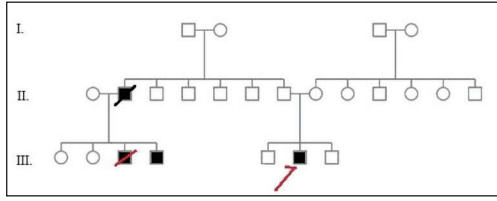
BULGULAR

Afyonkarahisar’ın farklı bölgelerinden, aralarında akrabalık bulunmayan 7 kadın 10 erkek olmak üzere 17 hasta incelendi. Hastaların yaşları 6 ay ile 61 yıl arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 32,6 idi. Hastalığın başlangıç yaşı ise 6 ay ile 54 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama olarak 24,9 yaş idi. Yaptığımız sorgulamada, 12 hastanın ailesinde benzer bulgulara sahip bireyler olduğunu tespit ettik. İki hastanın anne babası arasında akrabalık mevcuttu. MD tanısı alan hastalarımızda EMG(+) olan tüm hastalar, tekrar sayıları açısından da incelendi. Kas dışı tutulum bulgularına baktığımızda 8 no.lu hastada Tip 2 DM, 11 no.lu hastada ise inguinal herni öyküsü olduğunu öğrendik. Altı no.lu hastada ise bilateral katarakt ve ellerde bilateral tek transvers çizgi saptandı. İki no.lu hastanın şikâyetleri ise postpartum dönemde ortaya çıkmıştı.

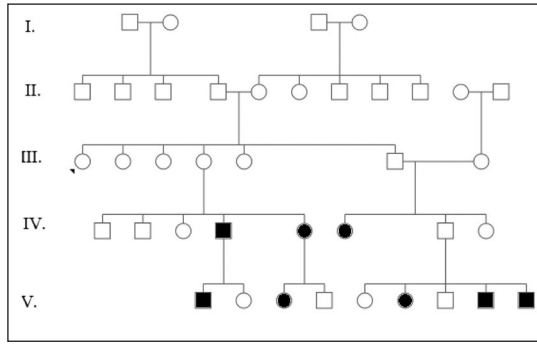
Pedigri 1.’de tipik miyotonik yüz görünümü mevcut, el ve ayaklarda güç kaybı mevcuttu ve EMG’de tipik miyotonik deşarjları vardı. Klinik olarak EMG’de miyotonik deşarjlara sahip olduğundan dolayı MD tanısı almış olan hastamız, tekrar sayısı açısından incelendiğinde DMKP geninin her 2 alleli için (CTG) 8/>50 tekrar sayısına sahip olduğu görüldü, (CTG) için tekrar sayısı artışına sahipti (Şekil 2).

Pedigri 2’de ise sülalede 8 kişi MD tanısı almıştır. Aralarında akrabalık mevcut değildi, tipik miyotonik yüz görünümü mevcuttu. Belirtiler genellikle ilk olarak konuşma güçlüğüyle başlamış, el ve ayaklarda güç kaybıyla beraber, çabuk yorulma şikâyetleri mevcuttu ve nörolojik değerlendirmede EMG’de tipik miyotonik deşarjlar görülmüştü. Tekrar sayısı açısından incelendiğinde, *DMPK* geninin her 2 alleli için (CTG)12/>180 tekrar sayısına sahip olduğu görüldü (Şekil 3).

Pedigri 3’te MD açısından en önemli ve ilginç bulduğumuz hastamız; klinik olarak EMG’de miyotonik deşarjlara sahip olup MD tanısı alan, ancak tekrar sayısı açısından incelendiğinde *DMPK1* geninin her 2 alleli için (CTG) 8/17 tekrar sayısı sonucuyla genetik değerlendirme açısından normal tekrar sayısına sahip olan hastamızdı (Şekil 4).

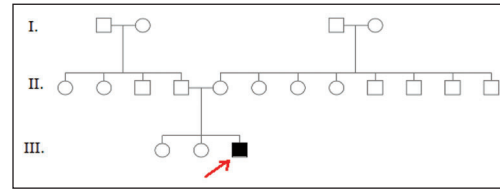


ŞEKİL 2: Pedigri 1. Tipik miyotonik yüz görünümü mevcut, el ve ayaklarda güç kaybı mevcut. Elektromiyografide tipik miyotonik deşarjlar görülmüştür. Klinik olarak elektromiyografide miyotonik deşarjlara sahip olup, miyotonik distrofi tanısı alan, tekrar sayısı açısından incelendiğinde *DMPK* geninin her 2 alleli için $8/ >50$ sonucuna sahiptir.



