

UDK 616.74-007.23
COBISS.SR-ID 191819273

MIOTONIČNA DISTROFIJA TIP I SA POSEBNIM OSVRTOM NA KLINIČKI ZNAČAJ U TRUDNOĆI

Vesna Martić-Popović, Marina Nikolić

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA- KLINIKA ZA NEUROLOGIJU, BEOGRAD

Sažetak: Miotonična distrofija tipa I (MD1) je kompleksna, sporoprogresivna multisistemska bolest koja, pored skeletnih mišića, zahvata i oči, srce, endokrini, reproduktivni i centralni nervni sistem. Bolest se nasleđuje autosomno dominantno i karakteriše je fenomen genetičke anticipacije. Pacijentkinja starosti 34 godine hospitalizovana je radi ispitivanja progresivne mišićne slabosti i hipotrofije mišića. Neurološki pregled i elektrodiagnostička ispitivanja ukazali su na tipične znake MD1, što je potvrđeno DNK analizom. Pacijentkinja ima istoriju spontanih pobačaja i prenatalnih komplikacija, koje su najverovatnije nastale kao posledica prethodno nedijagnostikovane MD1. Prisustvo MD1 u trudnoći može dovesti do ozbiljnih komplikacija. Genetsko savetovanje i primena metoda asistiranе reprodukcije od ključnog su značaja za minimiziranje rizika prenosa bolesti na potomstvo.

Ključne reči: Miotonična distrofija tipa I; DMPK gen; mišićna slabost; miotonija; multisistemske komplikacije; reproduktivno zdravlje i trudnoća; genetsko savetovanje; preimplantaciona genetska dijagnostika

UVOD

Miotonična distrofija tip I je sporo progresivna multisistemska bolest koja, pored mišića, najčešće zahvata i oči, srce, endokrini i centralni nervni sistem. Ova bolest se javlja sa incidencijom od 5 do 20 obolelih na 100.000. [1] Nasleđuje se autozomno dominantno i nastaje usled ekspanzije trinukleotidnih CTG ponovaka u genu koji kodira serin-treonin protein kinazu na hromozomu 19. Broj CTG ponovaka je u korelaciji sa kliničkom slikom. Broj ovih ponovaka se u svakoj narednoj generaciji povećava, zbog čega je klinička slika sve teža, a vreme ispoljavanja ranije – fenomen poznat kao genetička anticipacija.

Usled povećanog broja CTG ponovaka u DMPK genu, transkripcijom nastaje mutirana, toksična RNK koja se nagomilava u jedru i utiče na obradu različitih primarnih prepisa RNK, što se smatra osnovnim mehanizmom za nastanak ove bolesti. Remeti se splajsing pre-iRNK velikog broja gena koji kodiraju hlorne kanale, insulinski receptor, tau protein, beta-amiloid, NMDA receptor, rianodinski receptor, amfifizin, kao i mišićni i srčani troponin [2,3].

MD1 u odnosu na vreme ispoljavanja simptoma možemo podeliti na najmanje četiri podtipa: kongenitalnu formu, juvenilnu, adultnu i MD1 kasnog početka [2]. MD1 sa početkom u

detinjstvu i adolescenciji često je zanemarena zbog minimalnih mišićnih problema [4]. Pacijenti sa početkom bolesti u detinjstvu često razvijaju mišićnu slabost tek u starijoj životnoj dobi [5].

Klinička slika MD1 najčešće podrazumeva distalnu mišićnu slabost i atrofiju, aktivnu i perkusijonu miotoniju, ptozu, rinolaliju, kao i miopatski izraz lica. MD1 se može dijagnostikovati na osnovu navedene kliničke slike, postojanja miotoničnog obrasca na EMNG-u, EKG-a (AV blok), povišenih vrednosti kreatin kinaze, hipogamaglobulinemije i pojave katarakte u ranoj životnoj dobi [6]. Dijagnoza se potvrđuje DNK analizom [1].

