

**Állapotfelmérés és molekuláris biomarkerek vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es
típusában**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Varga Dávid

Pécsi Tudományegyetem
Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola



Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József DSc.

Programvezető: Prof. Dr. Janszky József DSc.

Témavezető: Dr. Pál Endre PhD., Med. Habil.

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika

Pécs, 2023

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	5
2. Bevezetés - A dystrophia myotonica	8
2.1. Epidemiológia és genetikai háttér	8
2.2. Patomechanizmus.....	9
2.3. Klasszifikáció és klinikai kép.....	12
2.3.1. A szkeletális és bulbáris izomérintettség tünetei	16
2.3.2. Központi idegrendszeri eltérések	21
2.3.3. Szemészeti eltérések	23
2.3.4. Alvásfüggő légzészavar	23
2.3.5. Pulmonális funkciózavar.....	24
2.3.6. A szív ingerületvezetési zavarai.....	26
2.3.7. Anyagcsere változások.....	29
2.3.8. Belső elválasztású mirigyek diszfunkciói	30
2.3.9. Daganatok előfordulása dystrophia myotonicában.....	31
2.3.10. A DM 2-es típusának főbb klinikai vonásai.....	31
2.4. Hisztopatológia	32
2.5. A diagnosztika és beteggondozás aktuális kérdései.....	34
2.6. A terápia jelene és jövője	39
3. Az izomérintettség felmérése a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája által gondozott DM1 betegek körében	42
3.1. Célkitűzések	42
3.2. Betegek és módszerek	42
3.3. Eredmények.....	43
3.4. Megbeszélés	52
3.5. Következtetések	52
4. A vizelet titin biomarker szerepének vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában.....	53
4.1. Bevezetés.....	53
4.2. Célkitűzések	55
4.3. Betegek és módszerek	55
4.4. Eredmények.....	56

4.5. Megbeszélés	60
4.6. Következtetések	60
5. Az iszkémiás stroke rizikófaktorainak vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegpopulációban	62
5.1. Bevezetés.....	62
5.2. Célkitűzések	63
5.3. Betegek és módszerek	63
5.4. Eredmények.....	64
5.5. Megbeszélés	68
5.6. Következtetések	69
6. Az eredmények összefoglalása.....	70
7. Irodalomjegyzék	71
8. Publikációk jegyzéke.....	85
8.1. A doktori disszertáció témájához kapcsolódó publikációk.....	85
8.2. Egyéb publikációk.....	85
8.3. A doktori disszertáció témájához kapcsolódó előadások.....	85
8.4. A doktori disszertáció témájához kapcsolódó poszterek.....	86
8.5. Egyéb előadások.....	86
9. Köszönetnyilvánítás	87
10. Függelék	88

1. Rövidítések jegyzéke

ACTH: adrenocorticotrop hormon
AD: autoszomális domináns
AR: autoszomális recesszív
ASO: antisense oligonucleotid
BIN1: Bridging Integrator 1
BMI: Body mass index
CACNA1S: Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 S
CAG: citozin-adenin-guanin
CCTG: citozin-citozin-timin-guanin
CELF1: CUGBP Elav-Like Family Member 1
CK: creatine kinase
CLCN1: Chloride Voltage-Gated Channel 1
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT: Computer Tomography
CTG: citozin-timin-guanin
CUG-BP1: CUG-binding protein 1
DM: dystrophia myotonica
DM1: dystrophia myotonica 1-es altípus
DM1-active: Dystrophia Myotonica active scale
DM2: dystrophia myotonica 2-es altípus
DMD: Duchenne Muscular Dystrophy
DMPK: dystrophia myotonica protein kinase
DTI: Diffusion tensor imaging
DTNA: Dystrobrevin Alpha
EKG: elektrokardiográfia
ELISA: Enzim-Linked Immunosorbent Assay
EMG: elektromiográfia
FCMD: Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy
FEV1: Forced expiration volume in one second
FGF-21: Fibroblast growth factor-21
fMRI: funkcionál Magnetic Resonance Imaging

FRC: Functional residual capacity
FVC: Forced vital capacity
GOT: glutamát-oxálacetát aszpartát aminotranszferáz
GPT: glutamát-piruvát-transzamináz
HCVR: Hepercarnic ventilatory response
HDL: high density lipoprotein
HE: haematoxilin eosin
HgA1c: Haemoglobin A1 c
HOMA-IR: homeostasis model assessment - insulin resistance
ICD: implantable cardioverter-defibrillator
IGT: impaired glucose tolerance
IMT: intima-media thickness
IR: inzulin receptor
KCNAB1: Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Regulatory Beta Subunit 1
LDL: low density lipoprotein
MAD: mean absolute deviation
MBNL fehérjecsald: Muscleblind-like fehérjecsald
MBNL1: Muscleblind Like Splicing Regulator 1
MBNL2: Muscleblind Like Splicing Regulator 2
MBNL3: Muscleblind Like Splicing Regulator 3
Mbnl¹: MBNL1 fehérjére nézve knockout egérmodell elnevezése
Mbnl²: MBNL2 fehérjére nézve knockout egérmodell elnevezése
MIRS: Muscular Impairment Rating Scale
MMT: Manual Muscle Testing
MRC: Medical Research Council
MRI: Magnetic Resonance Imaging
mRNS: messenger ribonukleinsav
MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy
NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease
NHPT: Nine Hole Peg Test
NIV: Noninvasive ventilation
NOAC: novel oral anticoagulant
OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PAT: Peripheral arterial tonometry

PEG: Percutan Endoscopic Gastrostomy
PET: Positron Emission Tomography
PEVK-szekvencia: Pro-Glu-Val-Lys szekvencia
PKM: Pyruvate Kinase M1/2
PROMM: Proximal Myotonic Myopathy
PWV: Pulse wave velocity
RNS: ribonukleinsav
RV: Residual volume
SCN4A: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 4
SCN5A: Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 5
SDB: Sleep-Disordered Breathing
SF-36: 36 - Item Short Form Survey
SPECT: Single-Photon Emission Computed Tomography
STIR: Short T1 Inversion Recovery
TLC: Total lung capacity
TNNT2: Troponin T2
TNNT3: Troponin T3
TSH: Thyroid-stimulating hormone
TTN: Titin
TUG: Timed Up and Go Test
UNT: Urinary titin
VC: Vital capacity
ZNF-9: zinc-finger protein-9
6MWT: 6 Minute Walk Test

2. Bevezetés - A dystrophia myotonica

2.1. Epidemiológia és genetikai háttér

A dystrophia myotonica (DM) egy a leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegségek sorában. Gyakorisága világviszonylatban 5/100000, ez azonban jelentős eltérést mutat az egyes földrajzi területeken, így például Japánban 1/100000, míg Izlandon 10/100000 prevalenciáról beszélhetünk [1].

A kórkép két altípusa ismert, úgy mint 1-es és 2-es típus. Az 1-es típus háttérében a 19. kromoszómán elhelyezkedő DMPK (dystrophia myotonica protein kinase) gén 3' végén megjelenő CTG trinukleotid expanzió áll, azaz a gén szekvenciasorában CTG-ismétlődések jelennek meg, melyek száma nagy variációt mutat az egyes páciensekben. A CTG trinukleotid ismétlődések az egészséges populáció tagjaiban is megtalálhatók, azonban a tripletok számának növekedése a kórkép klinikai tüneteinek kialakulásához vezet. A kaukázusi populációban az átlagos repeat szám 5 és 34 közöttire tehető, mely esetben a mutációnak klinikai manifesztációja nincs. 50 feletti ismétlődési szám esetén megjelennek a klinikai tünetek. Rakočević Stojanović és munkatársai írták le elsőként az anticipáció jelenségét DM1- ben szenvedő betegek esetében. Az anticipáció jelensége nem más, mint hogy minden soron következő generációban fiatalabb korban és súlyosabb tünetekkel jelentkezik a betegség, mint az elődök esetén. [2] Eredményeik rávilágítanak, hogy a betegség kezdete ill. annak súlyossága, egyaránt összefüggésbe hozható a CTG ismétlődések számával. A jelenség háttérében a génszakasz instabilitása állhat. Ennek kapcsán az is ismert, hogy a maternális gén vulnerabilitása nagyobb, így az anticipáció jelensége, azaz az ismétlődések számának generációról-generációra történő növekedése első sorban az anyai génben történik, de az apai génben is lehetséges. [2,3] Az anticipáció általános jelenség, számos olyan genetikai betegségben megfigyelhető, melyek háttérében egy-egy nukleotid szekvencia ismétlődése áll (ún. repeat betegségek), nem specifikus a dystrophia myotonicára.

Az anticipáció jelensége a betegség átörökítésével kapcsolatos jelenség, ugyanakkor a génben található ismétlődések száma nem csak az öröklődés tekintetében bír komoly jelentőséggel. Bizonyos mértékig azt is mondhatjuk, hogy egy adott CTG trinukleotid számhoz klinikai fenotípus is köthető, mely alapot ad a betegség klinikai megjelenési formáinak osztályozására is (részleteiben lásd: Klasszifikáció és klinikai kép c. alfejezet).

Az ún. 2-es típusú DM esetében a 3. kromoszóma ZNF-9 (zinc finger protein-9) génjében megjelenő CCTG tetranukleotid ismétlődése azonosítható. [4,5,6] Ellentétben a betegség 1-es típusával, a DM2 esetében nem mutatkozik pozitív korreláció sem a CCTG tetranukleotid ismétlődések száma és a betegség kezdete, sem az ismétlődések száma és a betegség klinikai tüneteinek súlyossága között. Továbbá az sem bizonyítható, hogy az anticipáció jelensége, és ezen belül a maternális gén kiemelkedő szerepe jellemző volna, mint a betegség 1-es típusában láthattuk.

A mutáció a kórkép mindkét altípusának esetén fehérjét nem kódoló – azaz transzkriptálódó, de nem transzlálódó – régióban helyezkedik el, mely azon következtetésre ad okot, hogy a patomechanizmus első sorban transzkripciós zavarra épül. Természetesen a fehérje károsodás megkerülhetetlen, másodlagos következményként szintén fontos szerephez jut. [7]

2.2. Patomechanizmus

A patomechanizmus alapját tehát a transzkripció során átíródott kóros RNS molekula jelenti, azaz olyan struktúrájú messenger RNS (mRNS) molekula keletkezik, amely nem képes a megfelelő poszttranszkripciós modifikáción, ún. splicing mechanizmuson keresztül érett RNS-sé válni. Fentiekből következik, hogy a kórfolyamat a károsodott szerkezetű mRNS molekulára épül, kulcsfontosságú lépése mégis ezen kóros szerkezetű molekulák splicing mechanizmusának zavara, tehát összességében ún. alternatív splicing zavarról beszélhetünk (az alternatív splicing exonok kivágása révén a génexpresszió egyik szabályozott folyamata). Ennek első számú következménye, hogy az érintett RNS-molekula nukleocitoplazmatikus transzportja elmarad, így nem történik transzláció a citoplazmában, ezért a fehérjeszintézis is zavart szenved. A kóros szerkezetű DMPK-mRNS intranukleárisan RNS-kötő fehérjékhez kötődik, melyek közül kiemelendők az MBNL fehérjecsalád tagjai. [8]. Emellett szintén szereppel bírnak a splicing folyamatok szabályozásában a CELF1 és CUG-BP fehérjék is, melyek patomechanizmusban betöltött szerepéről csak kevés információ áll rendelkezésünkre.

Az MBNL fehérjecsalád alapvetően 3 fehérjéből áll: MBNL1, MBNL2, MBNL3. [9] Ezen fehérjék különböző mértékben expresszálódnak az egyes szövetekben. Az MBNL1 és MBNL2 altípusok széles körben expresszált fehérjék (szkeletális izom, szív, máj, lép, vese), míg az MBNL3 kizárólag a placentában és a nem differenciált izomszövetekben expresszálódik, fontos szereppel bír az embrionális fejlődésben és a szöveti differenciálódásban. A fehérjecsalád legjobban karakterizált tagja, az MBNL1 fehérje

expressziója a legkifejezettebb a szkeletális izmok esetén. [10,11,12]. MBNL1 knockout egér modellben (Mbnl¹) a betegségre jellemző kardinális tüneteket (myotonia, cataracta, izomatrófia), valamint a szkeletális izmok jellemző szövettani eltéréseit lehetett kimutatni. [13]

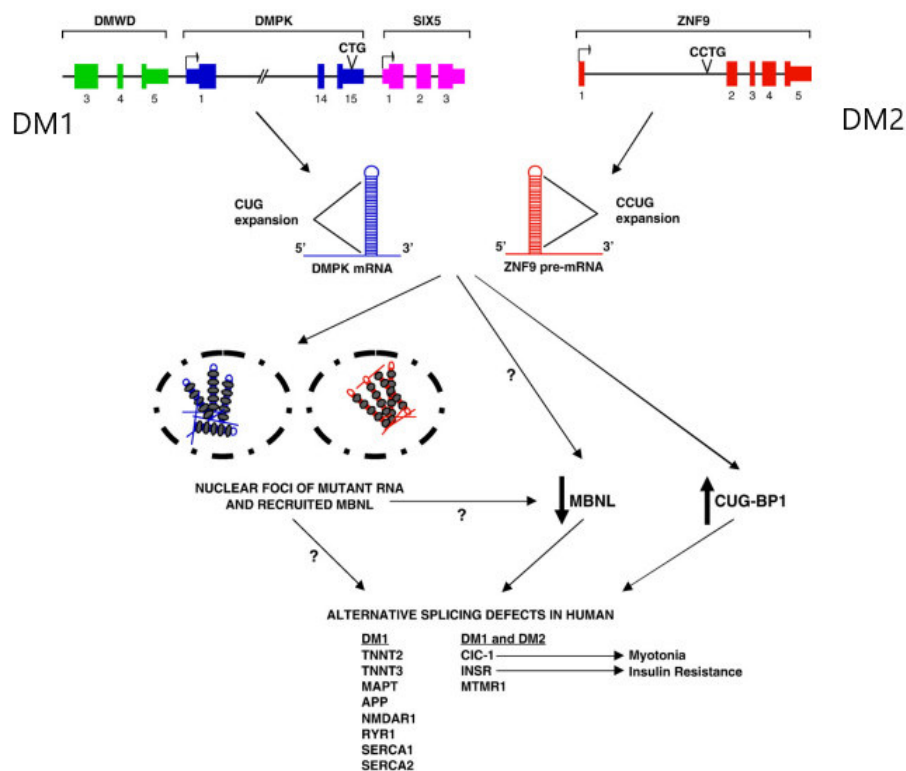
Részletesen vizsgálva az egér modellben a betegség lehetséges patomechanizmusát, kiterjedt, több mint 200 mRNS molekulát érintő splicing zavart írtak le. [14] Ezen fehérjék normális körülmények között zajló splicing mechanizmusában alapvető regulátor szereppel bírnak az MBNL fehérjecsalád tagjai, első sorban az MBNL1 fehérje. Felmerült a kérdés, hogy megkülönböztethető-e kiemelt szerep az MBNL1 és MBNL2 fehérjék esetében dystrophia myotonicában. Lin és munkatársai MBNL2 knockout egér modellen (Mbnl²) végzett vizsgálatai igazolták, hogy a sejtek citoplazmájában bár kimutatható volt az MBNL2 fehérje több mint 90 %-os redukciója, mégsem jelent meg myotonia, továbbá a DM jellegzetes hisztopatológiai eltérései sem voltak kimutathatók. Azt is leírták, hogy nem voltak érintettek olyan mRNS molekulák splicing mechanizmusai, melyek az MBNL1 knockout egerekben (Mbnl¹) markánsan érintettek (pl. titin-mRNS) [15]. Mbnl2 egérmodellben végzett tesztek eredményei alapján a myotonia és az ennek hátterében álló CLCN-1-mRNS-t érintő splicing zavar kialakulásában szerepe lehet az MBNL2 fehérjének is, de sem a klinikai tünet, sem a splicing zavar nem olyan mértékű, mint az Mbnl1 egér modellben látni lehet. [16] Ezek alapján arra a következtetésre juthatunk, hogy mindegyik szóban forgó fehérjének szerepe lehet a betegség patomechanizmusában, de az MBNL1 fehérje szerepe markánsabb.

Az érintett mRNS molekulák széles spektrumot alkotnak, ami magyarázatot ad a betegség klinikai és patológiai értelemben is megfigyelhető multiszisztémás jellegére. Az érintett mRNS molekulák közül megemlítendő a CLCN-1 mRNS, mely egy kloridion csatorna funkcióval rendelkező fehérjét kódol és alapvető szereppel bír az izomrost relaxációjában. A CLCN-1 érintettségét feltételezik a betegség kardinális tüneteként megjelenő myotonia egyik lehetséges molekuláris magyarázatának, ugyanis a fehérje működési zavarának következtében az akciós potenciál kialakulása után az izomsejt hiperpolarizált állapotban marad, mely megakadályozza a repolarizáció és - klinikai értelemben - az izomrelaxáció folyamatát. [17,18,19] A CLCN-1 alternatív splicing mechanizmusa nagyrészt az MBNL-1 fehérje regulációja alatt áll. [20,21,22].

Klinikai szempontból ugyancsak nagy jelentőséggel bír a troponin T (TNNT2, TNNT3) mRNS molekulák splicing károsodása is, ugyanis a betegség ún. extramuszkuláris tünetcsoportjának egyik leggyakoribb eleme a kardiológiai tünetek kialakulása. [23] Mindenképp az elsők között említendő az inzulin-receptor (IR)-mRNS károsodása is, melynek következménye az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabétesz mellitusz kialakulása, annak

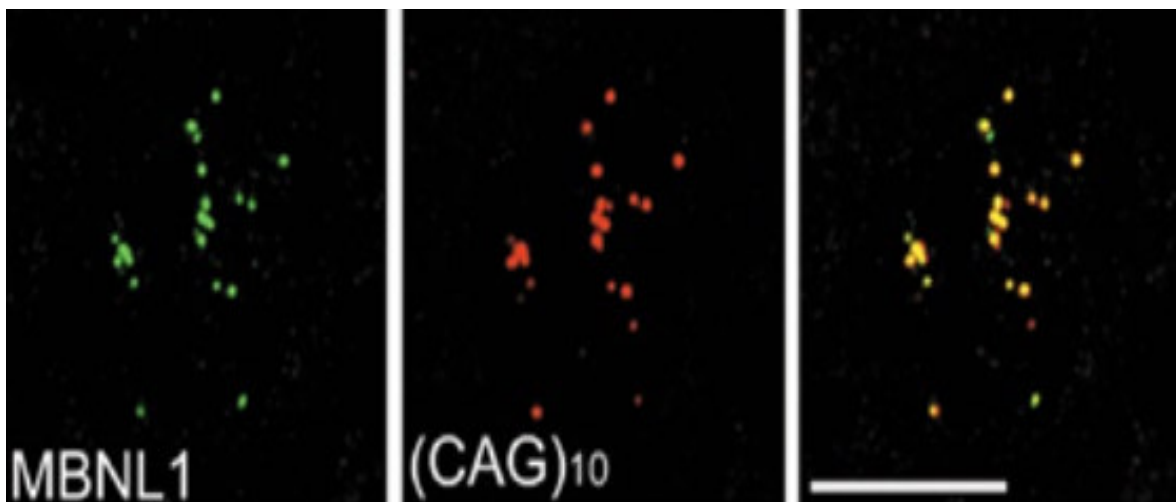
minden hosszú távú következményével. [24] A fentiekén túl a betegség klinikai megjelenésének szempontjából fontos, kóros szerkezetű mRNS molekulák sorában említendő az SCN5A, PKM, BIN1 és CACNA1S mRNS. [7]

Látható, hogy a DMPK gén nem kódoló régiójában megjelenő mutáció mintegy kiinduló pontja a patomechanizmusnak, de a főszerep az RNS-kötő fehérjéké, hiszen ezek intranukleáris akkumulációja és így az mRNS splicing mechanizmusokban betöltött feladatuk elvesztése ad magyarázatot a kiterjedt mRNS és következményes fehérje károsodásra, mely magába foglal olyan mRNS molekulákat, melyek egyebekben teljes mértékben függetlenek a DMPK géntől és annak mRNS molekulájától. Az érintett mRNS molekulákat csak az kapcsolja össze a betegség patomechanizmusában, hogy a fiziológiás alternatív splicing mechanizmus regulációjáért ugyanazon RNS-kötő fehérjék felelősek (MBNL fehérjecsald és CELF1). (1. ábra)



1. **Ábra:** A betegség patomechanizmusát magyarázó ún. RNS teória, mely értelmében a különböző mRNS molekulák érésének zavara a splicing mechanizmus tekintetében fontos szereppel bíró RNS kötő fehérjék (MBNL1, CUG-BP1) funkciójának károsodására vezethető vissza. [7]

Ezt, a betegség kórfolyamata szempontjából kulcsfontosságú lépést vizsgálták Holt és munkatársai, akik eredményeiket 2007-ben közölték. Immunhisztokémiai technikák alkalmazásával kimutatták, hogy dystrophia myotonica esetén ún. intranukleáris fókuszok keletkeznek, melyek tartalmazzák az ott aggregálódó MBNL1 fehérjét, hozzákötve a kóros szerkezetű DMPK-mRNS molekulákhoz. (2. ábra) Az is látható, hogy a citoplazmában MBNL1 molekula jóval kevesebb található, mint egészséges sejtekben. [25]



2. **Ábra:** Az MBNL1 fehérje antitest általi jelölése (bal kép) és a CUG ismétlődések [(CAG)10] in situ hibridizációja (középső kép) ugyanabban a sejtmagban. A két molekula lokalizációja átfedést mutat (jobb kép). Ian Holt és munkatársai nyomán.