ŞEKİL 3: Pedigri 2. Akralılık mevcut değil, tipik miyotonik yüz görünümü mevcut, el ve ayaklarda güç kaybı ve konuşma güçlüğü mevcut. EMG'de tipik miyotonik deşarjlar görülmüştür $12/ >180$.

MD'ler, değişken ekspresyon ile farklı klinik fenotipler gösterir, herhangi bir modern terapötik yaklaşım için ilgi çekicidir. Founder etki özelliğini daha kapsamlı bir şekilde incelemek için Afyonkarahisar merkez ve ilçelerinden genetik polikliniğimize başvuran hastalarımızın kayıtları özenle tutulmakta ve hem klinik hem de tekrar eden artışları, kayıt altına alınmaktadır. Hastaların tümünde EMG'de miyotonik deşarjlar saptandı ve yapılan genetik analiz sonucu çalışmaya dâhil edilen hastaların bir tanesi hariç tamamında CTG tekrar artışı saptandı. Hastaların klinik, EMG ve genetik bulgularını içeren bilgiler **Tablo 2**'de özetlenmiştir.



ŞEKİL 4: Pedigri 3. Miyotonik distrofi -1990 doğumlu, 30 yaşında, tipik miyotonik yüz görünümü, ellerde ve ayaklarda güç kaybı. Elektromiyografide tipik miyotonik deşarjlar gözlenmiştir. Klinik olarak elektromiyografide miyotonik deşarjları olup ve miyotonik distrofi tanısı almasına rağmen, *DMPK* geninin her 2 alleli için (CTG) $8/17$ normal sayıda tekrar içermektedir.

TABLO 2: Miyotonik distrofi hastalığına sahip hastaların klinik ve genetik bulguları.

Hasta no	Yaş	Başlangıç yaşı	Anne-baba akrabalığı	Ailede benzer birey	EMG bulgusu	CTG artışı
1	29	25	Yok	Var	Var	Var
2	34	30	Yok	Var	Var	Var ($12/ >180$)
3	36	31	Yok	Yok	Var	Var
4	39	24	Yok	Var	Var	Var
5	33	26	Yok	Var	Var	Var
6	6 ay	6 ay	Var	Var	Var	Var ($12/ >180$)
7	30	28	Yok	Var	Var	Var
8	37	35	Yok	Var	Var	Var
9	13	12	Yok	Var	Var	Var
10	31	28	Yok	Var	Var	Var ($8/ >50$)
11	19	15	Yok	Var	Var	Var
12	22	19	Yok	Var	Var	Var
13	26	18	Yok	Yok	Var	Yok ($8/ >17$)*
14	61	54	Var	Var	Var	Var (110)
15	55	35	Yok	Var	Var	Var
16	25	18	Yok	Var	Var	Var
17	30	25	Yok	Yok	Var	Var

EMG: Elektromiyografi.

*13 Numaralı hastanın EMG sinde miyotonik deşarjları saptanmış ve klinik olarak miyotonik distrofi ile uyumlu olmasına rağmen CTG tekrar sayıları normal sınırlarda tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