Trudnoća kod žena sa MD1 zahteva poseban medicinski nadzor zbog povećanog rizika od komplikacija, uključujući srčane poremećaje, respiratorne probleme, slabost mišića i komplikacije u toku porođaja. U literaturi je opisano da ove trudnice često imaju povišen rizik od spontanih pobačaja, prevremenog porođaja, visokog stepena morbiditeta i mortaliteta, kao i potrebu za pažljivim planskim medicinskim tretmanom i multidisciplinarnim praćenjem kako bi se osigurali najbolji ishodi za majku i dete [7,8,9].

Za sada ne postoji terapija koja može da promeni tok bolesti, i ona ostaje isključivo

simptomatska [6]. Značaj postavljanja dijagnoze i u kasnijoj životnoj dobi jeste u planiranju fizikalne terapije, sprečavanju i lečenju komplikacija bolesti kao i genetskog savetovanja i prenatalne dijagnostike u slučaju planiranja porodice [10].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja V.D. u starosnoj dobi 34 godina, po prvi put hospitalizovana u Klinici za neurologiju nakon pregleda u centru hitne pomoći gde se javila zbog osećaja "ukočenosti i oduzetosti" leve noge, kao i bolova koji se spuštaju niz istu nogu.

Pacijentkinja navodi da je od 14–15 godine života primetila topljenje i slabost leve potkolenice, bez smetnji pri hodu i trčanju. Povremeno ima podrhtavanje mišića leve potkolenice. Od detinjstva ima izmenjen govor. Pre hospitalizacije urađena magnetna rezonanca lumbo-sakralnog dela kičme gde je opisan bulging i parcijalna ruptura anulusa fibrosusa intravertebralnog diskusa nivoa L4–L5 u levo sa manjom kompresijom radiksa L5 levo.

U ličnoj anamnezi negira druge bolesti od značaja. Imala dve trudnoće, prva se završila spontanim pobačajem u četvrtom mesecu trudnoće, druga prevremenim porođajem u 7. mesecu, mrtvorodeno dete. U porodičnoj anamnezi daje podatak da otac lečen od karcinoma debelog creva, ima diabetes mellitus tip II; majka redovno uzima terapiju za hipertenziju i hipotireozu, operisala kataraktu u 61. godini. Bratu u 31. godini života dijagnostikovani diabetes mellitus, od tada na insulinskoj terapiji.

Pri neurološkom pregledu opservira se facies hypomimica uz prisutnu slabost m. frontalis i m. orbicularis oculi. Nazalan govor bez jasne potencijacije zamaranjem pri testu brojanja. Jezik medioponiran, bez hipotrofija i fascikulacija, blaža perkutorna miotonija jezika. Slabost antefleksije vrata lakšeg stepena. Hipotrofija m. sternocleidomastoideusa — „labudov vrat“. Gornji ekstremiteti uredne trofike uz očuvanu grubu motornu snagu proksimalnih i distalnih mišićnih grupa, izuzev lakše slabosti abdukcije prstiju šaka i palmarne fleksije šaka. Prisutan fenomen perkutorne miotonije na tenaru. Refleksi na gornjim ekstremitetima ugašeni izuzev desnog refleksa tricepsa. Na donjim ekstremitetima hipotrofija cele leve potkolenice i donje trećine natkolenice leve noge. Lakša slabost fleksije leve natkolenice i ekstenzije leve potkolenice, kao i

dorzalne fleksije levog stopala. Oslabljen desni patelarni refleks, levi se izaziva. Izostaje plantarni odgovor obostrano.

Na EMG pregledu dobijeno je obilje miotoničkih pražnjenja kako i u mišićima nogu tako i u levoj ruci u proksimalnim i distalnim partijama svih ispitivanih ekstremiteta; nalaz je tipičan za miotonične poremećaje [11,12]. AMP uglavnom miopatskog karaktera, umereno do teže redukovano uzorka. ENeG pregledom dobijeno je produženo trajanje M odgovora oba n. peroneusa s tim da je desni n. peroneus snižene amplitude. Ostali motorni nervi urednog izgleda. U većini motornih nerava zabeležen lak pad motorne brzine provođenja nesignifikantnog karaktera. F-odgovor se otežano izaziva na levom n. peroneusu. Senzitivna sprovodljivost je uredna na nogama. Nalaz bi u celini išao u prilog miotonične miopatije.