[25]

2.3. Klasszifikáció és klinikai kép

A dystrophia myotonica klasszifikációjára időről időre jelennek meg újabb, egymástól jelentősen eltérő osztályozási rendszerek, amelyek különböző molekuláris és klinikai szempontokat vesznek figyelembe. Célszerű azonban a kórképet – az egyszerűbb megközelítés és átláthatóság érdekében - elsősorban genetikai alapon, két nagy csoportra osztani, úgymint 1-es (DM1) és 2-es (DM2) típusú dystrophia myotonica, a korábban részletezett mutációknak megfelelően.

Az 1-es típus jellemzője, hogy a klinikai képet az izomtünetek uralják, elsősorban a lassú, de folyamatos progressziót mutató izomgyengeség és a myotonia, emellett egyéb szervi manifesztációk színesítik a képet. A betegség életkori megjelenésének, súlyosságának, a progresszió sebességének függvényében további négy alcsoportot különböztethetünk meg, így kongenitális, gyermekkori, típusos felnőttkori és aszimptomatikus dystrophia myotonicáról beszélhetünk. (1. táblázat) A kongenitális forma már a születéskor súlyos generalizált izom hipotóniával, izomgyengeséggel, táplálási nehezítettséggel társul. Jellegzetes fenotípusbeli eltérés az ún. halszáj, azaz a felső ajkak fordított V alakú megjelenése. Már korán megjelenik a légzési elégtelenség és a gépi ventiláció igénye, ugyanakkor a felnőttkori forma egyik vezető tüneteként említhető myotonia általában nincs jelen. A betegek fenotípusa az ún. "floppy baby" típusjegyeit hordozza, rendkívül szegényes neurológiai prognózist jelez. Általában a korai, súlyos, repetitív légúti fertőzések terminálják az állapotot az élet első hónapjaiban. [26,27,28]

A felnőttkori forma két fő jellegzetessége a disztális hangsúlyú izomgyengeség és izomatrófia, valamint a myotonia. A tünetek megjelenése átlagosan a 3-4. évtizedre tehető, megjegyezve, hogy az anticipáció következtében egy-egy érintett családban a betegség kezdete mind korábbra tolódik a soron következő generációkban. Az izomérzékenység mellett számottevő belszervi eltérés is kialakulhat, amelyek az életminőséget és a túlélést is jelentősen csökkentik. Ezek közül elsősorban a szív ingerképző és ingervezető rendszerének zavarai, szürke hályog, a szénhidrát- és lipidanyagcsere kisiklása, a belső elválasztású mirigyek funkciójának károsodása emelendő ki. A betegség előrehaladtával ezen szervi manifesztációk is egyre inkább előtérbe kerülnek. Különösen fontos kiemelnünk, a szív ingerképző és -vezető rendszerének betegségeit, melyek általában szupraventrikuláris ritmuszavar, gyakran pitvarfibrilláció és pitvarfi flutter formájában jelennek meg. Mindkét említett szupraventrikuláris tachyarrhythmia típusról ismert, hogy a kardiogén embolizációs mechanizmussal kialakuló iszkémiás stroke vezető rizikófaktorai, így haladéktalan kezelést igényelnek. [29]

A felnőttkori forma tüneteinek rendkívül korai megjelenése (1-10 éves kor között) esetén beszélhetünk a kórkép gyermekkori formájáról. A klinikai kép nagymértékben hasonlít a típusos felnőttkori formára, azonban számíthatunk a súlyosabb fokú kognitív zavar, tanulási nehézségek és alacsony intellektus manifeszt jelenlétére.

Az aszimptomatikus forma sok esetben abszolút tünetmentes. Amennyiben a páciens tünetekkel rendelkezik, azok karaktere a felnőttkori formánál látottaktól számottevően nem tér el, azonban jóval enyhébb formában vannak jelen és későbbi életkorban jelentkeznek. A meglehetősen enyhe és jellegtelen klinikai kép sok esetben késlelteti a diagnózist. Az

izomgyengeséget, szürkehályogot, a terhelhetőség csökkenését a természetes öregedés részjelenségének tarthatják, a típusos tünetek és fenotípusbeli jegyek (myotonia, facies myopathica, stb) hiányában nem merül fel az izombetegség lehetőségének gondolata. Fontossága abban áll, hogy az anticipáció jelenségének ismeretében számíthatunk arra, hogy aszimptomatikus DM1-ben szenvedő betegek leszármazottainál már súlyosabb klinikai kép alakul ki, így gyanú esetén a genetikai vizsgálat elvégzése mindenképp javasolt.

A 2-es típus általában későbbi életkorban kezdődik, az izomérintettség enyhébb és sokkal inkább proximális túlsúlyú, bár az esetek egy részében a klinikai kép megtévesztésig hasonlít a DM 1-es típushoz, ami differenciáldiagnosztikai szempontból nehézséget jelenthet. Az esetek másik részében a meggyőzően enyhébb klinikum, lassabb progresszió, és bizonyos, a DM1 esetében jellegzetesnek tartott eltérések hiánya segítségünkre van a betegség típusainak elkülönítésében. [30,31] Egy a 2000-es évek elején végzett összehasonlító vizsgálat során kapott eredmények alapján, a DM 2-es típusában nem jellemző a kognitív hanyatlás, a hiperszomnia, a megacolon ill. a facies myopathica sem, valamint kevésbé gyakori a 2-es típusú cukorbetegség, a disztális izmok atrófiája, ugyanakkor gyakrabban fordul elő konstipáció ill. mialgia. [32] Az 1-es és 2-es típus tulajdonságainak összehasonlítását szemlélteti a Függelék 1. táblázata.

Fenotípus	Klinikai tünetek	CTG ismétlődések száma	Betegség kezdete
Kongenitális forma	infantilís hypotonia	1000 <	születéskor
	légzési elégtelenség		
	keringési zavarok		
	megrekedt fejlődés		
Gyermekekori forma	arcizom gyengeség	50-1000	1-10 éves kor
	myotonia		
	alacsony IQ		
	szívritmuszavarok		
Felnőttkori („klasszikus forma”)	disztális hangsúlyú izomgyengeség	50-1000	10-30 éves kor
	myotonia		
	cataracta		
	szívritmuszavarok		
	inzulinrezisztencia		
	légzési elégtelenség		
Késői kezdetű forma („aszimptomatikus forma”)	nincs izomgyengeség / rendkívül enyhe	50-100	20-70 éves kor
	cataracta		
Pre-mutáció	-	35-50	-

1. Táblázat: A dystrophia myotonica 1-es típusának alcsoportjai az ismétlődések száma és az ezzel szoros összefüggést mutató klinikai kép alapján.

2.3.1. A szkeletális és bulbáris izomérintettség tünetei

A felnőttkori DM1 vezető tünete az izomgyengeség és a myotonia, megjegyzendő azonban, hogy a kongenitális formában - annak ellenére hogy általánosságban véve a betegség tünetei jóval súlyosabb formában vannak jelen - a myotonia nem figyelhető meg.

A myotóniát a betegek gyakran az izmok merevségeként írják le, mely információ félrevezető lehet, hiszen voltaképp nem fokozott izomtónusról, hanem az izomrelaxáció képességének zavaráról van szó. Érintheti bármely szkeletális izmot, leggyakrabban a kéz ujjai, a nyelv és a láb izmai érintettek, ezért leginkább a megfogott tárgyak elengedésében, súlyos esetben a folyékony beszéd kivitelezésében jelent problémát. A DM esetében elsősorban ún. grip (szorítási) myotoniáról beszélhetünk, azaz a tünet jellemzően az első mozdulatok után jelentkezik (az első néhány ökölbesorítás után, vagy néhány szó kimondása után). Tartós, repetitív izomaktivitás során mértéke csökken, melyet “warm up” jelenségnek nevezünk, ez azonban nem specifikus a dystrophia myotonica-hoz társuló myotoniára, megfigyelhető, mind a DM, mind a myotonia congenita kapcsán. [33,34]. A grip myotonia mellett megfigyelhető ún. perkussziós myotonia is, azaz provokálható a relaxációs zavar megjelenése, a tenár vagy a hipotenár izmainak, reflexkalapáccsal történő megütésével. A myotonia megjelenése felnőttkori, típusos DM1 esetén a 20-as évekre tehető, kezdetben azonban nem mindig fordulnak a betegek orvoshoz, különösképp, ha enyhe fokú myotóniát tapasztalnak. Mint korábban is említésre került, a kongenitális formában, születéskor ill. az első években nincs jelen, általában a negyedik életév körül kezdődik. Gyermekkorban gyakran az alsó végtagi izmok myotóniájának jelei tűnnek fel először az óvodában ill. iskolában. A beteg gyermek képtelen futni, bár izomereje megtartott. A myotonia jellegzetes eltérésekkel mutakozhat az elektrofiziológiai vizsgálatok során, spontán tevékenység formájában myotóniás kisülés sorozat jelenhet meg, melynek hangja zuhanóbombázó hangjára emlékeztet. Mivel nem specifikus tünetről beszélünk, így a myotonia megjelenése kapcsán néhány differenciál diagnosztikai szempontból lényeges betegséget említenünk kell. A dystrophia myotonica esetén kialakuló myotonia hátterében feltételezett CLCN1 mRNS génjének oki szerepe van a myotonia congenita esetén. Mindkét betegségre jellemző az autoszomális domináns öröklésment, azonban az anticipáció jelensége a myotonia congenita esetén nem figyelhető meg. A betegség átlagos kezdete is eltérő, míg a DM esetén ez a fiatal felnőtt korra tehető általában véve, addig a myotonia congenita esetén már csecsemő korban, vagy korai gyermekkorban jelentkeznek a tünetek. Mindkét betegségre jellemző a “warm up” jelenség ill. a tünetek spontán időbeli fluktuációjának hiánya. A paramyotonia congenita szintén genetikailag meghatározott

betegség, melynek hátterében az SCN4A gén mutációja áll. A betegség autoszomális domináns öröklődésmentet követ. A tünetek kezdete, hasonlóan a myotonia congenitához már csecsemő korra, vagy korai gyermekkora tehető. Ellentétben a típusos myotoniával (myotonia congenita és DM) az ismételt izomkontrakciók a myotonia súlyosságát fokozzák, mely klinikai jelenség az alapja a betegség nevét adó paramyotonia (más néven paradox myotonia) jelenségének is. (2. táblázat)

	Dystrophia myotonica	Myotonia congenita	Paramyotonia congenita
Öröklésment	AD	AD / AR	AD
A myotonia kialakulásának patomechanizmusa	Az alternatív splicing mechanizmus összetett zavara, a CLCN1-mRNS splicing zavara	CLCN1 gén mutációja	SCN4A gén mutációja
Tünetkezdés	fiatal felnőttkor (3-4. évtized)	csecsemőkor / korai gyermekkora	csecsemőkor / korai gyermekkora
grip myotonia	+	+	-
paramyotonia	-	-	+
“warm up” jelenség	+	+	-

2. Táblázat: A dystrophia myotonica, a myotonia congenita és a paramyotonia főbb tulajdonságainak összehasonlítása.

A megjelenő izomgyengeség és atrofia disztális hangsúlyú, a szorítóerő csökkenésében, valamint a lábfej emelésének nehezítettségében jelenik meg a legtöbb esetben, mely utóbbit a klinikumban „esőlábnak” nevezzük, következménye a „szteppelő járás”. Az izomatrófia a betegség progressziójával mind több izomcsoportot érint, a disztális izmokon túl a szem körüli izmok, az arc mimikai izmai, a rágásért és nyelésért felelős izomcsoportok, a végtagok proximális izmai és a törzsizmok is érintetté válnak. Az arcizomzat sorvadása jellegzetes képet kölcsönöz a betegnek, melyet facies myopathicának nevezünk. Ennek jegyei az előemelkedő

ajkak, csökkent bukkális izomzat, beesett arc és általában kétoldali ptosis, melyhez jellegzetes frontális kopaszodás társul. (3. ábra)

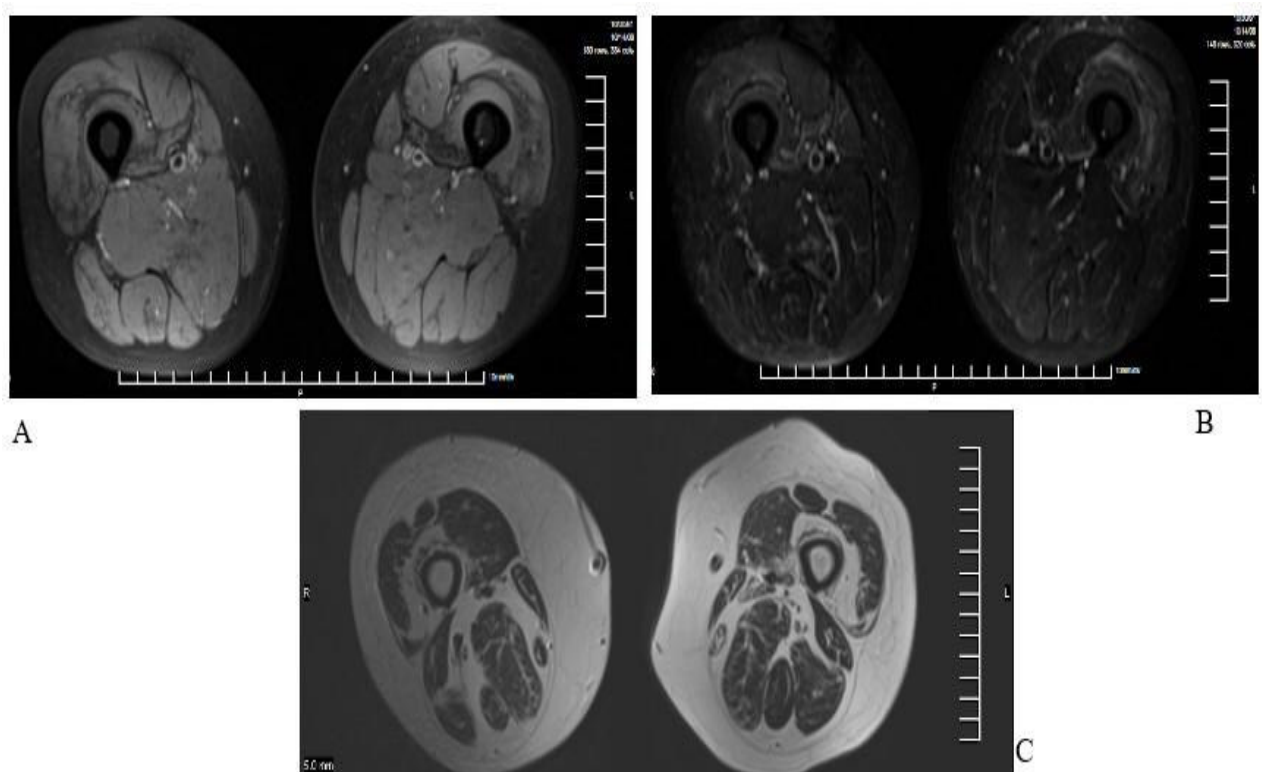


3. Ábra: A facies myopathica típusos megjelenése a PTE Neurológiai Klinika gondozásában álló 55 éves férfi páciensen. Szembetűnő a felső ajak V-formája, az ajkak előemelkedése, a bukkális izomzat kifejezett atrófiája, valamint a frontális kopaszodás.

Bár korábban egyértelműen a disztális izmokat érintő izomatrófia dominanciájáról beszéltünk a betegség kapcsán, mára több tanulmány látott napvilágot a törzsizmok és a nyaki flexorok, első sorban a musculus sternocleidomastoideus korai érintettségéről is. [35,36,37] A betegség progressziója lassú, mely lehetőséget biztosít a betegek számára az izomsorvadáshoz és a csökkenő izomerőhöz történő alkalmazkodásra, így a mindennapi élet szempontjából némileg jobban tolerálható tünetről van szó, mint a myotonia esetén.

A betegség tartam növekedésével az izmok átalakulásában a kezdeti zsíros degeneráció helyét egyre inkább az atrófia veszi át, szembetűnővé válik a végtagok elvékonyodása, az arcizmok mennyiségének csökkenése. A folyamat MRI-vizsgálatokkal is követhető: T1-felvételeken elsősorban az atrófia látható, melynek mértéke nagy fokú individualitást mutat, ugyanakkor nyilvánvaló összefüggésben áll a betegség tartalommal. A Fat Saturated-képeken

a zsíros degeneráció látható jól, mely a betegség előrehaladott fázisában egyre nagyobb méreteket ölt és szinte minden szkeletális izmot jelentős mértékben érint. Első sorban a betegség elején az aktív izomrost degeneráció és az ezzel párosult ödéma jól ábrázolódik a STIR-felvételeken. (4. ábra) Diagnosztikai szempontból az MRI vizsgálat jelentősége nem számottevő, tekintve, hogy a dystrophia myotonicára specifikus eltérést kimutatni nem lehet, mindamelllett terápia konzekvenciával sem számolhatunk. A mai fejlett, a genetikai tesztek rutinszerűen alkalmazó érában a dystrophia myotonica esetén is egyre kevésbé van szükség izombiopszia elvégzésére, így a biopszia optimális helyének kiválasztásában is szerepét veszítette az MRI vizsgálat.



4. Ábra: Comb MRI felvételek Klinikánk gondozott DM1 beteganyagából. **A:** FatSaturated-felvétel, az érintett területek sötétben ábrázolódnak. **B:** STIR-felvétel az aktív degeneráció/ödéma megjelenítésére alkalmas, a m. quadricepsben látszik foltos jelfokozódás. **C:** T1-súlyozott felvételen dominál a musculus quadriceps femoris részleges, félhold alakú zsíros degenerációja, emellett a térdhajlító izmok atrophiája és foltos degenerációja is megfigyelhető a hátsó kompartmentben.