MD, CTG tekrar artışlarıyla karakterize olabilen otozomal dominant geçişli genetik bir tekrar artış hastalığıdır. MD, erişkin kas distrofisinin en yaygın şeklidir ve tahmini insidansı 8.000'de 1'dir. MD'nin klinik özellikleri, neonatal mortaliteden [konjenital MD, (KMD)] semptomların tamamen yokluğuna kadar önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Çalıştığımız ailelerimizde de saptadığımız gibi hastalığın başlangıç yaşı ve semptomların şiddeti, aile üyeleri arasında bile aşırı farklılıklar göstermektedir. KMD, erişkin MD'den farklı olarak şiddetli hipotoni, beslenme güçlüğü, yenidoğan solunum sıkıntısı, gelişimsel motor gecikme ve zekâ geriliğiyle ilişkilidir. KMD'li çocukların çoğu, etkilenen annelerin çocuklarıdır. Genetik öngörü fenomeni, daha erken başlangıç yaşı ve birbirini takip eden nesillerde hastalığın şiddetinin artmasıyla MD her zaman soy ağaçlarında otozomal geçişle kuşak atlamadan görülür.¹⁰ Hastalıkta, tekrar artışıyla başlangıç yaşı arasında ters bir orantı vardır, 6 aylık hastamızda CTG tekrarının 8/>50 olarak saptanmasını örnek olarak verebiliriz. Buna göre tekrar sayısı arttıkça, hastalığın başlangıç yaşının azaldığı düşünülür. Hastalık eskiden geç başlangıçlı, erişkin ve konjenital form olmak üzere alt tiplere ayrılırken, De Antonio ve ark.nın yaptıkları son çalışmada hastalığı; konjenital, infantil, juvenil, erişkin ve geç başlangıçlı olmak üzere 5 gruba ayırmıştır.¹¹ Bunların tekrar sayılarını ise kabaca 1.000, 800, 600, 400, 200 olarak belirtmişlerdir. Bu hastada, aynı zamanda bilateral katarakt, ellerinde bilateral tek transvers çizgi ve benzer şekilde MD nedeniyle ölen bir kardeş öyküsü olduğunu tespit ettik. Hastalık, aneden veya babadan geçme durumuna göre farklılık göstermekte ve maternal kalıtımda paternal kalıtıma göre daha ağır seyretmektedir.¹² Hastalık, bir nesilden diğere aktarılırken genelde tekrar sayısından artış beklenir. Basit DNA tekrarları, normal bireylerde kopya sayısı bakımından farklılık gösterir ve nesil, gamet ve lokus başına $\sim 10^{-3}$ ortalama mutasyon oranıyla stabil bir şekilde kalıtılır.¹³ Dinamik mutasyonlara uğrayan lokuslar için genişlemeler basit DNA tekrarlarının uzunluğu $\sim 100-150$ bazlık bir eşiği aştığında başladığı bildirilmiştir. Bu eşiğin aşılmasının ardından, daha fazla genişlemenin gerçekleşme

olasılığı giderek artar ve sadece birkaç nesil içinde düzinelere ve binlerce tekrar birikmesine yol açar.¹⁴ Mutasyon oranı, bir ilk tekrar kopya sayısı ile ilgilidir ve hatta nesil, gamet ve lokus başına 1 değerine bile ulaşabilir, bu da tekrar kopya sayısının kuşaklar arası kalıtımda değiştiği anlamına gelir. Antisipasyon olarak isimlendirilen bu olayda, bazen tekrar sayısının azaldığı da görülür ve paternal kalıtımda daha yaygındır.¹⁵

Hastalarımızın bir tanesinde MD ile uyumlu tipik EMG deşarjları görmemize rağmen, yapılan genetik analizde CTG (8/17) tekrar sayıları normaldi. Thornton ve ark., yaptıkları çalışmada benzer olgular rapor etmiş, tekrar sayısının normal olmasının hastalığı dışlatmayacağını belirtmişlerdir.¹⁶

SONUÇ

MD, klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Hastalık, değişken ekspresyon göstermektedir. Aynı 3'lü tekrar sayısına sahip olmalarına rağmen, hastalarımızda farklı derecede klinik bulgular tespit edilmesi, aynı aile içerisinde bile farklı klinik bulgular nedeniyle değişken ekspresyon gözlenmiştir. Bu durum, tıptaki "Hastalık yoktur hasta vardır." ilkesini bize hatırlatmaktadır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile hastalığa multidisipliner yaklaşım gerekmektedir. Ayrıca sistemik bir tutulum oluşturduğu için hastaların belirli periyotlarda multidisipliner olarak takibi önemlidir.

MD tanısı alan hastalarımızda EMG(+) olan tüm hastalar, tekrar sayıları açısından da incelendi. MD açısından en önemli bulduğumuz hastamız, klinik olarak EMG'de miyotonik deşarjlara sahip olup MD tanısı alan, ancak tekrar sayısı açısından incelendiğinde, *DMKPI* geninin her 2 alleli için 8/17 sonucuyla genetik açıdan hastamızın normal tekrar sayısına sahip olmasıdır.