U laboratorijskim pretragama povišene vrednosti CK (311 U/L). Izmerene vrednosti antitela na acetilholinske receptore u fiziološkim granicama. Konsultovan specijalista endokrinologije. Urađen hormonski status pacijentkinje koji je bio u granicama referentnih vrednosti uz diskretno niže vrednosti TSH (0.275 mIU/L) i dehidroepiandrosterona (1.02 umol/L). Urađen ultrazvuk štitaste žlezde i abdomena, nalazi opisani kao uredni. Pregledana od strane ginekologa, bez znakova ginekološkog oboljenja. Na oftalmološkom pregledu pacijentkinja se žali na slabiji vid na daljinu. OCT pregled ukazao na postojanje epiretinalne membrane na levom oku. Pacijentkinja na kardiološkoj konsultaciji negirala anginozne smetnje i krize svesti. Na EKG zapisima bez poremećaja ritma i promena u QRS, ST/T segmentu; QTc 442 ms (granična vrednost) [13].

Pacijentkinja po otpustu upućena na genetska ispitivanja na miotoničnu distrofiju tip I i II. Testiranjem potvrđena dijagnoza miotonične distrofije tip I.

DISKUSIJA

Pacijentkinja je svoje tegobe primetila još u detinjstvu, u vidu diskretne slabosti i hipotrofije leve potkolenice. S obzirom na to da nije imala smetnje pri hodu, nije se javljala neurologu. Tek u 34. godini života, nakon pojave izraženijih tegoba u vidu bola i izmenjenog osećaja u levoj nozi, obraća se lekaru.

Pre pregleda specijaliste urađena je magnetna rezonanca lumbalnog dela kičmenog stuba, gde je opisana blaga kompresija L5 radiksa.

Zbog nejasne korelacije nalaza magnetne rezonance sa aktuelnom kliničkom slikom, neurohirurg upućuje pacijentkinju na pregled kod neurologa, koji predlaže hospitalizaciju i dalje ispitivanje.

Sumnja na miotoničnu distrofiju postavljena je već nakon neurološkog pregleda. Prisutan je tipičan „miopatski“ izraz lica, „labudov vrat“, distalna slabost i hipotrofija, uz diskretne miotonične fenomene.

Miotonija predstavlja odloženu i usporenu relaksaciju prethodno kontrahovanih mišića i može se uočiti pri neurološkom pregledu kao aktivna i perkusiona miotonija. Kod pacijentkinje je, nakon perkusije čekićem mišića tenara, registrovan diskretan miotonični fenomen koji se iscrpljuje.

Prisustvo miotonije značajno sužava diferencijalnu dijagnozu na manji broj oboljenja. Pored miotonične distrofije tipa I i II, miotonija se javlja i kod nedistrofičnih miotonija, uključujući myotonia congenita, paramyotonia congenita, Nakanal miotoniju, kao i kod periodičnih paraliza (hipokalemijske i hiperkalemijske), Andersen-Tawil syndrome, kao i kod retkih oboljenja kao što su Schwartz-Jampel syndrome i Brody disease.⁷ U porodičnoj anamnezi nismo imali jasan podatak o hereditetu. Postoji istorija endokrinoloških oboljenja, majka ima hipotireozu, brat šećernu bolest, kao i pojava rane katarakte koju je majka operisala u 61. godini života. Heterozigoti sa malim brojem ekspanzija (50–100 CTG ponovaka) mogu biti asimptomatski ili sa blagom kliničkom slikom,⁵ što objašnjava zašto je porodična istorija često nejasna iako se DM1 nasleđuje autosomno dominantno.¹