Érdeemes kiemelni a bulbáris izmok érintettségét, mely a rágás- és nyelés nehezítettségének hátterében áll. A panaszkör tárgyalása három szempontból is kiemelt fontosságú: (1) a diszfágia kapcsán fellépő táplálkozási nehezítettség és kalóriahiány hosszú távon az izomtömeg további csökkenéséhez és így a betegség tüneteinek súlyosbodásához vezet; (2) a malnutrició következtében kialakuló betegségek szintén a kórképet súlyosbítják (vitaminhiányos állapotok, nyomelemek hiánya, stb.); (3) a súlyos diszfágia mellett az aspiráció és a következményes alsó légúti infekciók kockázata a többszörösére nő, melyek életveszélyes állapot kialakulásához vezethetnek. Az utóbbival kapcsolatban 2015-ben ismertették egy Japán vizsgálat eredményeit, melyekben dystrophia myotonicanban szenvedő betegek halálának okát vizsgálták. Eredményeik alapján a leggyakoribb halálokok listáján második helyen szerepel a súlyos légúti fertőzés (10%), holtversenyben a szívelégtelenséggel (10%). Vezető halálokként a légzési elégtelenséget (30%) azonosították. [38] A diszfágia nemek közötti előfordulásával kapcsolatban nincsenek egyértelmű eredmények. Bizonyos tanulmányok férfi [39], más közlemények női túlsúlyról számolnak be. [40] A betegség a nyelés szinte minden fázisát érinti, de kiemelten az 1-4 fázisokat: (1) orális preparációs fázis - az étel előkészítése, a rágás folyamata, falatképzés; (2) orális fázis: a nyelv segítségével a falat továbbítása a garat felé; (3) faringeális fázis: a garatizmok segítségével az étel továbbítása a garaton át; (4) oesophageális fázis: a nyelőső perisztaltikája révén a falat továbbítása a gyomor felé. A nyelési nehezítettség súlyossága és megjelenésének ideje nagy mérvű individualitást mutat. Fluoroszkópos nyeletéses vizsgálatok alapján súlyossága összefüggésben áll a CTG ismétlődések számával [41], valamint a betegség tartalommal is. [42] A tudomány jelen állása szerint gyógyszeres módszerrel érdemben nem tudunk javítani a kialakuló diszfágián. A betegek szoros követése szükséges, találkozásaink során rendszeresen kitérve arra, hogy tapasztalnak-e bennünk az aspiráció gyanúját felvető tüneteket (folyadék ill. szilárd étel félrenyelése, köhécseles az étel vagy ital fogyasztásakor, a nyál lenyelésének nehezítettsége). Ez esetben, a későbbi szövődmények megelőzése érdekében PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy) lehetőségét fontolóra kell vennünk. A DM2 esetében a nyelészavarról kevesebb adat áll rendelkezésünkre. Bizonyos tanulmányok szerint előfordulása gyakori, akár a betegek felében is megjelenik [43], azonban az aspiráció és a súlyos légúti infekciók kialakulása ritkább. [44] Feltehetően - hasonlóan a szkeletális izomérzettség mértékéhez - enyhébb formában lehet jelen, mint az 1-es típus esetén.

2.3.2. Központi idegrendszeri eltérések

A szövettani és molekuláris vizsgálatokon túl a közelmúltban igyekeztek klinikai szemléletű vizsgálati módszerekkel is információkat szerezni a betegséghez társuló központi idegrendszeri érintettség jellemzőiről. Ezen vizsgálatok keretében első sorban neurofiziológiai, neuropszichológiai és agyi képalkotó metódusok kerültek felhasználásra.

Több tanulmányban is vizsgálták a DM betegek agyi elváltozásait, így például Bielen és munkatársai, akik másokhoz hasonlóan nem specifikus periventrikuláris és szubkortikális fehérállományi eltéréseket írtak le. [45] A fehérállományi léziókat illetően számos tanulmány mutatott be különböző patológiai entitásokat, a legtöbb a mély és szubkortikális fehérállomány myelin hüvelyének károsodásáról számolt be. [46,47,48] A fehérállományt érintő elváltozások myelindegradációban, axonális károsodásban, a perivaszkuláris terek kiszélesedésében, gliózisban és a kapillárisok hialinizációjának képében nyilvánultak meg. Mindemellett számos egyéb, elsősorban molekuláris eltérés került leírásra celluláris szinten, mind az agyi fehérállományt, mind a törzsdúcokat ill. a limbikus rendszer különböző struktúráit illetően. Ezek között említendő intracitoplazmatikus eozinofil zárványok lerakódása a thalamus területén, neurofibrilláris degeneráció az amygdalában és a limbikus rendszerhez tartozó kortikális területeken, valamint granulovacuoláris degeneráció a hippocampusban, ill. a gliális rendszer funkcionális változásai. [49] Az újabb agyi képalkotó vizsgálatok között a publikált tanulmányokban strukturális MRI, DTI MRI (diffusion tensor imaging), funkcionális MRI és MRI spektroszkópia vizsgálatok is szerepelnek. A strukturális MRI vizsgálatok során T2 súlyozott képeken az anterior temporális lebenyben mutatkoztak nem specifikus fehérállományi, hiperintenz léziók [50]. Ezek száma pozitív korrelációt mutatott a betegség tartammal és az életkorral. [51] Emellett gyakori eltérés a Virchow-Robin rések dilatációja. [52,53] Szintén nem specifikus eltérés az agy generalizált atrófiája. Kimutatták, hogy a kortikális és szubkortikális léziók száma, valamint az atrófia mértéke korrelál a kognitív károsodással, a depresszióval és a nappali aluszékonysággal is. [54] Egy széles körű metaanalízisben 81 közölt klinikai vizsgálat eredményét nézték át, melyben dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegek, fehér- és szürkeállományt érintő patológias eltéréseit vizsgálták CT, MRI, fMRI, MRS, ultrahang és PET ill. SPECT modalitások segítségével, de a betegségekre specifikus eltérést kimutatni nem tudtak. [55]

Összességében tehát mind fehér, mind szürkeállományi léziók láthatók, gyakorlatilag az agy teljes területén, nem specifikus eloszlásban, generalizált agyi atrófia mellett, mely eltérések kóroki szerepe a betegség tüneteinek kialakulásában, első sorban a kognitív deficit

tekintetében, nem ismert. Ezen széles körű patológiai eltérések klinikai szerepe egyelőre tisztázatlan.

Neuropszichológiai eltérések tekintetében a leggyakoribb központi idegrendszeri manifesztációként a kognitív deficit nevezhető meg, mely alapvetően változó súlyossággal van jelen, de általában több kognitív funkció érintett egyidejűleg. Jelentősége nagy a betegek mindennapi életét tekintve, hiszen a napi szintű életvitelhez ezen funkciók elengedhetetlenek. Ezen képességek alapvető mértékben befolyásolják a szociális életet és funkciókat, a munkaképességet, de összességében az életminőséget is. Bár a legtöbb tanulmány a kognitív funkciók széles skálájának érintettségéről számol be, kiemelkedő az exekutív funkció károsodása, mely az információk interpretációjához, a cselekmények megtervezéshez, a viselkedés kontrollálásához, a fókuszáláshoz és a fókusz váltáshoz, valamint a minket érő ingerekre adott válaszok kontrollálásához is elengedhetetlen. Ezek hiánya, vagy nem megfelelő működése a szociális életben hátrányt jelent, a betegek gondolkodása lassúnak, válaszreakcióik inadekvátnak tűnnek az adott szituációban. Az absztrakt gondolkodás és a vizuokonstruktív gondolkodás zavara miatt a háttérinformációk feldolgozása és koncepcióba illesztése nem megfelelő, mely szintén akadályt képez a komplex gondolkodás és a cselekmények összetett megtervezése tekintetében. A DM2 esetén jóval kevesebb, a központi idegrendszeri manifesztációt tárgyaló tanulmány található az irodalomban, azonban valószínűsíthető, hogy a kognitív károsodás mértéke is kisebb DM2 esetén, mint a DM1 betegpopulációban. [56,57,58] Egyértelmű befolyásoló faktort nem sikerült azonosítani. Nem specifikus faktorként felmerült a kor szerepe, valamint emellett a fáradékonyság, a napközbeni aluszékonyság, az apátia és a depresszió lehetősége vetődött fel, mint major befolyásoló tényezők. [59,60,61] Az kognitív funkciók esetében nem sikerült összefüggést igazolni a tünetek súlyossága és a CTG ismétlődések száma között. [62]

A neurofiziológiai vizsgálatok specifikus eltérésekre nem derítettek fényt a betegség központi idegrendszeri érintettségével kapcsolatban. Elektroencefalográfia alkalmazásával több vizsgálatban is nem specifikus meglassult háttértevékenységet észleltek, egyéb számottevő, vagy jellegzetes eltérés nélkül. [63,64] Vizuális kiváltott válasz vizsgálatok során egy kis tanulmányban megnyúlt P100 hullám latenciát és némileg csökkent amplitúdót találtak. [65]

2.3.3. Szemészeti eltérések

A cataracta időskorban gyakori betegség, melynek hátterében a lencse transzparenciájának csökkenése áll. Világviszonylatban a vakság egyik vezető okaként tartják számon. [66] Általános megfigyelés, hogy a DM1 betegpopulációban a cataracta előfordulása meglehetősen gyakori. A kialakulásához vezető molekuláris mechanizmus nem tisztázott. Egy korábbi tanulmányban a DMPK génnel kapcsolatban lévő SIX5 gén szerepét vetették fel a DM1 betegek esetén kialakuló cataracta hátterében. A gén számos szövetben expresszálódik, többek között a lencsében is. A SIX5 génre nézve knockout egerekben a betegségre jellemző izomérintettség tünetei és az ennek megfelelő szövettani eltérések nem alakultak ki, ugyanakkor cataractának megfeleltethető eltérések voltak észlelhetők a szemlencsében. [67] Klinikai tapasztalat, hogy a DM1 betegek esetében már fiatal életkorban és bilaterális formában jelenik meg a szürke hályog, mely így komoly szereppel bírhat a betegek életminőségének csökkenésében. Egyelőre kevés adat áll rendelkezésünkre a DM1 esetén kialakuló cataracta megértéséhez, sem annak pontos genetikai háttere, sem a kóros eltérések kialakulásának pontos patomechanizmusa nem ismert. Rendkívüli fontossággal bír a betegek rendszeres szemészeti ellenőrzése, a cataracta kialakulásának időben történő felismerése és kezelése, mely szoros együttműködést igényel az oftalmológus kollégákkal.

2.3.4. Alvásfüggő légzéscsökkentés

Alvászavarok gyakran fordulnak elő szinte valamennyi neuromuszkuláris betegség esetén, jelentős szerepet játszanak a betegek életminőségének romlásában. A leggyakoribb alvászavarok DM1-ben: alvásfüggő légzéscsökkentés (SDB), hiperszomnia és nyugtalan láb-szindróma. [68] Alvásvizsgálatok alapján az obstruktív alvási apnoe (OSAS) előfordulása 69% volt DM1- és 42% DM2-betegek között; az összes beteg 28%-ánál volt szükség nem invazív lélegeztetés (NIV) bevezetésére. [69] Mivel az OSAS számos másodlagos következménnyel járhat (például magas vérnyomás, fejfájás, stroke, kognitív hanyatlás), hangsúlyozzák az alvásvizsgálatok időszakos elvégzésének jelentőségét DM betegeknél. Mindemellett fontos megemlíteni, hogy a betegségben előfordulhat nappali aluszékonyság, részben az OSAS-hoz társulva, részben pedig anélkül, mely olyan gyakorlati kérdések megfontolását is szükségessé teszi, mint a gépjárművezetés és a gépjárművezetői engedélyre való jogosultság kérdése.

Fentiek okán mindenképpen javasolt a betegek alvásspecialista általi vizsgálata is, szükség szerint szomnológiai tesztek elvégzésével és rendszeres kontroll vizsgálatokkal.

2.3.5. Pulmonális funkciózavar

Az izomerő vesztes nem csak a végtagokat érinti, a betegség egyik meghatározó és termináló tényezője a légzőizomzat érintettségének kapcsán kialakuló krónikus, progresszív jellegű légzési elégtelenség. Elsősorban restriktív jellegű tüdőbetegség képében mutatkozik meg, az annak megfelelő légzésfunkciós paraméterek progresszív csökkenésével, úgymint VC (vital capacity), TLC (total lung capacity), RV (residual volume), FRC (functional residual capacity). Ezen statikus paraméterek változását arányosan követi a dinamikus paraméterek csökkenése (FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiration volume in one second), így összességében a Tiffeneau-index (FEV1/VC%) normális marad, ami segít elkülöníteni a látottakat az obstruktív légzési zavaroktól. A fent említett respiratórikus eltérések általánosságban előfordulhatnak szinte valamennyi izombetegség esetében. DM1 kapcsán is felmerült azonban a kérdés, hogy a légzési elégtelenség kifejlődésének kezdete, valamint a progresszió sebessége milyen faktorokkal állhat összefüggésben. Természetesen az életkor előrehaladtával és így a betegségtartam növekedésével a tünetek súlyossága fokozódik. Bár a trinukleotid expanszió mérete a betegség kezdettel és a neurológiai tünetek súlyosságával korrelál, a tüdőérintettség tekintetében nem igazolható egyértelmű korreláció annak súlyossága és a CTG ismétlődések száma között. Egy 215 DM-beteget involváló tanulmányban arra a következtetésre jutottak, hogy a VC-érték csökkenése szignifikáns kapcsolatban áll az (I.) életkorral, a (II.) magasabb BMI-vel, valamint a (III.) CTG ismétlődések számával is. [70] Egy másik, 42 DM1 beteget involváló vizsgálat során, ahol a betegek átlag CTG ismétlődés hossza $642,8 \pm 439,2$ volt, azt találták, hogy az ismétlődések száma és az éjszakai légzési paraméterek között szignifikáns korreláció mutatkozott, mely alapján felvetődött, hogy a CTG ismétlődések száma prediktív faktor lehet a restriktív légzési zavar súlyosságának megítélésében, valamint a NIV terápia eredményességével kapcsolatban. [71] Mindemellet egy 55 tanulmányt involváló, a 2010-es évek végén megjelent metaanalízis eredményei szerint nincs konszenzus, a témában megjelenő közlemények egymásnak ellentmondó adatokat közölnek. Azonban ezen metaanalízis is megerősíti, hogy a leginkább jellemző eltérés a restriktív tüdőbetegség, valamint az alvásfüggő légzészavar a pulmonális manifesztációk terén. [72]

Egyes tanulmányok adatai alapján a NIV csökkenti a mortalitást a DM-betegek csoportjában. Megfelelő, a NIV indikációjára vonatkozó kritériumokat teljesítő DM-betegek esetén, abban a csoportban, ahol a NIV bevezetése legalább egy évet késett, szignifikánsan nagyobb volt a halálozás, mint az egy éven belül megkezdett NIV esetén. [73] Egy másik tanulmányban 12, krónikus hiperkapniás légzési elégtelenség miatt NIV kezelésben részesülő beteg esetében vizsgálták a non invazív lélegeztetés 1 hónapra történő felfüggesztésének a hatását. A betegek életminőségét pontozó (SF-36, Fatigue Severity Scale) és alvászavarokra validált (Epworth Sleepiness Scale, Oxford Sleep Resistance Test) skálák mellett artériás vérgáz értékek, a hiperkapniás ventilációs válasz teszt (HCVR; hypercapnic ventilatory response) eredménye és klinikai paraméterek (vérnyomás, perifériás artériás tonometria - PAT, és PWV, pulse wave velocity) is rögzítésre kerültek. A betegek állapotfelmérése és a kiindulási értékek rögzítése után a NIV elektíven leállításra került. Ezt követően az első vizitre a NIV leállítása után 1 hónappal került sor (Vizit 1), majd a második ellenőrző vizsgálatra (Vizit 2) a NIV ismételt elindítása után 1 hónappal. Kizárólag az átlagos éjszakai SpO₂ érték tekintetében tapasztalták, hogy romlott a NIV leállítása után, és ismételt javulás volt látható a NIV újraindítását követően. A többi, fentiekben részletezett klinikai paraméter, életminőség és alvászavar skála tekintetében szignifikáns változás nem volt észlelhető, így arra a következtetésre jutottak, hogy a NIV a betegek tüneteinek súlyosságán és életminőségén igencsak szerény mértékben képes javítani. [74] A vizsgálattal kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy a rövid időintervallumra tekintettel érdemi következtetés csak a NIV rövid távú hatásaival kapcsolatban vonható le. A két, némileg egymásnak ellentmondó eredményt hozó vizsgálat alapján nem egyértelműsíthető a NIV hatékonysága a DM1 betegpopuláció esetén látható restriktív tüdőbetegség kezelése kapcsán, további vizsgálatok szükségesek. A fenti eredmények jól tükrözik a DM1-betegek követésében a respiratórikus rendszer állapotára vonatkozó, rendszeresen megismételt légzésfunkciós vizsgálatok fontosságát, különös tekintettel a statikus légzési paraméterek változásaira. Az adatok arra is rávilágítanak, hogy a légzési paraméterek változásában is multifaktoriális folyamatról van szó, így figyelembe kell venni a beteg életkorát, a genetikai teszt eredményét és a BMI-értéket. Ezek mentén személyre szabott beteggondozást kell végeznünk, ideértve az életmódbeli tanácsadást (például súlycsökkentés), a gyógytorna- és izomerősítő kezeléseket, szükség esetén pedig a NIV időben történő bevezetését szakember segítségével.

2.3.6. A szív ingerületvezetési zavarai

A kardiológiai eltérések a DM1 leggyakoribb belszervi manifesztációi közé sorolhatók. Természetesen, mint ahogy az egyéb szerveket érintő eltérések esetén is, kulcsfontosságú szerepe van a splicing mechanizmusokat érintő sokrétű RNS károsodásnak. Már régóta ismert a TNNT1, TNNT2, TTN és DTNA mRNS molekulák jelentősége a kórképben, ezek a myocardium kontraktilitással állnak kapcsolatban. Ezeken felül fontos említést tennünk egy másik mRNS molekuláról is, melynek érési zavarát szintén sikerült igazolni. Mankodi és munkatársai a DM1 szívizomsejtekben fellelhető intranukleáris fókuszok összetételét vizsgáló tanulmányukban közölték, hogy ezen depozítumokban megtalálható a KCNAB1 mRNS molekula is. Ezen mRNS-ről íródó fehérje nátrium csatorna részeként van jelen a szívizomban, így - különös tekintettel, hogy a szív érintettsége leginkább ingerületvezetési zavarokban jelenik meg - jelentősége a szupraventrikuláris arrhythmia kialakulásában számottevő lehet. [75]

Bár a fent említett mRNS molekulák károsodása mind a szívizomzat, mind a szív ingerképző- és vezető rendszerének betegségeit előre vetítik, a klinikai gyakorlatban mégis a szívritmuszavarok előfordulásán van a hangsúly, míg a myocardium strukturális károsodása kevésbé jellemző. Már az 1990-es évek végén, Mathieu és munkatársai 367, DM1-es típusban szenvedő beteg 10 éves követése alapján közölték, hogy 7,3-szor nagyobb mortalitás mutatkozott a betegcsoportban az egészséges kontroll személyek csoportjához képest. A halálozás hátterében elsősorban szív- és respiratórikus rendszeri eredet állt. A betegek egy részénél (2–30%) hirtelen szívhalál jelentkezett, mely mögött a feltételezések szerint ventrikuláris eredetű ritmuszavar (ventrikuláris tachyarrhythmia, fibrilláció), illetve elektromechanikus disszociáció állt. [76] Petri és munkatársai 1828 DM1-beteget involváló metaanalízis eredményeként közölték, hogy a DM1 kardiális manifesztációjában a vezető eltérés az atrioventrikuláris blokk, amely a betegek 28,2%-ában volt jelen. [77] A ritmuszavarok közül kiemelendő a pitvari fibrilláció, mely egyes tanulmányok szerint tetten érhető a betegek 10-20 %-ában és fontos független rizikófaktora a hirtelen szívhalálnak. Gyakori a pitvari flutter is. [78] Emellett az is megjegyzendő, hogy ezen ritmuszavarok az iszkémiás stroke kockázatát jelentősen növelik. Ugyan igen kis százalékban fordulnak elő, de potenciálisan életet fenyegető mivoltuk miatt megemlítendő a kamrai ritmuszavarok is. Ezeket bemutató tanulmányokban első sorban a ventrikuláris tachyarrhythmia említik [79], de az egyéb típusú kamrai ritmuszavarok is előfordulhatnak, úgy mint a Tawara-szár és a faszcikulusok vezetési zavarai. [80] Hosszú QT szindróma és annak talaján kialakuló torsade de pointes is szerepel az irodalomban. [81]

A betegség kardiológiai tünetei két szempontból is rendkívül fontos szereppel bírnak a DM 1-es típusában szenvedő betegek hosszmetzeti követése és gondozása során. Egyrészt a potenciálisan életveszélyes kardiológiai társbetegségek időben történő felismerést és megfelelő kezelést tesznek szükségessé, ezek hiányában a mortalitás növekedésével kell számolnunk. Szintén nem elhanyagolható szempont, hogy az életminőséget jelentősen ronthatják, hiszen a betegek kardiopulmonális terhelhetőségének csökkenése mellett ismétlődő kollapszusokkal is számolnunk kell, melyek kapcsán az esetlegesen bekövetkező trauma lehetősége sem elhanyagolható. Kulcsfontosságú kérdés tehát a beteggondozásban, hogy milyen módszerekkel volna érdemes ezen betegeket szűrni a kórkép kardiológiai tüneteire, valamint amennyiben a szűrés során találtunk kardiológiai érintettséget alátámasztó eltéréseket, milyen további diagnosztikus vizsgálatok szükségesek, ill. milyen terápiás lehetőségek vannak ma a klinikus eszköztárában.