Çalışmamızda da bazı hastalarda antisipasyon ve bazı hastalarda değişken ekspresyon gözlenmiştir. Founder etki özelliğini daha geniş kapsamlı incelemek üzere, Afyon merkez ve ilçelerinden genetik polikliniğimize başvuran hastalarımızın kayıtları dikkatli bir şekilde tutulmakta ve hem klinik hem de CTG tekrar sayısı artışları, antisipasyon

gözlenmesi ve değişken ekspresyonlarının kayıt altına alınabilmesi adına çalışmalarımız devam etmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya

üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Serap Tutgun Onrat, Muhsin Elmas, Hayri Demirbaş; **Tasarım:** Serap Tutgun Onrat, Muhsin Elmas, Hayri Demirbaş; **Denetleme/Danışmanlık:** Serap Tutgun Onrat, Hayri Demirbaş; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Muhsin Elmas, Ümit Can Yıldırım; **Analiz ve/veya Yorum:** Serap Tutgun Onrat, Muhsin Elmas; **Kaynak Taraması:** Serap Tutgun Onrat, Muhsin Elmas; **Makalenin Yazımı:** Serap Tutgun Onrat, Muhsin Elmas, Ümit Can Yıldırım; **Eleştirel İnceleme:** Serap Tutgun Onrat, Muhsin Elmas, Hayri Demirbaş; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Muhsin Elmas; **Malzemeler:** Muhsin Elmas, Hayri Demirbaş.

KAYNAKLAR

- Russo V, Rago A, D'Andrea A, Politano L, Nigro G. Early onset "electrical" heart failure in myotonic dystrophy type 1 patient: the role of ICD biventricular pacing. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(6):517-9. [Crossref] [PubMed]
- Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):891-905. [Crossref] [PubMed]
- Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 6):1281-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Santoro M, Masciullo M, Silvestri G, Novelli G, Botta A. Myotonic dystrophy type 1: role of CCG, CTC and CGG interruptions within DMPK alleles in the pathogenesis and molecular diagnosis. *Clin Genet.* 2017;92(4):355-64. [Crossref] [PubMed]
- Gambardella S, Rinaldi F, Lepore SM, Viola A, Loro E, Angelini C, et al. Overexpression of microRNA-206 in the skeletal muscle from myotonic dystrophy type 1 patients. *J Transl Med.* 2010;20;8:48. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Martorell L, Monckton DG, Sanchez A, Lopez De Munain A, Baiget M. Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology.* 2001;13;56(3):328-35. [Crossref] [PubMed]
- Musova Z, Mazanec R, Krepelova A, Ehler E, Vales J, Jaklova R, et al. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(7):1365-74. [Crossref] [PubMed]
- Wang J, Pegoraro E, Menegazzo E, Gennarelli M, Hoop RC, Angelini C, et al. Myotonic dystrophy: evidence for a possible dominant-negative RNA mutation. *Hum Mol Genet.* 1995;4(4):599-606. [Crossref] [PubMed]
- Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(5):599-606. [Crossref] [PubMed]
- Ohya K, Tachi N, Sato T, Kon S, Kikuchi K, Chiba S. Detection of the CTG repeat expansion in congenital myotonic dystrophy. *Jpn J Hum Genet.* 1997;42(1):169-80. [Crossref] [PubMed]
- De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, et al; French Myotonic Dystrophy Clinical Network. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: a systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(10):572-80. [Crossref] [PubMed]
- Dogan C, De Antonio M, Hamroun D, Varet H, Fabbro M, Rougier F, et al. Gender as a modifying factor influencing myotonic dystrophy type 1 phenotype severity and mortality: a nationwide multiple databases cross-sectional observational study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148264. [Link]
- Brinkmann B, Klitschar M, Neuhuber F, Hühne J, Rolf B. Mutation rate in human microsatellites: influence of the structure and length of the tandem repeat. *Am J Hum Genet.* 1998;62(6):1408-15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Mirkin SM. Expandable DNA repeats and human disease. *Nature.* 2007;21;447(7147):932-40. [Crossref] [PubMed]
- Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet.* 1993;52(6):1164-74. [PubMed] [PMC]
- Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol.* 1994;35(3):269-72. [Crossref] [PubMed]