EMG nalaz i uočavanje miotoničnih potencijala su ključni u postavljanju dijagnoze miotoničnih poremećaja [11,12]. Miotonični potencijali su spontana pražnjenja sa porastom i opadanjem amplitude i frekvence, lako uočljivi na EMG.¹² Kod pacijenata sa MD1 miotonični potencijali se najčešće beleže u distalnoj muskulaturi [12]. Senzorni odgovori su obično uredni, dok je amplituda motornog odgovora često snižena, što je najverovatnije posledica propadanja mišića i aksonskog oštećenja nerva [12]. Nalaz pacijentkinje u potpunosti je usklađen sa ovom kliničkom i elektrodiagnostičkom slikom [11,12].

Klinička prezentacija MD1 je raznolika i može varirati od asimptomatske forme (samo miotonija na EMG) do ozbiljne slabosti i

invaliditeta, uključujući zahvatanje drugih sistema. DM1 često prate poremećaji srčanog ritma, neplodnost, katarakta i insulinska rezistencija [8]. U toku hospitalizacije konsultovani su specijalisti različitih oblasti radi utvrđivanja eventualnog zahvatanja drugih sistema.

Veliki broj oftalmoloških poremećaja može se javiti kod pacijenata sa DM1. Pored pojave rane katarakte, može se javiti ptoza, lagofthalmus, učestali konjunktivitisi, epiretinalna membrana, retko blefarospazam [13]. Pacijentkinja se žali na slabiji vid na daljinu unazad duži period, ali ne koriguje vid naočarima. Pri ispitivanju oštine vida prisutan je astigmatizam. OCT pregled ukazao je na postojanje epiretinalne membrane na levom oku; oftalmolog je predložio kontrolni pregled i OCT za 6 meseci. U jednoj studiji na 30 pacijenata sa MD1, 56.7% pacijenata imalo je epiretinalnu membranu na barem jednom oku.¹³ Epiretinalna membrana je komplikacija koja se hirurški rešava, ali je potreban rutinski OCT kod pacijenata sa dijagnostikovanom MD1 koji prijavljuju oslabljen vid [13].

U toku hospitalizacije konsultovan je i kardiolog iako pacijentkinja negira prolazne gubitke svesti, palpitacije, pritisak ili bolove u grudima — simptome koji se najčešće sreću kod MD1 [14]. Najučestalije EKG promene kod pacijenata sa MD1 su sinus bradikardija i niska amplituda P talasa, AV blok I stepena i produženje QTc intervala [15]. Patološki nalaz UZ srca kod pacijenata sa lakšom kliničkom slikom MD1 je oko 14%, a dva glavna oblika EHO promena su dilataciona i hipertrofična kardiomiopatija [14]. Na urađenim EKG zapisima pacijentkinje bez poremećaja ritma i promena ST/T segmenta; QTc je 442 ms, što se po nekim autorima smatra graničnom vrednosti [10]. Kardiolog je predložio dalje praćenje i kontrolu sa urađenim UZ srca.

Najčešći endokrini poremećaji u MD1 su insulinska rezistencija i gonadalna disfunkcija, dok se u literaturi opisuje i zahvaćenost tireoidne i paratireoidne žlezde, hipofize i nadbubrežnih žlezda.⁸ Analiziran hormonski status pacijentkinje bio je u granicama referentnih vrednosti uz diskretno niže vrednosti TSH i DHEA. Urađen ultrazvuk štitaste žlezde i abdomena, nalazi uredni. Konsultovan specijalista endokrinologije koji nije indikovao dalje dopunske ispitivanja.

REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE I TRUDNOĆA

Klinički značaj DM1 u kontekstu reproduktivnog zdravlja je vrlo važan, s obzirom na često prisutne komplikacije tokom trudnoće i mogućnost prenosa bolesti na potomstvo. U slučaju naše pacijentkinje, V.D., koja je imala dve trudnoće — prvi završen spontanom pobačajem u četvrtom mesecu i drugi prevremen u 7. mesecu sa mrtvorodenim detetom — postoji jasna istorija reproduktivnih komplikacija koje mogu biti povezane sa tada nedijagnostikovanom DM1 [8,16].