Költséghatékonyság és non-invazivitás szempontjából kézenfekvő megoldásnak tűnik az elektrokardiográfia (EKG), hiszen ennek kivitelezése egyszerű, költségigénye sem magas, a legtöbb kórházi fekvőbeteg osztály és rendelőintézet is rendelkezik könnyen elérhető, a rutin regisztrátum elkészítésére minden további nélkül alkalmas eszközzel. William J. Groh munkacsoportja kardiológiai eltérések EKG-prediktibilitását vizsgálta. 406 DM1-beteg esetén a vizsgálatok kezdetekor 96 esetben már észleltek EKG-eltérést. 5,7 éves követés után a leggyakoribb EKG abnormalitásoknak a pitvari tachyarrhythmiák mutatkoztak. [82] Az EKG vizsgálatnak azonban sem a specificitása, sem a szenzitivitása nem tűnik elégségesnek. Továbbá megjegyzendő, hogy a gondozás során az is nehézséget jelenthet, hogy az évek, évtizedek elteltével a betegek mozgásteljesítménye jelentősen romolhat, mely nem teszi lehetővé gyakori kontroll vizsgálatok és állapotfelmérések kivitelezését, így egy olyan vizsgálat szűrővizsgálatként való alkalmazásának értékét és létjogosultságát, mely igen kis szenzitivitással rendelkezik, az évenkénti egyszeri elvégzése még inkább kérdésessé teszi. Némileg előnyösebb lehet a Holter-EKG vizsgálat, különösen, annak több napig tartó alkalmazása, hiszen így egy vizsgálati módszerrel jóval több információhoz jutunk, valamint paroxizmális ritmuszavarok esetén azok kimutatásának esélye is növelhető.

Általánosságban véve a szív elektromos rendszerének károsodása a legtöbb esetben a szívizomzat sérülésének (iszkémia, infekció utáni hegesedés), valamint a szívizom strukturális átalakulásának (zsírdepozíció, fibrózis) következtében alakul ki, ezek az elváltozások ugyanis a myocardium ingerületvezető képességét jelentősen megváltoztatják, így az ingerképzés tekintetében autonóm területek alakulhatnak ki, öngerjesztő körök – ún. trigger mechanizmus

– jöhetnek létre. Bár jóval kisebb gyakorisággal, de ezek is jelen lehetnek a DM esetén, kimutatásukra a szív-MRI alkalmas. [83]

Csatlakozva a korábbi, a betegséghez asszociált alvás- és légzészavarok részleteit taglaló fejezetekhez, mindenképp említenünk kell, hogy az alvás során jelentkező légzészavarhoz arrythmiák is társulnak, relatíve nagy gyakorisággal. Az alvás alatt jelentkező apnoés periódusok és a deszaturáció, mind a szupraventrikuláris, mind a ventrikuláris ritmuszavarok kockázatát növelik. [84] Irodalmi adatok azt sugallják, hogy az alvás során alkalmazott nazális folyamatos pozitív légúti nyomás az arrhythmia kialakulásának kockázatát csökkentheti. [85]

Az ingerületvezetési zavarok tehát egyértelműen zászlóvivőnek tűnnek a DM szívérintettsége tekintetében, az elváltozások sokfélesége azonban egyelőre megnehezíti egy olyan szűrőprogram kialakítását, amely megfelelő szenzitivitás és specificitás mellett a kardiológiai eltérések időben történő felismerését lehetővé tenné, a hirtelen szívhalál előfordulásának – és így a DM halálozási arányának – csökkentése érdekében. Több tanulmány is zajlik a szív ingerületvezető rendszerének intervencionális vizsgálatára, a ritmuszavarok tartós monitorozására, a myocardium funkcionalitásának tesztelésére alkalmas képalkotó eljárások (ultrahang vagy MRI) fejlesztésére és prediktív biomarkerek azonosítására. A napi gyakorlatban ezek egyelőre nem elérhetők, sem eszköz sem a vizsgálatokat elvégző, rutinnal rendelkező szakorvos szintjén nem megvalósítható ezek hétköznapi alkalmazása a beteggondozás során. A rutinszerűen elvégezhető diagnosztikus tesztek egyelőre az EKG és Holter-EKG vizsgálatok mellett a transztorakális echokardiográfiát jelentik. Klinikai központokban - ahol kellő mértékű együttműködés van a neurológia és kardiológia területén - válogatott esetekben, a rutin vizsgálatok kiegészítésére lehetőség nyílik kardiológiai elektrofiziológiai laboratóriumban is.

A rendelkezésre álló terápiás lehetőségek is szűkös palettán mozognak. Gyógyszeres terápia tekintetében, az angiotenzin-konvertáz enzim inhibitorok, valamint az angiotenzin-receptor blokkolók alkalmazása megfontolható, ugyanis ezek képesek lehetnek mérsékelni a bal kamrai remodellinget és így megelőzni az ejekciós frakció számottevő csökkenését. [86] A szívritmuszavarok terápiája kapcsán kiemelendő az implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) beültetés lehetősége, mely a hirtelen szívhalál kockázatát jelentősen csökkenteni tudja. Sikeres ICD beültetésre gondozott betegeink esetén is volt már példa, malignus kamrai ritmuszavar kapcsán. [87, 88] Továbbá, amennyiben iszkémiás stroke rizikót jelentő szívritmuszavar azonosítására kerül sor, a stroke prevenció részeként tartós antikoaguláns terápia bevezetésére van szükség.

2.3.7. Anyagcsere-változások

A kórképhez társuló anyagcsere-eltérések közül elsősorban az inzulinrezisztenciát, valamint a lipidanyagcsere zavarait kell említünk. Az inzulinrezisztencia háttérében – ahogy arra korábban is utalást tettem – elsősorban az IR-fehérjét kódoló mRNS splicing mechanizmusának zavara állhat. Következménye az inzulinra adott celluláris válaszkészség csökkenése, az inzulinrezisztencia és a következményes IGT (impaired glucose tolerance) kialakulása. Ez – kezdetben legalábbis – egyszerre emelkedett szérum inzulin és -glükózsintekkel jár, így ennek a két értéknek az emelkedése már jelezheti az inzulinrezisztencia fennállását. A klinikai gyakorlatban a HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) alkalmas az inzulinrezisztencia megállapítására. Megalkotása Matthews és munkatársai nevéhez kötődik. [89] Kiszámítása: $HOMA-IR = (\text{éhomai vércukor [mM/l]} \times \text{éhomai inzulin [pmol/l]}) / 156$. [90] A számításhoz szükséges adatok rutin laboratóriumi módszerekkel meghatározhatók, így a fenti képlet a klinikai praktikumban könnyen használható a betegkövetés során. Harmincnégy, dystrophia myotonicával diagnosztizált beteg esetén meghatározott HOMA-IR-értéket vetettek össze 34 egészséges személyével. Szignifikánsan magasabb érték mutatkozott az izombeteg csoportban (a HOMA-IR átlagértéke $4,23 \pm 2,43$ volt), mint az egészséges kontroll csoportban, ahol az átlagérték a normál tartományban volt. [91] Munkacsoportunk is hasonló eredményre jutott, betegeink 36%-ában találtunk emelkedett HOMA-IR-értéket. [92] Valószínű, hogy az inzulinrezisztencia kialakulásának megértése és alapos feltérképezése még hosszú kísérletek sorát igényli. Egyfajta rendszerbetegségként tekinthetünk rá, amelyben számos, eddig csak részben ismert funkcióval rendelkező molekula károsodásának következménye vezet az inzulin rezisztencia kialakulásához. Számos vizsgálat történt, amelynek során a szénhidrát-anyagcsere szabályozásában részt vevő molekulák szerepét igyekeztek felderíteni (pl. FGF21, irizin), esetleges biomarker szerepüket megbecsülni az egyes izombetegségekhez társuló belgyógyászati kórállapotok kialakulásának időben történő észlelése céljából. [93,94]

Az FGF21 és az irizin a szénhidrát-anyagcsere mellett a zsírsavak anyagcseréjének is résztvevői. DM-ben jellemző eltérés a hipertrigliceridémia, az alacsony HDL- és magas LDL-koleszterin-szint, valamint a viszcerális zsír akkumuláció. [95] Kiemelendő továbbá a HDL- és LDL-értékek aterogén irányba való eltolódása. Ezek jól ismert az alapját képezik a koszorúerek szűkületének, elzáródásának és így az iszkémiás szívbetegség kialakulásának. Ennek egyik következménye lehet a szívizom hegesedése, s ez alapot teremthet a reentry mechanizmus talaján megjelenő szívritmuszavaroknak. DM betegek esetén korábbi

vizsgálatokban nem volt kimutatható egyértelmű összefüggés ezen eltérések és a betegek szívritmuszavara között a szív MRI vizsgálatok alapján. Teoretikusan mégis rizikófaktort jelentenek.

Egyes DM-betegek esetében zsírmáj (NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease) alakul ki, melynek mechanizmusa egyelőre tisztázatlan. Már 2010-ben közölt tanulmányok is említik, hogy nagyobb gyakorisággal fordul elő NAFLD a DM1 betegek körében, egészségesekkel összehasonlítva. [96,97,98] Bár jelentősége részleteiben még nem ismert, az eddigi eredmények rávilágítanak, hogy ezen gyakori társbetegségre is figyelmet kell fordítanunk a beteggondozás során.

2.3.8. Belső elválasztású mirigyek diszfunkciói

Ritkábban kerülnek említésre a betegséghez társuló, a belső elválasztású mirigyek funkcionális zavarából fakadó kórállapotok, pedig a betegek fenotípusbeli jegyeinek kialakításában (például korai frontális kopaszodás), valamint az életminőség romlásában is szerepet játszanak. Ezek közül elsősorban a mellékvesekéreg, a herék, valamint a pajzsmirigy (hipotireózis) funkcionális eltérései jellemzőek. A mellékvesekéreg-atrófia hipadréniás állapotot hoz létre, melynek következménye lehet a már többször említett frontális jellegű korai kopaszodás, valamint a testösszetétel változása, nevezetesen a zsír depozitumok – elsősorban a viszcserális zsír – mennyiségének növekedése, párhuzamosan az izomtömeg csökkenésével. A hipogonadizmus hátterében lévő tesztikuláris elváltozások relatíve széles skálán mozognak, az interstícium és a tubuláris rendszer morfológiai eltérései egyaránt azonosíthatók. [99] Takeshima munkacsoportja egy 2018-as esettanulmányban a dystrophia myotonicára jellemző jól ismert klinikai eltérések mellett a HPA- (hypothalamic-pituitary-adrenal) tengely működésének zavarát írta le, amely elsősorban az ACTH (adrenokortikotrop hormon) és a kortizol abnormális diurnális ritmusában, a kortizol stimuláció során jelentkező ACTH-szekréció növekedésében, valamint az ACTH adását követően észlelt hiposzzenzitív adrenális cortex válaszban nyilvánult meg. Tesztoszteron hiányra utaló eltérés volt a viszcserális zsír felhalmozódása, melyet abdominális CT-felvétellel igazoltak. [100]

Összefoglalva, az endokrinológiai eltérések önmagukban és kombináltan is előfordulhatnak, bonyolult eltéréseket képezhetnek a DM esetén. Egy a fenti szervi manifesztációk előfordulási gyakoriságát vizsgáló 2011-es, több mint 100 DM1-betegen végzett tanulmány alapján obezitás 25%-ban, hipertrigliceridémia 47,6%-ban, diabétesz

mellitusz 17%-ban fordult elő. Jelentős látásromlást okozó cataracta 43,4%-ban volt kimutatható. Restriktív tüdőbetegség 34%-ban fordult elő, míg kardiális kondukciós zavar 30%-ban volt jelen. Valamennyi kórkép korrelációt mutatott a MIRS értékkel, valamint kimutatták, hogy a cataracta és a kondukciós zavar jelenléte esetén gyakoribb volt a tüdőérintettség is. [101]

2.3.9. Daganatok előfordulása dystrophia myotonicában

A fentieknél még ritkábban esik szó a betegek daganatos kockázatáról. Több, a közelmúltban készült tanulmány – különböző összetételű DM-beteg-populációkat vizsgálva – többféle benignus és malignus tumor nagyobb gyakoriságát írta le. 261 DM-beteg (231 DM1, 10 DM2, 20 ismeretlen típusú DM) esetében vizsgálták a tumorok előfordulását az Egyesült Királyságban. Ebben a közleményben az első helyen a bőr karcinomatózus elváltozásait, a második helyen a tüdőrákot jelölték meg a gyakoriság tekintetében. [102] Egy 2018-as metaanalízis során arra jutottak, hogy a DM-betegek esetében egyértelműen magasabb rizikóval kell számolnunk a pajzsmirigy, az endometrium, a kolorektum és a here malignus tumorai, valamint a bőr melanoma (cutan melanoma) esetén. [103] Tekintve, hogy a DM genetikailag meghatározott betegség, további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy feltárjuk, milyen kapcsolat áll fenn a betegség és a társuló tumoros elváltozások között, illetve melyek azok a rizikófaktorok, melyek felismerése és kizárása esetleg hátráltatni képes a tumorok kifejlődését.

2.3.10. A DM 2-es típusának főbb klinikai vonásai

Munkánkban a gyakoribb előfordulás és a súlyosabb neurológiai kép miatt a DM1 klinikai aspektusaira helyeztük a hangsúlyt, röviden mégis igyekszünk ismertetni a DM2 legfontosabb vonásait is.

A genetikai háttér eltérő, DM2-ben a ZNF9-génben megjelenő CCTG tetranukleotid expanziója felelős a kórkép kialakulásáért. További különbség, hogy a DM2 esetében nem érhető tetten az anticipáció jelensége, valamint nincs korreláció az ismétlődések száma és a klinikai kép súlyossága között. [104]

A patomechanizmus hasonló, a DM2 esetében is RNS splicing zavar áll fenn, intranukleáris RNS-fehérje-aggregátumok figyelhetők meg. Érdekes megfigyelés, hogy a DM2 esetében kongenitális forma nem létezik [105], a kórkép későbbi életkorban és lárváltan kezdődik.

A nagyfokú izomtömegvesztés és izomerő-csökkenés, valamint a gyors progresszió nem jellemző, sokkal inkább enyhe fokú izomgyengeség alakul ki, melynek eloszlása, a DM1-ben jellegzetes disztális megjelenéssel ellentétben elsősorban proximális. Az izomgyengeség és az atrófia legszembetűnőbbben a végtagövek területén jelenik meg (korábbi elnevezése ennek megfelelően: PROMM = proximal myotonic myopathy).

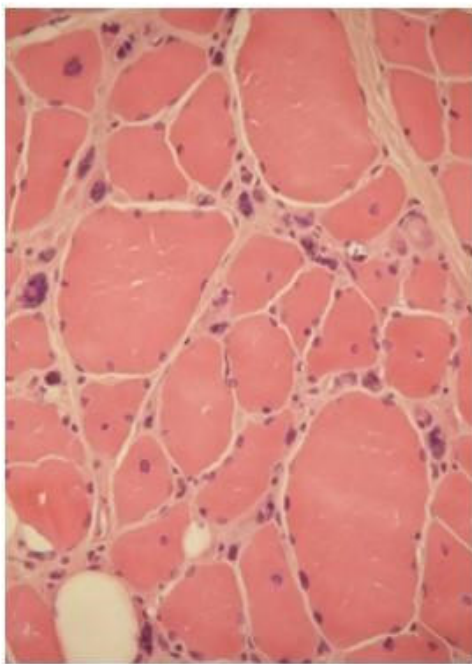
Az extramuszkuláris eltérések mindkét formában előfordulhatnak, gyakorlatilag hasonlóan nagy variabilitással a DM2 esetén, mint ahogy azt a DM1-nél láthattuk, melynek oka a hasonló patomechanizmus, az alternatív splicing mechanizmusok zavara mind a két betegség típusban. [31] A diagnózis felállítását nehezíti sok esetben az is, hogy az izomgyengeség és izomvesztés enyhe mértéke és lassú progressziója, valamint a myotonia gyakori hiánya miatt nem kerülnek a betegek a neuromuszkuláris szakrendelés látókörébe.

2.4. Hisztopatológia

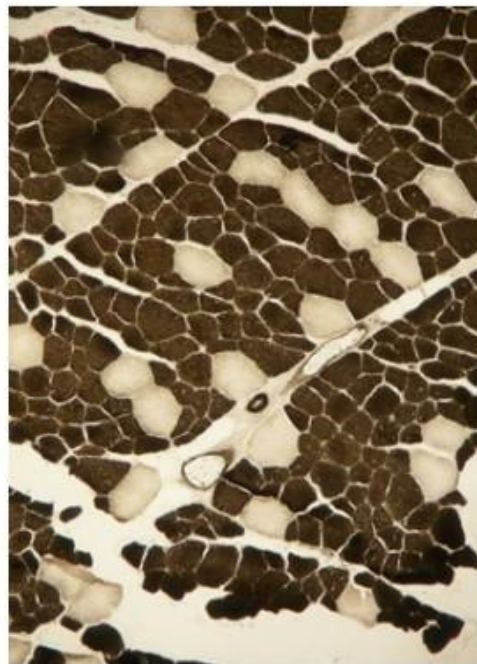
Bár a DM1-re jellemző karakterisztikus szövettani kép sok esetben önmagában is elegendő lenne a diagnózis felállításához, napjainkban a DM diagnosztikájában az izombiopszia szerepe csökkent a korábbi, genetikai tesztek széles körű elérhetőségét megelőző időszakhoz képest. Ennek hátterében a genetikai teszt megbízhatósága, az altípusok pontos identifikálásának lehetősége és a non-invazív szemlélet együttesen áll. A hisztológiai leletre jellemző, hogy nagy variabilitást mutat az izomrostok átmérője, mely néhány mikrométertől 100 mikrométerig változhat. A normális rostvastagság felnőtt nőknél 30–70 µm, férfiaknál 40–80 µm. Szövettani fogalmak szempontjából az egyik alapvető és vezető eltérés az izomrostok atrófiája. Az atrófiás rostok kerek, szórványosan helyezkednek el, közöttük kötőszövet ill. a későbbiekben zsírszövet található. A patológiai kép másik jellemző vonása, hogy a magok nagy számban centralizáltak. A centralizált magok aránya az egészséges izomban 3% alatti, míg DM-ben akár 50–80%-os értékkel is találkozhatunk, sőt a hipertrófiás rostokban több belső mag is előfordulhat. A szövettani képet a regenerálódó, bazofil festődésű rostok, a hasadt rostok, valamint a fibrosis és a zsírdepozíció együttes jelenléte teszik változatossá. Ugyancsak jellemző

a korábban már említett intranukleáris depozíciók jelenléte. DM1 esetében az izomrostok atrófiája kapcsán elsősorban az I-es típusú rostok érintettsége dominál. [104] (5. ábra)

Az DM1 és DM2 között a patológiai kép tekintetében nagymérvű hasonlóság látható, azonban néhány eltérés segíthet különbséget tenni. A DM1 altípussal szemben a DM2 esetén elsősorban a 2-es típusú rostok atrófiája dominál. Szintén jellegzetes eltérés lehet - már jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt - az egyébként neurogén lézióra jellegzetes anguláris rostok megjelenése. Cardani és munkatársai a betegség progresszióját vizsgálták biomolekuláris és kórszövettani módszerekkel. A vizsgálatok során igazolást nyert, hogy a betegség progressziója - összhangban a klinikai tünetekkel - az izmok patológiai eltéréseinek tekintetében is lassúnak bizonyult. 10 évvel a diagnózist követően is minimális változás volt látható a DM2 betegek izom mintáiban. [106]



A



B

5. **Ábra:** Jellegzetes eltérések dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő beteg izom mintájában. **A:** HE festés: sok atrófiás, kerek rost, piknotikus magcsoportok, nagyszámú belső mag látszik. **B:** ATP-aze, ph 4.6 enzimhisztokémia: Az I-es sötét rostok atrófiásak, a II-es világos rostok normális méretűek.

2.5. A diagnosztika és beteggondozás aktuális kérdései

Napjainkban standardizált, széleskörűen elfogadott, és egységesen végzett diagnosztikai protokoll, valamint beteggondozási séma nem áll rendelkezésre a dystrophia myotonica diagnózissal élő betegek számára. 2018-ban, a Myotonic Dystrophy Foundation kérésére, több, mint 60, a kórképben jártas szakember munkája nyomán készült egy nemzetközi ajánlás, a betegek gondozásának főbb szempontjait illetően. [107] Azt ezt követő évben a DM 2-es típusára [108], valamint a kongenitális és gyermekkori kezdetű forma kapcsán is megjelent hasonló szakmai ajánlás. [109] Ezek azonban széles körben nem terjedtek el, mind az állapotfelmérés, mind a betegek gondozásának tekintetében nagy mértékben eltérő módszerek jellemzőek az egyes klinikai központokban, hazánkban és külföldön egyaránt.

A diagnózis alapját a klinikai kép, a társuló kórállapotok együttese alapján felvetett gyanú, valamint az ezt verifikáló genetikai vizsgálat jelenti. A korábban, diagnosztikus céllal alkalmazott izombiopszia a genetikai teszt széleskörű elérhetősége miatt napjainkra háttérbe szorult. A genetikai teszt kellően megbízható, megjegyzendő azonban, hogy magyarországi laboratóriumokban egészen mostanáig kizárólag a DM1-es típus genetikai vizsgálatára volt lehetőség, a DM2 igazolására nem, így a statisztikai adatok, melyek szerint a DM1 és DM2 gyakorisága között meglehetősen nagy különbség van, óvatosan kezelendők, a DM2 aluldiagnosztizálásának lehetőségét szem előtt tartva.

Tekintettel, hogy a tudomány jelen állása szerint nem ismeretes a klinikai gyakorlatban elérhető, a betegség effektív kezelésére lehetőséget adó terápiás eljárás, a beteggondozás során a hangsúlyt a társbetegségek időbeni felismerésére, megfelelő kezelésére, valamint a betegek életminőségének javítására kell helyezni. Ennek megvalósítása rendszeres kontroll vizsgálatokat, társszakmák bevonását, a beteg állapotának gyakori felmérését teszi szükségessé.

Alapvető, a rutin neurológiai vizsgálat keretében jól alkalmazható a Manual Muscle Testing (MMT), mely segítségével már a hagyományos betegvizsgálati módszerekkel is tájékozódhatunk az izomerő csökkenés súlyosságáról és eloszlásáról. Az izmokat működésük szerinti (flexor/extenzor, abduktor/adduktor) csoportonként (pl. nyaki flexorok) teszteljük. Az izomerő értékelése a Medical Research Council (MRC) szerint egy 0-tól 5-ig terjedő skálán történik, mely skálán a 0 érték plégiát, az 5-ös érték normális, azaz rezisztencia ellenében is megtartott izomerőt jelez (Függelék, 2. Táblázat). A skála kiegészíthető plusz és mínusz értékekkel, valamint ezek alapján, egy megadott séma segítségével 10 pontos rendszerre konvertálható, pontosabbá téve az értékelést (Függelék, 3. Táblázat). Hátránya, hogy nagy mértékben függ a vizsgáló személyétől, azaz szubjektív, hiszen a vizsgáló fejt ki a

rezisztenciát, mellyel szemben a betegnek erőt kell gyakorolnia, így más-más vizsgálók esetén másként tűnhet fel a páciens izomereje. A vizsgálatot befolyásolja a beteg neme, ugyanis a férfiak izomereje általánosságban véve nagyobb mint a nőké. Összességében az MMT a neurológiai rutin fizikális vizsgálat keretében kiválóan alkalmazható, gyorsan értékelhető, egyszerű teszt, de a beteg állapotának pontos felméréséhez és követéséhez nem elégséges.

A dinamometria az izom akaratlagos kontrakciójával kifejtett erő kvantifikálását teszi lehetővé, melynek kifejezésére általában a Newton (N) mértékegység használatos. A dinamometria fontos szerepet játszik a miopátiák súlyosságának felmérésében, a betegség progressziójának megítélésében és nem utolsósorban - főként differenciál diagnosztikai szempontokat figyelembe véve - az izomérintettség eloszlásának pontos meghatározásában, mely jellegzetes lehet bizonyos miopátiák esetében, de legalábbis segítséget jelenthet a felmerülő kórképek elkülönítésében. A vizsgálathoz dinamométer alkalmazására van szükség. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálat validitása, betegkövetésben való alkalmazása esetén az adatok megbízható összehasonlíthatósága érdekében, standard vizsgálati pozíciók alkalmazása szükséges, valamint célszerű, ha a vizsgálatokat mindig ugyanazon személy végzi. A dinamométer lényegében az izomkontrakció következtében az izom által kifejtett erőt méri N-ban, miközben a vizsgáló feladata, hogy az izom mozgásának ellentartson, azaz a vizsgáló fejt ki a rezisztenciát a vizsgált izommal szemben. Ennek ismeretében könnyen belátható, hogy a vizsgálat szubjektivitása - hasonlóan a MRC skálához - nagyban befolyásolhatja eredményeinket, hiszen az egyes vizsgálók nem tudnak azonos erőt kifejteni, így az egyes vizsgálatok alkalmával a rezisztencia mértéke, mellyel szemben a vizsgált izomnak erőt kell kifejtenie, más és más. Ennek okán javasolt a vizsgálatot mindig ugyanazon személynek végezni. Előnye ugyanakkor a hagyományos vizsgálatnál történő izomerő meghatározással és az MRC skálával szemben, hogy a dinamometria esetén az általánosságban elfogadott normál értékek nemenként meghatározottak, így a beteg neme kevésbé befolyásolja a vizsgálat eredményét. A standard vizsgálati pozíció fontossága is belátható, hiszen az izmokat a gravitáció kikapcsolásával kell vizsgálnunk, hogy minél kevesebb befolyásoló tényező módosítsa eredményeinket. Továbbá, a standard vizsgálati pozíciók használata elősegíti eredményeink jobb összehasonlíthatóságát a betegek követése során. A standardizált dinamometria előnye a napi neurológiai vizsgálatban rutinszerűen használt MRC skálához képest, hogy jóval pontosabb mérési eredményekhez juthatunk, az egyes izmok közötti finomabb különbségek is kimutathatók, valamint a N-ban kifejezett értékek alapján részletesebb statisztikai vizsgálatok végezhetőek, azonban a vizsgálat időigényes. A fent részletezett nehézségekből fakadóan a klinikai gyakorlatban alkalmazása nem terjedt el.

Az izomgyengeség és atrófia eloszlásának és súlyosságának pontozására a Muscular Impairment Rating Scale (MIRS) használható a DM1 betegek esetén. A klinikai tapasztalatok ugyanis azt mutatják, hogy a betegség kezdetén látható nyak- és arcizmokat, valamint a distalis izmokat érintő tünetek a progresszió során egyre inkább involválják a végtagok proximálisabb izmait és a törzsizmokat is. A MIRS egy 5 fokozatú skála, mely lényegében bizonyos fokig modellezni képes ezt a fajta progressziót. 1-es fokozatról (grade 1) beszélünk, ha nem tapasztalható izomérintettségéből fakadó tünet. Grade 2-höz az arcizmok, nyakizmok gyengesége mellett a korán érintett ujj flexorok gyengesége tartozik. Amennyiben a disztális végtagi izmok, illetve a proximális izmok közül a könyök extenzorok is érintettek, akkor beszélhetünk grade 3-ról. Grade 4, amikor a proximális izmok enyhe-közepes mértékű gyengesége megjelenik. Grade 5 esetében már a proximális izmok is súlyosan érintettek, legfeljebb 3/5-ös izomerővel jellemezhetőek. A fokozatokat kézi izomerő mérés (MMT) alapján határozzuk meg, a grádus felállításával pedig a betegség stádiumáról kapunk információt. Természetesen, mivel a betegek pontozásának alapja a manuális, hagyományos izomerő meghatározás, az ott leírt nehézségek és pontatlanságok a MIRS esetében is problémát jelenthetnek. Mindemellett klinikai szempontból egy jól használható skáláról beszélhetünk (Függelék, 4. Táblázat).

A funkcionális tesztek közül széles körben elterjedtek a 6 perces járásteszt (6MWT, 6 minute walk test), a TUG (Timed Up and Go Test), a 9 lyukú pálcateszt (NHPT, Nine Hole Peg Test) ill. a relaxációs tesztek. Ezek közül a 6MWT és a TUG tesztek elsősorban a beteg proximális izomzatának állapotát, valamint a terhelhetőségét igyekeznek felmérni, míg a NHPT leginkább a kis kézizmok működését, a finom motorikai mozgások pontosságát és gyorsaságát, a relaxációs tesztek pedig a myotonia súlyosságát, valamint a “warm up” jelenség meglétét vagy hiányát hivatottak vizsgálni.

A 6 MWT széles körben használt teszt mind az izombetegek, mind az egyéb okból csökkent terhelhetőségű páciensek állapotfelmérésében. Ez egyben máris rávilágít a vizsgálat egyik hátrányára, miszerint számtalan befolyásoló tényező ismert. Izombetegségek vizsgálata esetén szükséges kitérnünk rá, hogy a tesztet jelentősen befolyásolhatja a beteg kardiopulmonális állapota, így a tesztet megelőzően, ill. annak végeztével (a beteg rosszullete esetén közben is) és végül a teszt után pihenést követően is szükséges a páciensek paraméterezése (vérnyomásmérés, pulzus ill. oxigén szaturáció mérése). Javasolt továbbá, hogy a vizsgálat kivitelezése előtt, alaposan mérlegeljük a beteg általános állapotát és ismert betegségeit. Ha megítélésünk szerint a beteg egyéb betegségei (súlyos szívbetegség, COPD, restriktív tüdőbetegség, extrém fokú obezitás, az izom betegségtől függetlenül fennálló

mozgáskorlátozottságot okozó neurológiai ill. reumatológiai betegségek, stb.) jelentős mértékben befolyásolják a teszt eredményét, úgy célszerű annak elvégzésétől eltekinteni, hiszen eredménye megtévesztő lesz, ráadásul a betegnek nagy megterhelést jelent és egyéb betegségeinek tüneteit is felerősítheti. Egy tanulmány 70 egészséges kaukázusi rasszba tartozó személy 6MWT tesztje kapcsán arról számolt be, hogy alanyaik átlagosan 659 ± 62 métert tettek meg. A férfiak átlagosan 59 ± 13 méterrel nagyobb távolságot teljesítettek, mint a nők. A tanulmány továbbá elemezte a 6MWT-t befolyásoló tényezőket is, melyek közül a testmagasság és a FEV1 paramétereket találták szignifikánsnak (19-42%). [110] Egy másik tanulmány az életkort, nemet, testsúlyt is a meghatározó tényezők közé sorolta, viszont ezekkel kapcsolatban a korábban említett cikk megjegyzéseket fogalmaz meg. Az életkor esetében a korrall asszociált egészségügyi problémák szerepét hangsúlyozzák, míg a nemek közti különbségért a testmagasságot teszik felelőssé. Összegezve, a 6MWT-t számos tényező befolyásolja, így a teszt értékelésekor a felsoroltak figyelembe vétele szükséges. [111] A betegek követése során hasznosnak mutatkozik a 6 MWT teszt alkalmazása, ugyanakkor néhány szempont megfontolandó. A betegség előrehaladtával a csökkenő izomtömeg az izomerő csökkenését vonja maga után, mellyel arányosan változik a 6 perc alatt megtett táv, tehát az izomtünetek progressziója mellett a természetes öregedési folyamat is óhatatlanul csökkenti a megtett távolságot, amit az értékelésnél figyelembe kell venni. Másrészt az életkor előrehaladtával szaporodó társbetegségek szintén a teszt során megtett táv csökkenéséhez vezethetnek. Mindezeket figyelembe véve némi nehézséget és pontatlanságot okozhat, hogy a kontroll vizsgálatok során látható folyamatos csökkenés a megtett távolság tekintetében mennyiben tükrözi az izomérítettség progresszióját és milyen mértékben befolyásolják az idő közben megjelenő belszervi betegségek és az életkor.

A Timed Up and Go Test (TUG) egy olyan funkcionális mozgás- és egyensúly teszt, amelyet gyakran alkalmaznak különböző idegrendszeri károsodások (stroke, Parkinson-kór, agyi traumák, neuromuszkuláris betegségek) esetén a beteg állapotának felmérése céljából. A teszt egyaránt alkalmas felmérni a fizikai teljesítőképességet, a koordinációt és az egyensúlyt. Ezen sokrétűsége némileg a hátránya is, hiszen számtalan faktor befolyásolja az eredményt. A TUG teszt során a tesztalanyknak lényegében egy mozgássorozatot kell elvégezni. A teszt kezdetekor a résztvevő egy széken ül, első feladata a székből való felállás segítség nélkül, majd miután felállt 3 m (egyres methodikákban 5 m) távolságot kell megtennie, miközben mérjük az e közben eltelt időt, valamint figyeljük a beteg mozgásának stabilitását, egyensúlyát is. A résztvevőnek a séta után vissza kell térnie a kiindulási székehez, és helyet foglalnia. Az idő, amely alatt a résztvevő elvégzi a teljes feladatot (felállás, séta és újból leülés), rögzítésre kerül,

és ez alapján értékelik a teljesítményt. A teszt elvégzése előtt a tesztalanyt fel kell világosítani, hogy a cél a feladat minél gyorsabb elvégzése, így erre törekedjen, de szem előtt tartva egyensúlyának stabilitását.

A Nine Hole Peg Test (NHPT, 9 lyukú teszt) során a finom motorikai képességeket teszteljük. A vizsgálat alkalmasnak tűnik a finom mozgások szempontjából nélkülözhetetlen kis kézizmok érintettségének vizsgálatára. A teszt alkalmával a betegnek 9 pálcát kell egy standard felületen 9 lyukba egyesével behelyezni, majd ezeket ismételten egyesével eltávolítani. Általánosságban elmondható, hogy az életkorral romlik a teljesítmény, illetve a női nem a férfival, a domináns kéz a nem-dominánssal szemben jobban teljesít. Egy egészséges egyének részvételével zajlott vizsgálat eredményei alapján, melyben az alanyok életkora 21 és 71 év között volt, a férfiak (n=314) átlagosan 18,99 s (jobb kéz) és 19,79 s (bal kéz), míg a nők (n=389) 17,67 s (jobb kéz) és 18,91 s (bal kéz) alatt teljesítették a feladatot. [112] A tesztet számos idegrendszeri érintő betegség (sclerosis multiplex, neuromuszkuláris betegségek) diagnosztikájában és hosszmetzeti követése során alkalmazzák, ugyanakkor gyakran használt eszköze a neurorehabilitációnak is (stroke, sclerosis multiplex, agyi trauma, központi idegrendszeri gyulladások, stb), ugyanis nem csak a finom motorikai mozgások tesztelésére, de azok fejlesztésére is alkalmas. 50 beteg vizsgálatára során a DM1 esetében a teszt magas szenzitivitása igazolódott. [113]

A fenti, elsősorban a betegek motoros teljesítményének értékelése céljából végzett vizsgálatokon túl laborvizsgálatok (HbA1c, éhomi vércukor, összkoleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, triglicerid, GOT, GPT, TSH, inzulin) is szükségesek a rutin ellenőrzések során. Ezen felül célszerű elektrokardiográfia és echokardiográfia vizsgálatokat is szervezni a páciensek számára, különös tekintettel a fentebb részletezett kardiológiai eltérések időbeni felismerése céljából, mellyel a korai halálozás és rokkantság mértéke is csökkenthető (pl. stroke prevenció időben történő bevezetése a pitvarfibrilláló páciens számára). Ugyancsak elengedhetetlen az éves szintű szemészeti kontroll vizsgálat fontosságára felhívni betegeink figyelmét. Továbbá javasolt az időnkénti légzésfunkciós vizsgálat is.

A társbetegségek felismerése és kezelése mellett a betegek életminőségének monitorozása kérdőívek használatát igényli. A páciensek napi aktivitását, a mindennapi élet teendőiben tapasztalt nehézségek mértékét hivatott felmérni a Dystrophia Myotonica Aktív Skála (DM1 aktív). A DM1-ben szenvedő betegek aktivitásának korlátozottságát vizsgálja. A kérdések egy 1-től 20-ig terjedő skálán egyre nehezedő feladatok (1=arcmosás, 20=futás) kapcsán értékelik, hogy adott tevékenységek a beteg számára milyen mértékben okoznak nehézséget (Függelék, 2. csatolmánya). Amennyiben nem jelent nehézséget, úgy 2 pontot, ha

már nehézséggel jár a kivitelezés, akkor 1 pontot, ha nem tudja kivitelezni, akkor 0 pontot kap a páciens. Összesen így 40 pont szerezhető, minél kisebb a végeredményként kapott pontszám, annál nehezebben tudja véghezvinni az adott tevékenységeket a beteg. Tehát minél kisebb ez az érték, annál nagyobb mértékű a DM1 napi aktivitást korlátozó hatása. [114]

A DM disability scale a DM1-es betegek neuromuszkuláris funkcióját (működésbeli károsodását) és rokkantsági állapotát értékeli. 21 kérdést tartalmaz, melyek megoszlása a vizsgálni kívánt területek szerint a következő: neuropszichológia (4), motoros teljesítmény (9), myotonia (4), napi tevékenységek (4). Neuropszichológia témakörébe a memória, hangulat és orientáció vizsgálata tartozik (20 pont). Motoros teljesítmény kapcsán az izompanaszokat (izomerő, fáradékonyság, izomgörcsök) vizsgáljuk (35 pont). Myotoniát elemző kérdésekből csak az első 3 számít a pontozáskor, a 4. kérdésben található relaxációs tesztek (szemnyitás, nyelvkiöltés, tenyérszűrés, székéből való felállás) nem kerülnek beszámításra (12 pont). Az utolsó terület a betegség általános, mindennapi tevékenységekre (tisztálkodás, ételkészítés, étkezés, ágyban való megfordulás, székéből való felállás) gyakorolt hatását pontozza (15 pont). Az ezek alapján kapott összpontszám 0 (normálállapot) és 82 (legrosszabb állapot) között mozog. [115] A skála felépítését mutatja a Függelék 3. csatolmánya.