Žene sa DM1 često imaju probleme tokom trudnoće zbog povećanog rizika od komplikacija: ektopične trudnoće, hidramnion, placenta previa, spontani pobačaji i prevremeni porođaji [16,17].

Osobine nasleđivanja DM1 su autosomno dominantne — i žene i muškarci mogu preneti gene na potomstvo. Heterozigoti mogu biti asimptomatski ili imati blage manifestacije, ali imaju značajan rizik od prenosa bolesti. Kod muškaraca sa DM1 često dolazi do progresivne testikularne atrofije, oligospermije ili azospermije, a kod žena su opisane hormonalne disfunkcije i veći rizik od neplodnosti kod 15–20% bolesnica [8].

Žene sa DM1 su izložene višestrukim rizicima tokom trudnoće, uključujući povećanu opasnost od spontanih pobačaja, prevremenih porođaja, ektopičnih trudnoća i visokog stepena morbiditeta ili mortaliteta novorođenčadi. Pored toga, mogući su hidramnion, abnormalan položaj placente i potreba za carskim rezom u oko 10% slučajeva. Ove komplikacije su često povezane sa patološkim promenama u funkciji mišića i kardiovaskularnom sistemu, što zahteva kontinuirano multidisciplinarno praćenje [16,17,18].

U slučaju naše pacijentkinje, koja je već imala komplikovanu reproduktivnu istoriju, ove promene su naročito značajne i ukazuju na povećan rizik od ponovnih komplikacija ukoliko odluči da zatrudni ponovo.

GENETIČKO SAVETOVANJE I OPCIJE ASISTIRANE REPRODUKCIJE

Za pacijentkinje sa miotoničnom distrofijom tipa I (MD1) postoje različite opcije za planiranje trudnoće i smanjenje rizika prenosa

bolesti na potomstvo. Genetsko savetovanje je od ključnog značaja kako bi pacijentkinja razumela mehanizam nasleđivanja i dostupne reproduktivne opcije.

Najefikasnija metoda za prevenciju prenosa MD1 na potomstvo jeste in vitro fertilizacija (IVF) sa preimplantacionom genetskom dijagnostikom (PGD). Ovom metodom se analizira prisustvo CTG ekspanzije u embrionima, a u matericu se transferišu samo genetski neaficirani embrioni [17,19]. U slučaju visokog rizika ili neefikasnosti pokušaja, razmatra se upotreba donorskih jajnih ćelija kako bi se izbegao prenos DM1. Nakon začeća, prenatalne procedure poput CVS (chorionic villus sampling) ili amniocenteze omogućavaju direktnu detekciju CTG ekspanzija u fetusnom genomu [17].

TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI I PRAĆENJE

Za sada nema leka koji menja tok bolesti; lečenje je simptomatsko i podržavajuće.6 Kontinuirano praćenje kardiovaskularnog i endokrinog statusa tokom trudnoće i van nje je neophodno [8,20]. Preimplantaciona dijagnostika i prenatalno testiranje su dostupne opcije za smanjenje rizika prenosa bolesti [17].

ZAKLJUČAK

Klinički značaj DM1 posebno je izražen u reproduktivnom periodu i trudnoći zbog rizika od komplikacija i prenosa bolesti na potomstvo. Planiranje porodice kod osoba sa DM1 zahteva detaljno genetsko savetovanje i multidisciplinarni pristup, uključujući prenatalnu dijagnostiku i opcije asistirane reprodukcije. Kontinuirano medicinsko praćenje tokom trudnoće, sa posebnim akcentom na kardiološko i endokrinološko praćenje, neophodno je za smanjenje rizika i osiguranje sigurnosti majke i deteta. Kao što je već napomenuto za sada ne postoji terapija koja može da promeni tok bolesti [6], i ona ostaje isključivo simptomatska. Istraživanja u pravcu genske terapije i molekularnih intervencija predstavljaju važan pravac za budućnost. U toku su brojne studije potencijalne kauzalne terapije za DM I. Genske terapije CRISPRi metodom i ASO terapija daju nov obećavajući terapijski pristup za lečenje DM tip I [15,21].