A 36-Item Short Form Survey (SF-36) kérdőív széles körben használt életminőség skála. A kérdéssorban az egészségi állapotra vonatkozó kérdések szerepelnek (Függelék, 1. csatolmánya). A kitöltés során rögzítésre kerülnek a beteg válaszai, melyeket aztán 0-100-ig pontozunk. Ezek után a kérdéseket a következő csoportokhoz rendeljük: fizikális funkcionális, fizikai fájdalom, fizikai egészség okozta korlátozottság, érzelmi problémák okozta korlátozottság, érzelmi jólét, szociális funkcionális, energia/fáradtság, általános egészségi állapot, változások az egészségben. Kategóriánként a kérdésekhez tartozó pontokat átlagoljuk, így, egy 0-100-ig terjedő skálán kapjuk meg a végeredményt. Minél magasabb az érték, annál jobbnak tekinthető az egészségi állapot és funkcionális kitöltő személy szerinti megítélése. A válaszok kiértékelésére online elérhető program használható. [116]

2.6. A terápia jelene és jövője

A betegség kezelésére irányuló terápiás módszerek fejlesztése során a gyógyszeres kezelés targetjeit jelentik a betegség patomechanizmusa szempontjából kulcsfontosságú lépések, így alapvetően a következő csoportokról beszélhetünk a fejlesztés alatt lévő terápiás törekvéseket illetően: (1) a repeat instabilitás mérséklése; (2) az abnormális szerkezetű mRNS

molekulák degradációjának elősegítése; (3) a splicing regulátor fehérjék aggregációjának szuppressziója; (4) az abnormális splicing mechanizmus korrekciója; (5) az alternatív splicing mechanizmusokért felelős faktorok modulációja.

A gyógyszerfejlesztés egyik fő vonalát képviselik az ASO (antisense oligonucleotid) molekulák, amelyek rövid, szintetikus, módosított szerkezetű nukleinsavak. Terápiás felhasználásuk lehetősége felmerült számos betegség kapcsán, neurodegeneratív betegségekben, malignus kórképekben, és többek között dystrophia myotonicában is. Számos vizsgálat foglalkozott az ASO felhasználásának lehetőségével a DM1 betegpopuláció kapcsán, melyek különböző eredményességről számolnak be, in vitro ill. egérmodellel végzett kísérletekben. [117,118] Nakamori és munkatársai által DM1 sejt és egér modelleken végzett vizsgálatok során, ASO molekulák hatását tesztelték a repeat instabilitás kontrollálása kapcsán. Eredményeik arra engednek következtetni, hogy az ASO molekulák mellett, hogy szuppresszálták az abnormális RNS molekulákat, a CTG expansziót is stabilizálták, tanúságot téve egyfajta kettős hatásról, mely biztató a jövőben való terápiás felhasználásukat tekintve a betegség progressziójának mérséklését illetően. [119]

Egy másik lehetséges terápiás iránynak tűnik az alternatív splicing mechanizmusban kulcsfontosságú fehérjék, első sorban az MBNL1 fehérje modulálása, annak alapján, hogy a dystrophia myotonicában ismerten alapvető szerepe van az MBNL1 szekvesztrációjának a többszörös splicing zavar kialakulásában (multiple mis-splicing events), azonban egérmodellben vizsgálva, az MBNL1 fehérje overexpressziója sem hozott javulást az izmok patológiai eltéréseit illetően. [120]

A betegség okát célzó terápián túl összefoglalóan említtem a 2-es típusú diabétesz kezelésében rutinszerűen alkalmazott antidiabetikumok, pitvarfibrilláció esetén a per orális antikoagulánsok alkalmazását mely utóbbi esetén preferálandó az új típusú antikoagulánsok (NOAC) használata, azok ismert előnyei miatt, melyek közül különösen is megfontolásra érdemes, hogy a muskuláris tünetek miatt mobilitásukban egyébként is korlátozott betegeknek nem kell rendszeres laboratóriumi kontroll vizsgálatokra járni. Az sem elhanyagolható szempont, hogy a K-vitamin antagonistákhoz képest a vérzéses rizikó alacsonyabb, így a mozgáskorlátozottsághoz és egyensúlyzavarokhoz társuló elesések kapcsán is valamelyest kisebb eséllyel alakul ki súlyos intrakraniális vérzés. A szívritmuszavarok szívgyógyászati elektrofiziológiai laborban történő katéteres megoldása (pl. abláció) végleges megoldást jelenthet a szívritmuszavar kezelésében, így az antikoaguláns terápia sem szükséges hosszú távon, ezért amennyiben ez megoldható, úgy preferálandó terápiás lehetőséget jelent a betegek

számára. Éppen emiatt hangsúlyozandó, hogy a DM 1-es típusában szenvedő páciensek gondozása multidiszciplináris feladat, és ebben a kardiológusnak is kiemelt szerep jut.

A pulmonológiai szövődményeken gyógyszeres kezelés érdemben nem javít, súlyos esetekben a betegek házi oxigén kezelésre, vagy NIV kezelésre szorulnak.

A terápiás kísérleteken túl mindenképp megemlítendő, hogy előrehaladott esetekben a palliatív terápia lehetőségeiben is gondolkodnunk kell. Kiemelendő ezek közül, hogy sok esetben a súlyos nyelési nehezítettség PEG implantáció elvégzését teszi szükségessé a betegség késői szakaszában, a malnutritív állapotok elkerülése és a megfelelő kalóriabevitel biztosítása céljából. A betegek súlyos fokú izomérítettség kezdetben bot vagy járókeret, a későbbiekben kerekesszék alkalmazását teheti szükségessé. Bár a típusos felnőttkori forma esetén ritka a teljes ágyhoz kötöttség, ez esetben a dekubitusz prevenció ugyancsak lényeges kérdés lehet. Krónikus, kombinált fájdalomcsillapító kezelésre általában nincs szükség.

Bár szigorú értelemben véve nem terápiás kérdés, mégis szükséges említenünk a genetikai tanácsadás szerepét. A kórkép autoszomális domináns módon történő öröklődése révén továbbörökítéséhez elegendő, ha az egyik szülő hordozza a mutációt. A szülők tájékoztatása során fel kell hívnunk a figyelmet az anticipáció jelentőségére, hiszen ennek következtében gyermeküknél súlyosabbak lehetnek a kórkép tünetei és akár már újszülött korban is megjelenhetnek. Amennyiben a szülők diagnózisa nem ismert, de a családban DM előfordulása igen, úgy célszerű genetikai tanácsadás keretében feltérképezni a családban érintett személyeket, és szükség esetén a leendő szülők genetikai tesztelését elvégezni.

3. Az izomérzékenység felmérése a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikája által gondozott DM1 betegek körében

3.1. Célkitűzések

Vizsgálataink célja a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján gondozott, genetikai teszttel verifikált dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő páciensek esetén a betegség izomrendszeri érintettségének, valamint ezzel szoros összefüggésben a betegek motoros teljesítményének felmérése volt.

3.2. Betegek és módszerek

Vizsgálatunkban 31 beteg vett részt. Mindegyik beteg esetében genetikai vizsgálat igazolta a dystrophia myotonica 1-es típusát. A férfiak és nők aránya a vizsgálatban 11:20, átlag életkoruk $43,2 \pm 14,1$ év volt. Az átlagos betegségtartam $15,8 \pm 12,2$ év volt. A vizsgálatot a PTE Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottságának engedélyével végeztük (az etikai engedély ügyiratszám: 4515).

A beválogatási kritériumot a betegség tekintetében pozitív genetikai teszt jelentette. Kizárási kritériumot képeztek a tesztek standard kivitelezésével interferáló súlyos fokú mozgáskorlátozottság, a terhelhetőséget csökkentő súlyos fokú kardiopulmonális megbetegedés, a terhesség, a korábbi, más neurológiai megbetegedésből származó maradványtünet, mely a tesztek eredményét befolyásolhatja. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt. A nem és kor szerint egyeztetett kontroll csoportot önkéntes jelentkezés alapján a PTE Neurológiai Klinika munkatársai közül választottuk ki, akik neurológiai betegségben nem szenvedtek, neurológiai kórral nem rendelkeztek, egyéb, az izomrendszert érintő, vagy terhelhetőségüket csökkentő betegség a kórtörténetükben nem szerepelt.

Felvételre került a standard neurológiai vizsgálatban is használt MRC (medical research council) skála, mely 0-5 pont között pontozza az izomerőt, ahol az 5 a rezisztenciával szemben is megtartott, fiziológiás izomerőt, míg a 0 az izomkontrakció teljes hiányát jelenti. A hagyományos MRC skála felvételét követően a finomabb különbségek könnyebb megjeleníthetősége érdekében az eredményeket egy 10 fokozatú skálára konvertáltuk át (Függelék 3. Táblázata), majd a statisztikai analízis során ezt a módosított skálát alkalmaztuk.

A felső végtagi disztális izomerő pontos mérésére dinamometria elvén működő mérőeszközt használtunk, a szorítóerőt kg-ban határoztuk meg. A tesztet mindkét kézen elvégeztük, kezenként 3-3 mérést alkalmazva, ezek eredményét átlagoltuk minden páciens esetén.

A terhelhetőség vizsgálatára a 6 perces járástesztet (6MWT: 6 minutes walk test) alkalmaztuk. A teszt elvégzése előtt nyugalomban a betegek vitális paramétereit (vérnyomás, pulzus, oxigén-szaturáció) rögzítettük, valamint nyugalmi EKG regisztrátumot készítettünk. A megtett távolság mérésére 25 m hosszú, a végein bolyákkal jelölt, egyenes felszínű járófelületet alkalmaztunk, minden 25 m-es szakasz megtételét regisztráltuk. Az időt stopperóra segítségével mértük. Annak leteltével, vagy ha a páciens a tesztet folytatni nem tudta, a beteget megállítottuk, a távolságot a legutóbb megkerült bolya és a beteg befejező pozíciója között méterben meghatároztuk. Végül a mért távolságokat összeadtuk, így megkapva a 6 perc alatt méterben megtett távot. A teszt végeztével, majd azt követően 30 perccel a betegek vitális paramétereit ismét rögzítettük.

A finommotorikai teljesítményt a 9 lyukú teszttel (NHPT) mértük. Ennek pontos menetét a fentiekben részleteztük.

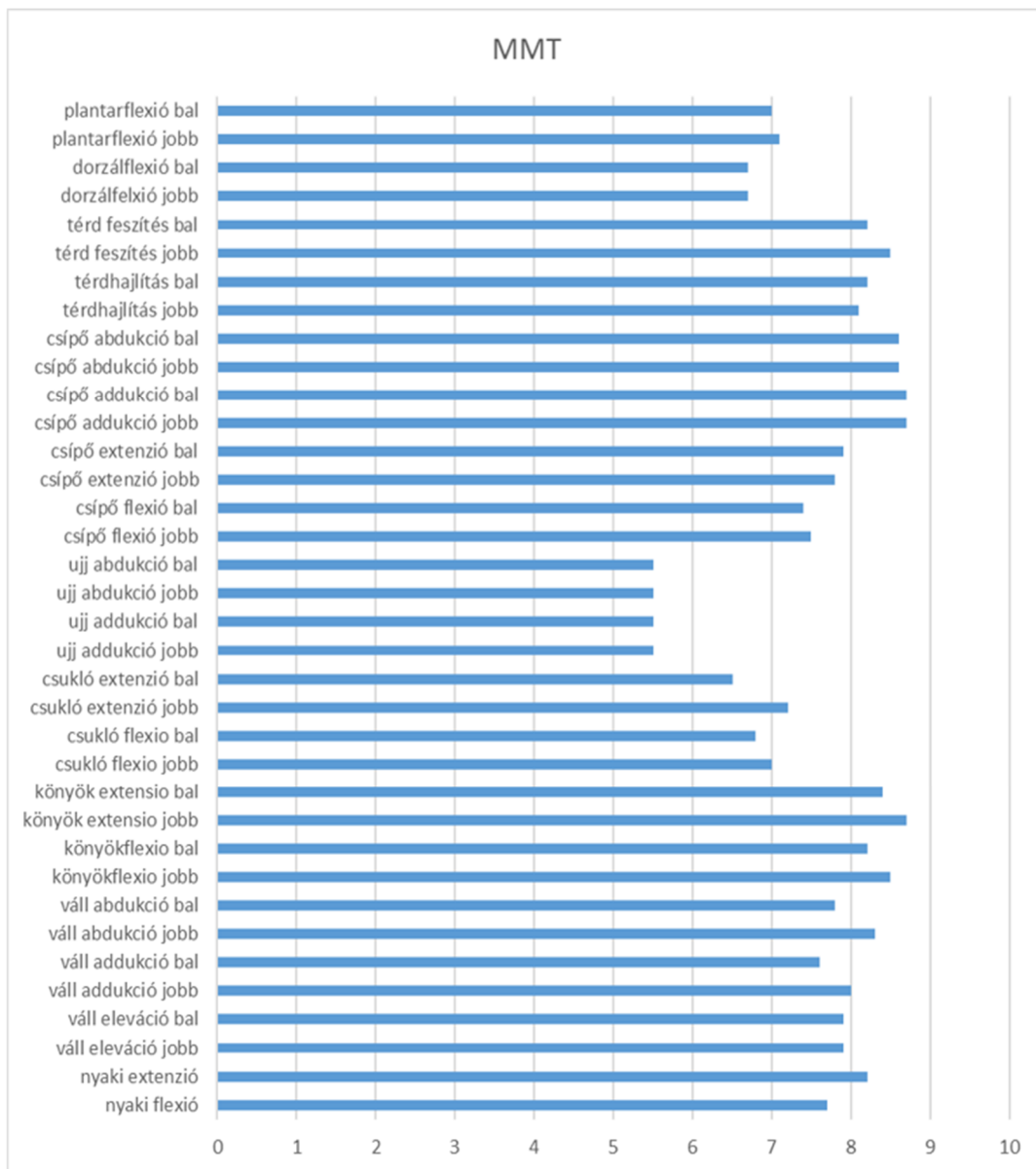
A myotonia vizsgálatához, a nemzetközi irodalomban is elfogadott relaxációs tesztek alkalmaztuk: ökölbe szorított kéz kinyitása és ismételt ökölbe szorítása tízszer, nyelv kiöltése és visszahúzása tízszer, valamint a szem becsukása és kinyitása tízszer. A tesztek során az időt szintén stopperóra segítségével mértük. A teszt alanyait arra kértük, hogy a feladatokat a stopper indítástól kezdve folyamatosan végezzék, addig amíg azt 10-szer nem teljesítik. A feladat utolsó, tizedik elemének teljesítése után a stopper órát megállítottuk és a teszt elvégzéséhez szükséges időt feljegyeztük. A tízszeri ökölnyitás- és zárás tesztet a betegek mindkét kézzel, külön-külön elvégezték.

A betegség súlyosságának meghatározására a MIRS skálát alkalmaztuk. Ennek pontozása a standard neurológiai vizsgálat során, az izmok vizsgálatának eredményére épült, a pontozáshoz skála standard pontozási rendszerét használva. Ez alapján az izomerintettség súlyosságát grade1-grade 5 csoportokba soroltuk (Függelék 4. Táblázat).

3.3 Eredmények

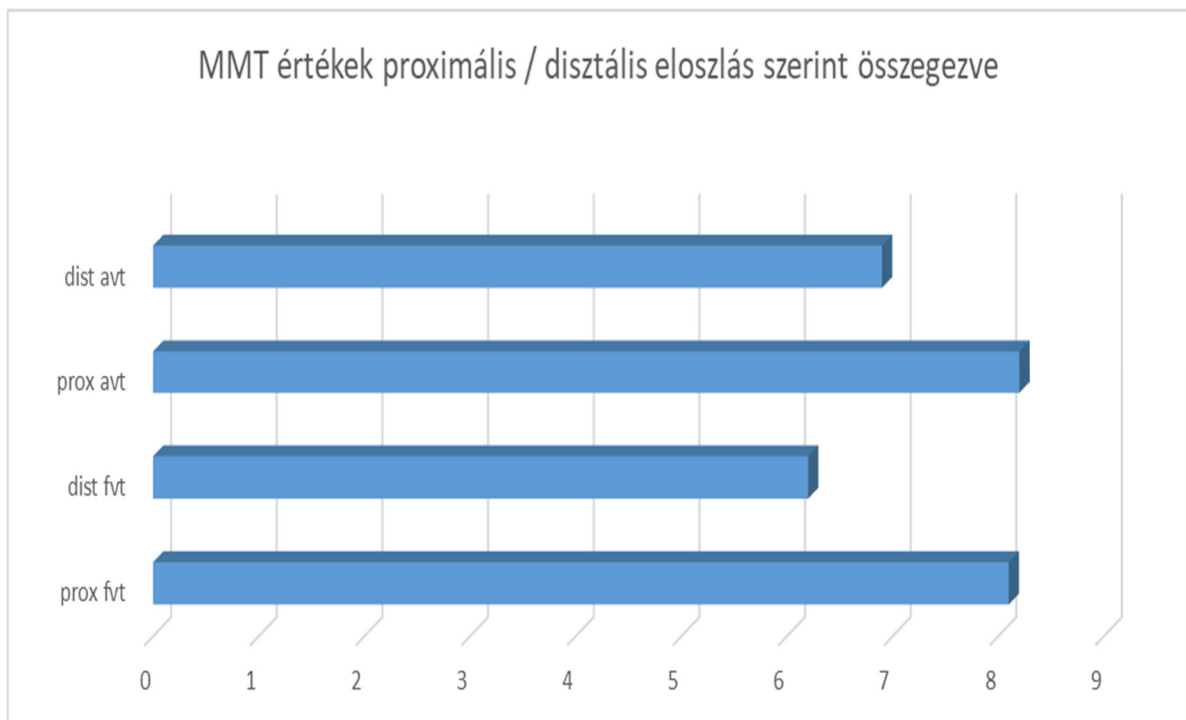
Az MMT eredményei alapján mind a felső, mind az alsó végtag esetében a disztális izomcsoportok érintettsége súlyosabb. A felső végtagon az ujj abdukción (5,5±1,52) és addukción (5,5±1,54), az alsó végtagon pedig a dorzálflexión (6,7±2,54) és a plantarflexión (7,1±2,36) a

leginkább érintett. Emellett azt is láthatjuk, hogy a tíz fokozatú skálán a proximális izmok (váll és csípő) esetén a kapott értékek nyolc vagy a feletti, ami azt is jelenti, hogy számottevő parézis ezekben az izomcsoportokban nincs. Kiemelendő még a nyaki flexorok gyengesége, mely súlyosságát tekintve a proximális és a disztális izomzat között helyezkedik el ($8,0 \pm 2,0$). Összességében mind proximális, mind disztális izomérintettség látható, összhangban azzal, hogy a betegek betegségstadiuma hosszú, így már több izomcsoport érintettsége tetten érhető (6. ábra).



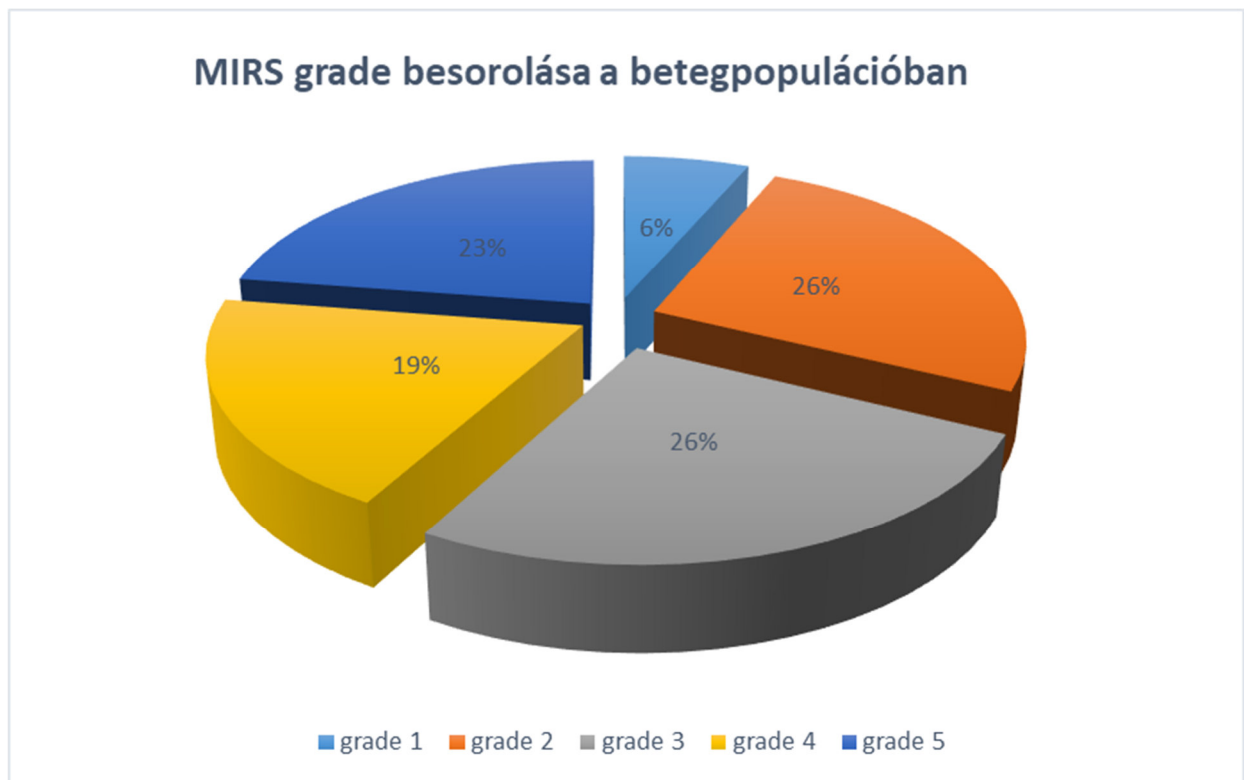
6. Ábra: Az alsó és felső végtagi proximális és disztális izmok átlagos MMT értékeinek megoszlása a vizsgált betegpopulációban.

Az alsó és felső végtagon, összegezve és átlagolva a proximális és disztális izmok MMT során kapott értékeit, láthatjuk, hogy a disztális izomérintettség súlyosabb méreteket ölt. Az alsó végtagi proximális izmok esetén $8,0 \pm 0,88$, a felső végtagi proximális izomcsoport esetén pedig $8,1 \pm 0,34$ értéket mértünk, míg az alsó végtagi distalis izmok $6,9 \pm 0,19$, a felső végtagi disztális izomcsoport $6,2 \pm 0,78$ értéket adott. E tekintetben nem volt különbség a vizsgált betegpopuláció nő ill. férfi tagjai között (7. ábra).



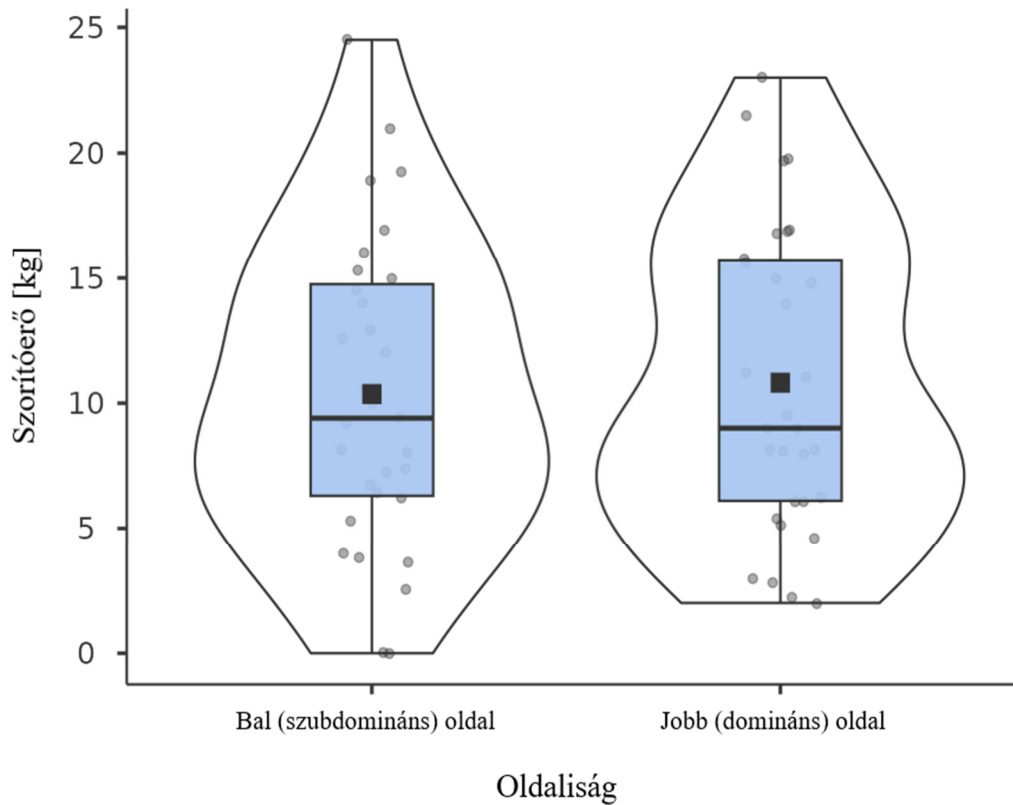
7. Ábra: A proximális és disztális izmok MMT átlaga az alsó és felső végtag esetében.

A MIRS skála alapján a betegeink közül csak kevesen tartoztak a Grade1 kategóriába (6 %), a legtöbben a kifejezett disztális izomérintettséget tükröző Grade 2 (26%), valamint közepes súlyosságú klinikai képet mutató Grade 3 (26%) csoportba voltak sorolhatók. Megfeleltethetően a betegpopulációt jellemző relatíve hosszú betegségtartamnak, a betegek közel fele (42%) a súlyos klinikai képet mutató Grade 4 (19%), valamint Grade 5 (23%) csoportba tartoznak (8. ábra).



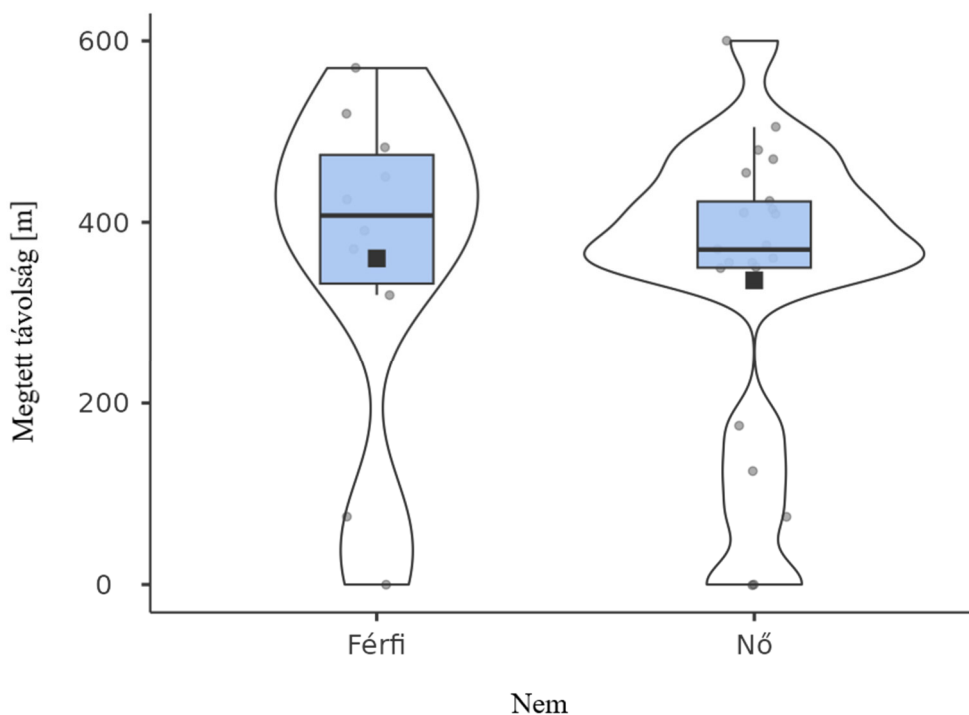
8. Ábra: A MIRS alapján a betegek megoszlása a különböző súlyossági kategóriákban. A hosszú betegségtartam következtében a betegek nagy része a Grade II ill. afeletti kategóriákba volt sorolható.

Tekintve, hogy az irodalmi adatokkal egybehangzóan az általunk elvégzett MMT is a disztális izmok súlyosabb érintettségét mutatta, ezeknek a dinamometriai mérését is elvégeztük egy erre kvalifikált mérőeszköz segítségével. A szorítóerőt kg-ban határoztuk meg. Mindegyik betegünk jobbkezes volt. A betegpopulációban a szubdomináns bal kéz átlaga $10,4 \pm 6,16$ kg, míg a domináns jobb kéz szorítóerejének átlaga $10,8 \pm 6,07$ kg volt. Mindkettő jelentősen alacsonyabb az egészséges populáció átlagértékeinél, ahol nők esetében 25-30 kg, férfiak esetén 35-40 kg szorítóerő mérhető általában. A domináns és szubdomináns oldal között érdemi különbség nem mutatkozott (9. ábra).



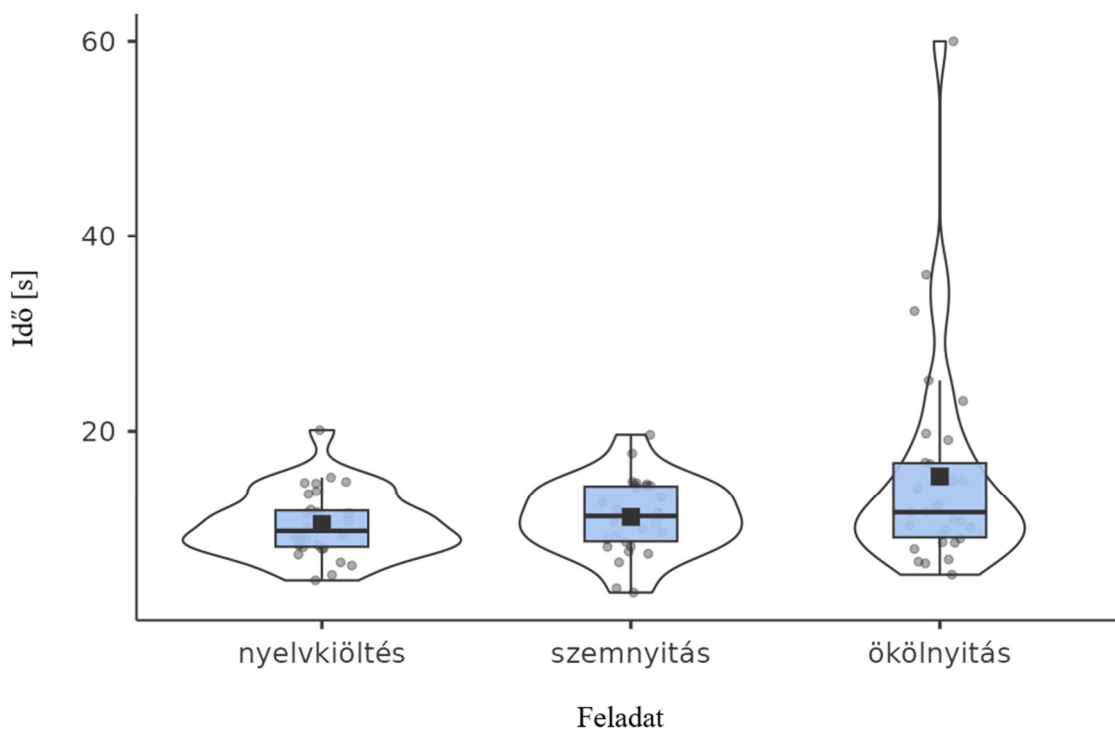
9. Ábra: A domináns (jobb) és szubdomináns (bal) kéz szorítóerejének átlaga kg-ban kifejezve módosított dobozdiagrammon (violin plot és boxplot). Az egyes pontok az egyes betegek adatait reprezentálják, míg a fekete vonal a median, a fekete kitöltött négyzet az átlag értékeket ábrázolja.

A 6MWT során nők esetében $336,1 \pm 165,0$ m, míg a férfiaknál $360,3 \pm 185,7$ m átlagértéket kaptunk. Mindkettő jelentősen alulmarad a egészséges populáció irodalmi átlagértékeihez képest. [110] A nemek közötti különbség hasonló mértékű, mint a referenciaként idézett, egészséges személyeken végzett felmérés során tapasztalható volt. (10. ábra).



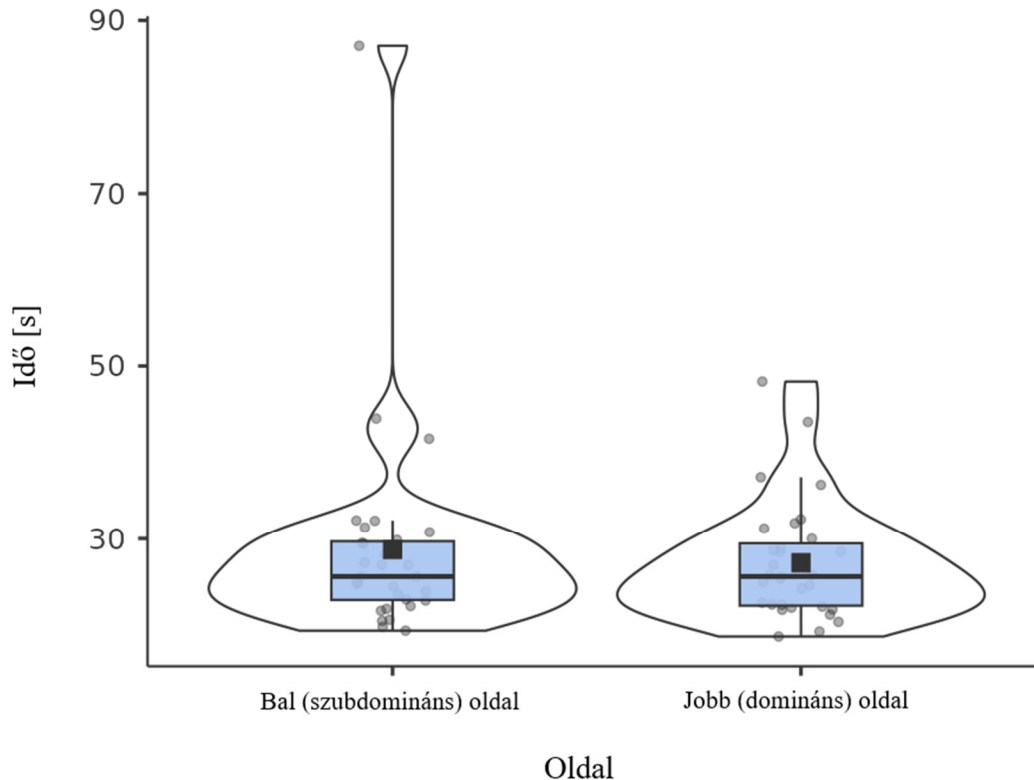
10. Ábra: A 6 MWT átlagértékek a betegpopuláció férfi és női tagjai esetén méterben kifejezve módosított dobozdiagram segítségével. Az egyes pontok az egyes betegek adatait reprezentálják, míg a fekete vonal a median, a fekete kitöltött négyzet az átlag értékeket ábrázolja.

A myotonia vizsgálatára alkalmazott relaxációs tesztek során a kéz ökölbe szorítása és elengedése esetén látható a leghosszabb idő, összhangban azzal a ténnyel, hogy a myotonia által leginkább érintett izomcsoportok közé tartoznak a kéz izmai is. A 10 nyelvöltés során $10,4 \pm 3,4$ s, a 10 ökölnyitáskor $15,4 \pm 11,2$ s, míg a 10 szemnyitás vizsgálatával $11,2 \pm 3,7$ s értékeket kaptunk. A nemek között különbség nem mutatkozott. Megjegyzendő, hogy az ökölnyitás esetében nem csak a csoport átlagértéke nagyobb a 10-szeri nyelvöltéshez és szemnyitáshoz viszonyítva, de ebben a csoportban látható a legtöbb kiugró adat is, 3 beteg esetén is megfigyelhető, hogy a tízszeri ökölnyitás esetén jelentősen nagyobb számértéket kaptunk, mind a másik két feladatban, melyet jól reprezentál a violin plot görbe (11. ábra).



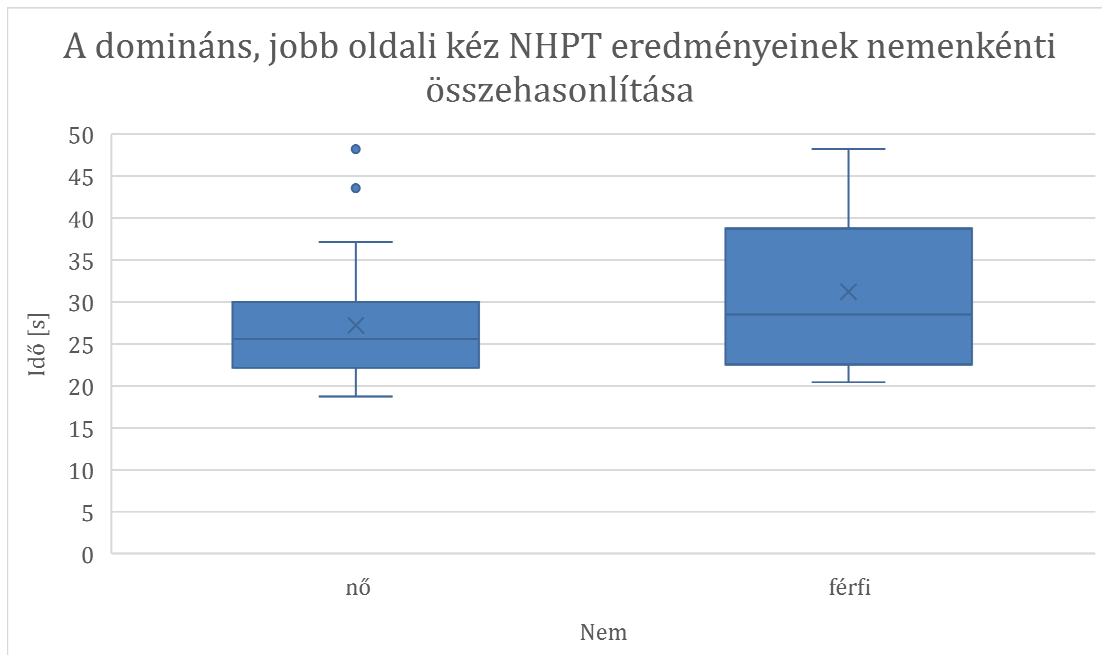
11. Ábra: A relaxációs tesztek átlagértékei szekundumban kifejezve, módosított dobozdiagram (violin plot és boxplot) segítségével. Az egyes pontok az egyes betegek adatait reprezentálják, míg a fekete vonal a median, a fekete kitöltött négyzet az átlag értéket ábrázolja. Az ökölnyitás esetén, a violin ábrán látható kiugró adatok háttérében az állhat, hogy a szinte minden beteg esetében markánsan jelen lévő, kis kézizmokat érintő myotonia mértéke nagy individualitást mutat az egyes páciensek között.

A kis kézizmok finom motorikájának vizsgálata céljából végzett NHPT teszt során a standard értékekhez képest jelentősen magasabb értéket mértünk mindkét nem ill. mind a domináns, mind a szubdomináns kéz esetén. [112] A szubdomináns és domináns kéz között számottevő különbséget nem találtunk (12. ábra).