Literatura:

1. Nicholas E Johnson, Russell J Butterfield, Katie Mayne, Tara Newcomb, Carina Imburgia, Diane Dunn, Brett Duval, Marcia L Feldkamp, Robert B Weiss. Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology*. 2021 Feb 16;96(7):e1045–e1053.
2. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:358–367.
3. Fernando Morales, Michael Pusch. An Up-to-Date Overview of the Complexity of Genotype-Phenotype Relationships in Myotonic Channelopathies. *Front Neurol*. 2020 Jan 17;10:1404.
4. Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr*. 2015;4:66–80.
5. Daigo Hayashi, Minoru Saito. Myotonic dystrophy type 1 presenting with grip myotonia and functional improvement after rehabilitation. *BMJ Case Rep*. 2021 Apr 13;14(4):e241552.
6. Romeo V. Myotonic Dystrophy Type 1 or Steinert's Disease. In: Ahmad SI (ed). *Neurodegenerative Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 724. 2012.
7. Hahn C, Salajegheh MK. Myotonic disorders: A review article. *Iran J Neurol*. 2016;15(1):46–53.
8. Michael K Hehir, Eric L Logigian. Electrodiagnosis of myotonic disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Feb;24(1):209–220.
9. Ahmet Z Burakgazi. Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: A study on 12 patients. *Neurol Int*. 2019 Dec 2;11(4):8205.
10. J N Johnson, M J Ackerman. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med*. 2009 Sep;43(9):657–662.
11. Stojan Z. Perić. Ispitivanje funkcionalnih i morfoloških poremećaja centralnog nervnog sistema kod bolesnika sa miotoničnom distrofijom tip 1. Univerzitet u Beogradu; 2014.
12. Hannah M Kersten, Richard H Roxburgh, Nicholas Child, Philip J Polkinghorne, Chris Frampton, Helen V Danesh-Meyer. Epiretinal membrane: a treatable cause of visual disability in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):37–44.
13. Vidosava Rakočević-Stojanović. Miotonična distrofija i srčani poremećaji. *Zadužbina Andrejević*; 1997.
14. Yu-Xi Jia, Chun-Ling Dong, Jia-Wei Xue, Xiao-Qin Duan, Ming-Yu Xu, Xiao-Min Su, Ping Li. Myotonic dystrophy type 1 presenting with dyspnea: A case report. *World J Clin Cases*. 2022 Jul 16;10(20):7060–7067.
15. Florent Porquet, Lin Weidong, Kévin Jehasse, Hélène Gazon, Maria Kondili, Silvia Blacher, Laurent Massotte, Emmanuel Di Valentin, Denis Furling, Nicolas Albert Gillet, Arnaud François Klein, Vincent Seutin, Luc Willems. DMPK-promoter targeting by CRISPRi reverses myotonic dystrophy type 1-associated defects in patient muscle cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2023 May 13;32:857–871.
16. De Souza RF, et al. Pregnancy outcomes in women with myotonic dystrophy type 1: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020. (open access)
17. Bainbridge M, et al. Reproductive options for myotonic dystrophy: preimplantation genetic diagnosis and prenatal testing. *Front Genet*. 2021. (open access)
18. Meola G, Cardani R. Clinical aspects and management of myotonic dystrophy type 1. *Curr Opin Neurol*. 2015. (open access review)
19. Turner C, et al. Management of pregnancy in women with neuromuscular disorders. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019. (open access)
20. Di Stefano V, et al. Cardiac involvement in pregnant women with myotonic dystrophy type 1: implications for monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020. (open access)
21. Harper PS, et al. Ethical and practical considerations of genetic testing in reproductive decision-making for myotonic dystrophy. *J Community Genet*. 2022. (open access)