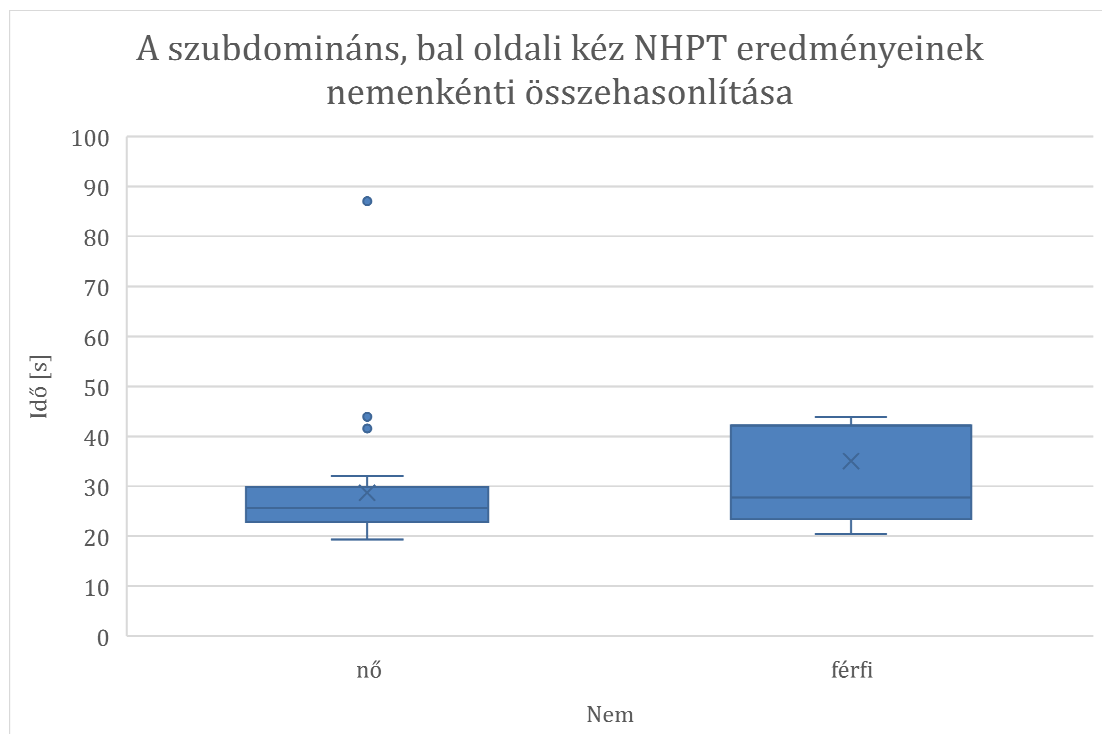


12. Ábra: A domináns és szubdomináns kéz esetén kapott átlagértékek az NHPT teszt során szekundumban kifejezve módosított dobozdiagram segítségével. Az egyes pontok az egyes betegek adatait reprezentálják, míg a fekete vonal a median, a fekete kitöltött négyzet az átlag értékeket ábrázolja.

Az adatokat tovább vizsgálva a teszt során mért eredményeket domináns és szubdomináns kézre bontottuk és ezen csoportokon belül vizsgáltuk meg a férfi és női nem egymáshoz viszonyított teljesítményét. A betegcsoport női tagjai a domináns (jobb oldali) kézzel $26,1 \pm 5,47$ s, a szubdomináns (bal oldali) kézzel $26,5 \pm 5,48$ s alatt teljesítették a feladatot, míg férfi pácienseink esetén a domináns (jobb oldali) kéz esetén $31,2 \pm 9,68$ s, a szubdomináns (bal oldali) kéz vizsgálatakor $35,1 \pm 19,9$ s értékeket rögzítettünk. Az eredményeket hagyományos dobozdiagrammon ábrázoltuk. Látható, hogy érdemi különbség a domináns és a szubdomináns oldal között nemek szerint vizsgálva sincs. A férfiak mindkét kézzel általában rosszabbul teljesítettek (13. és 14. ábra).



13. Ábra: A jobb oldali, azaz domináns kéz esetén, az NHPT során regisztrált értékek dobozdiagrammon, szekundumban meghatározva. A nők teljesítménye jobbnak bizonyult.



14. Ábra: A bal oldali, azaz szubdomináns kéz esetén, az NHPT során regisztrált értékek dobozdiagrammon, szekundumban meghatározva. A nők teljesítménye jobbnak bizonyult.

3.4. Megbeszélés

Vizsgálati eredményeink a nemzetközi irodalomban is található adatokkal összhangban a disztális izomcsoportok érintettségének dominanciáját mutatták, mind a felső, mind az alsó végtag esetén. A disztális izomzat érintettsége súlyosabbnak bizonyult a felső végtagon, mint az alsó végtagi izmok esetén. A szorítóerő mérése során mind a domináns, mind a szubdomináns végtag esetén a betegek jóval a normál érték alatt teljesítettek. A két oldal között számottevő különbség nem volt látható, a betegek - férfiak és nők egyaránt - a jobb kézzel némileg nagyobb szorítóerőt produkáltak. Ehhez hozzá kell tennünk, hogy minden betegünk jobb kezes volt, azaz a látható különbség fiziológiásnak tekinthető, hiszen minden ember esetén a domináns kéz szorítóereje némileg nagyobb.

A relaxációs tesztek során a kis kézizmok myotóniája bizonyult a legsúlyosabbnak, a tízszeri ökölbezárás-nyitás teszt eredményei a legrosszabbak, mind a férfiak, mind a nők esetében. Mindemellett kevésbé súlyos mértékben de a szemnyitás-zárás, valamint a nyelvkiöltés tesztjei során is jól látható volt a myotonia hatása a betegek nagy részénél.

Az NHPT teszt esetén mind a férfi, mind a női páciensek körében jelentősen rosszabb eredmények voltak láthatók, mint a felnőtt normál értékek. A férfiak, a domináns ill. szubdomináns oldal tekintetében is rosszabbul teljesítettek, mint a nők. A jobb és bal oldal között érdemi különbség nem mutatkozott egyik nem esetében sem.

A 6MWT során a betegcsoport férfi és női tagjai egyaránt az elvárt átlagos érték alatt teljesítettek. A teszt előtt és után végzett paraméterek nem utaltak a kardiopulmonális rendszer nagy fokú megterheltségére, így feltételezhetjük, hogy a látott, az átlagnál jóval alacsonyabb érték a betegség izomrendszeri manifesztációjának következménye lehet.

3.5. Következtetések

Az elvégzett tesztek a nemzetközi irodalomban megjelent közlemények alapján várt eredményt hozták. Alkalmassak lehetnek a DM betegpopuláció standard, rendszeres állapotfelmérésére. Előnyük, hogy eszközigényük és költségük alacsony, nem igényelnek speciális centrumot. További előny, hogy a protokollok egységes betartásával az eredmények standardizálhatók, kontroll vizsgálatok esetén is jól követhetők. Hátrányuk, hogy a tesztek többségét az izombetegségen kívül számos más kórkép is befolyásolja, így ezeket mindig tisztáznunk kell, fennállásuk esetén a kapott értékek óvatosan értékelendők.

4. A vizelet titin biomarker szerepének vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában

4.1. Bevezetés

A titin az emberi szervezet egyik legnagyobb fehérjéje, melyet a TTN gén kódol. Molekulásúlya 4200 KDa. [121] A hossza elérheti akár a 1 mikrométert is. Szerkezete rendkívül bonyolult, több tízezer aminosavat tartalmaz. [122] Megtalálhatók benne immunglobulin-szerű domének, az ún. I-szakaszok, melyek többszörösen összetett, hajtogatott szerkezettel rendelkeznek, feladatuk, hogy az egyes izomrostok közötti stabil kapcsolatot biztosítsák, tehát egyfajta stabilitásért felelnek. Ma már az is ismert, hogy nem csak struktúrális szereppel rendelkeznek, de az izom kontraktilitásának szabályozásában is szerepük van, regulátor molekulák a harántcsíkolt izom működését illetően. [123] Az A-szakaszok (aktin kötő domének) az aktin filamentumokkal hoznak létre szoros kapcsolatot, erre az összeköttetésre vezethető vissza a titin izmok kontraktilitásában betöltött szerepe. Egy másik szekvencia a PEVK-szekvencia (Pro-Glu-Val-Lys) mely alapvető a molekula rugalmasságának, és tágabb értelemben az izom elaszticitásának megteremtésében. A fentiek mellett a titin molekula ún. kináz-szekvenciákat is tartalmaz, amelyek enzimatis funkcióval rendelkeznek, a szignáltranszdukciós útvonalakban való részvételen keresztül fontos szereplői az izomrostok kontrakcióját szabályozó regulációs folyamatoknak. Nem csak a szkeletális izmok felépítésében és működésében, de a szívizomban is hasonlóan fontos szerephez jut a titin.

A TTN gén mutációi ritka, dominánsan öröklődő disztális miopátiát (TMD, tibial muscular dystrophy) okoznak, bizonyos variánsai nagy számban azonosíthatók a dilatatív kardiomiopátia genetikailag meghatározott eseteiben. [124] Megjegyzendő azonban, hogy az egészséges populációban is azonosítható számos TTN variáns. További kutatásokat igényel annak megválaszolása, hogy ezek közül melyek azok, amik kóros fenotípus kialakulásához vezethetnek, ill. melyek vannak jelen normál variánsként.

A közelmúltban a vizelet titin fragmentumai az izombetegségek új biomarkereként kerültek látóterbe mind az izomdisztrófiák, mint a kardiomiopátiák terén. Misaka és munkatársai vizsgálataikat izomdisztrófiás (Duchenne féle izomdisztrófia) és kardiomiopátiás betegekben végezték. A vizsgálati populációt három csoportra osztották: (1) izomdisztrófia, kardiomiopátia élkül; (2) kardiomiopátia izomdisztrófia nélkül; (3) egészséges kontroll csoport. Az izomdisztrófia betegcsoportban szignifikánsan magasabb vizelet titin/kreatinin hányadost

mértek, mind az egészséges, mind az izomdisztrófiában nem szenvedő, de kardiomiopátiával rendelkező csoporthoz képest. Az egészséges csoportot a kardiomiopátiás, de nem izomdisztrófiás csoporttal összevetve a kardiomiopátiás csoportban mértek szignifikánsan magasabb titin koncentrációt, de a különbség közel sem volt olyan mértékű, mint az egészséges kontroll csoport és az izomdisztrófia betegcsoport között. Ezekből azt a következtetést vonták le, hogy a titin megbízható biomarker lehet az izomdisztrófia és a kardiomiopátia kimutatására is. [125]

Széleskörű kutatás folyik a neuromuszkuláris kórképek területén klinikai és biokémiai markerek, ún. biomarkerek azonosítása céljából, a betegségek súlyosságának és progressziójának számszerűsítésére. Az új biomarkerek iránt fellépő igény egyik alapvető oka, hogy a világszerte rutinszerűen alkalmazott szérum kreatin-kináz érték szenzitivitása és specificitása sem alkalmas arra, hogy biomarker szereppel ruházzuk fel. Akut esetekben (pl. miozitiszek) támpont lehet az izomérzékenység fennállását illetően, ugyanakkor a krónikus neuromuszkuláris betegségekben a betegség aktivitásának és az izomérzékenység súlyosságának kvantifikálására már nem alkalmas. A biomarkerek közé tartoznak a klinikai értékelések, mint például az MMT, a dinamometria, a funkcionális tesztek (6MWT, TUG, NHPT, stb.). A biokémiai paraméterek közül az utóbbi években a sérült izomból felszabaduló szarkomer fehérjék (troponinok, miomezin) biomarker szerepét vizsgálták több tanulmányban, de ezek mennyisége a szérumban túl alacsony ahhoz, hogy kimutatható legyen, továbbá az ezek kimutatására alkalmas Western blot és a tömegspektrometria időigényes módszerek. Egy vizelet proteomikai vizsgálat a titin N- és C-fragmenseinek jelenlétét és magas szintjét fedezte fel Duchenne-izomdisztrófiában (DMD), felvetve a molekula biomarker szerepének lehetőségét. [126] A vizeletben mért titin/kreatinin hányados magasabb koncentrációját igazolták ezen kívül több, az izomdisztrófiák csoportjába sorolható kórkép esetén is. Egy japán tanulmányban 18 FCMD (Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy) beteg esetén találtak magasabbnak a vizelet Titin/Cr hányados értékét az egészséges kontroll személyekhez képest. Ezen felül azt is leírták, hogy a Titin/Cr koncentráció korrelál a motoros teljesítménnyel is, azaz a súlyosabb motoros károsodás magasabb Titin/Cr koncentrációt eredményez a vizeletben. Vizsgálatuk hátránya volt az alacsony esetszám. [127] Ugyancsak magasabb koncentrációt észleltek motoneuron betegségben szenvedő páciensek vizeletében is. [128] Nem csak patológiás esetekben, de egészséges izomban, kifejezett fizikai megterhelés esetén is magasabb vizelet titin/kreatinin hányados volt mérhető egy tanulmányban. [129] A vizelet Titin/Cr hányados alkalmazhatóságának előnyei közé sorolható az is, hogy a vizeletből

származó anyagok meghatározása nem igényli invazív metódusok alkalmazását és a beteg számára is kényelmesebb.

4.2. Célkitűzések

A DM esetén sem áll rendelkezésünkre a klinikumban jól használható, a betegség aktivitását ill. súlyosságát mutató biomarker, hasonlóan a többi neuromuszkuláris kórképhez. Az általában használt CK értéket számos egyéb, a betegségtől független faktor befolyásolhatja, valamint lassú progressziót mutató, krónikus izombetegségről lévén szó, bizonyos idő elteltével magas CK szint már nem mérhető, nem informatív.

Célként a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegek körében, a betegség súlyosságát tükröző, laboratóriumi módszerrel kvantifikálható biomarker meghatározását tűztük ki.

4.3. Betegek és módszerek

A regionális etikai bizottság által jóváhagyott vizsgálatba 29, dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő beteget vontunk be. A férfiak / nők aránya 10/19, a betegek átlagéletkora $44,36 \pm 14,24$ év volt. A betegek többsége hosszú betegségtartammal volt jellemezhető ($18,1 \pm 13,9$ év). A vizsgálatot a PTE Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottságának engedélyével végeztük (az etikai engedély ügyiratszama: 9118-PTE 2022).

A vizsgálatra érkező betegektől a megérkezést követően éhomi vérvétel során nyertünk vér- és vizelet mintát. A vizeletet a betegek és a kontroll alanyok 12 órán át (19 órától reggel 7 óráig) száraz és sötét helyiségben tárolták. A vérmintából rutin laboratóriumi vizsgálatokat végeztünk (elektrolitok, máj-, vesefunkció, pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH), kreatinin-kináz (CK)), a gyűjtött vizeletből pedig a vizelet kreatinin került meghatározásra. További vizeletmintát lefagyasztottunk és mínusz $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a mérésig. Az összes minta begyűjtését követően a vizelet titin N-terminális fragmenst (UNT) kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kittel határoztuk meg a gyártó utasításai szerint (Immuno-Biological Laboratories, Japán). A titinkoncentrációt a vizelet kreatinin (Cr) koncentrációjához képest normalizáltuk, ami pmol/mgCr arányt eredményezett.

További klinikai paramétereket is gyűjtöttünk. Mind a proximális, mind a disztális izmok erejét manuális izomteszttel (MMT) mértük, és a betegek muszkuláris tüneteit a Muscle Research Council (MRC) skálán értékeltük. A szorítóerőt a jobb objektivitás érdekében (tekintve, hogy az MRC skálán ez megfelelően nem értékelhető) kereskedelmi dinamométerrel (Kern und Sons) mértük. DM1-aktiv kérdőívet használtuk a betegségnek a betegek életminőségére és napi rutinjára gyakorolt hatásának becslésére. Ez egy 20 tételes skála, ahol az alacsonyabb pontszám súlyosabb állapotot jelent. A lehetséges válaszok az egyes tételekre a következők: 0: lehetetlen végrehajtani, 1: nehéz elvégezni, 2: könnyen elvégezhető a tevékenység. A Muscle Impairment Rating Scale (MIRS) segítségével a betegek az izomérintettség súlyosságának megfelelő pontszámot kaptak. A skála felépítéséről és alkalmazásáról korábban írtam bővebben (A diagnosztika és beteggondozás aktuális kérdései c. alfejezet).

Mivel a Titin/Cr arány nem volt normális eloszlású, Mann-Whitney U-tesztet végeztünk. Az hatás nagyságának mérésére Vargha és Delaney A teszt került kiszámításra. A korrelációt a Kendall-féle τ korrelációs együtthatók kiszámításával határoztuk meg. Az erős vagy nagyon erős korrelációt 0,70–1,00, a mérsékeltet 0,40–0,69, a gyengét 0,10–0,39 együtthatókkal definiáltuk. $P = 0,05$ szignifikancia szintet választottunk, az alatta lévő p értékeket szignifikánsnak tekintettük. A Kendall-féle τ korrelációs együtthatókat a vizelet Titin/Cr aránya és a következő mérések közötti összefüggések tesztelésére számítottuk ki: MIRS skála pontszám, életkor a mérés időpontjában, betegségtartam, jobb és bal kéz szorítóereje, DM1-aktiv pontszám, valamint a CK érték. (4. táblázat). A számított p -értékeket többszörös összehasonlításra Holm-Bonferroni korrekcióval korrigáltuk.

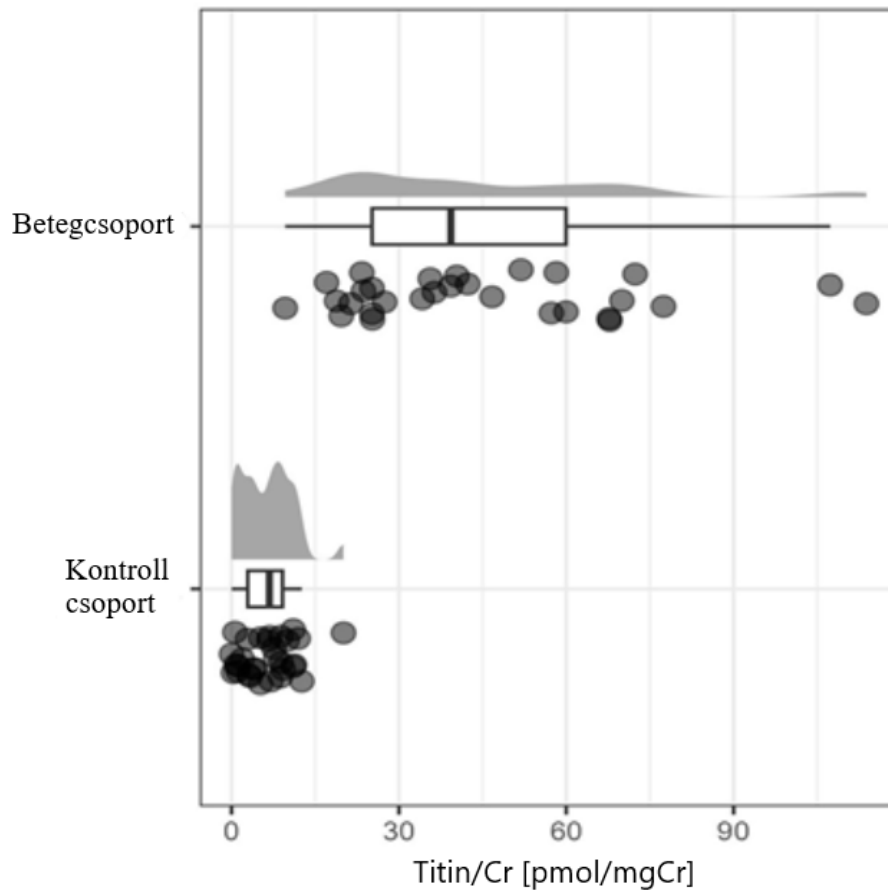
4.4. Eredmények

A MIRS skála alapján betegeink közepesen előrehaladott stádiumban (MIRS 2-4 között) voltak. Az életminőséget pontozó DM1-aktív kérdőív mérsékelt funkcionális károsodásra utalt (DM-aktivitás 16-40 között a 40-ből) (3. táblázat).

	DM1 betegcsoport (n=29)	Egészséges kontroll csoport (n=30)
Nő/Férfi	19/10	17/13
Életkor (év)	44,36±14,24	46,58±11,78
Betegségtartam (év)	18,1±13,9	N.A.
DM-aktív	29,2±8,9	N.A.
MIRS	3,6.±0,8	N.A.
CK (U/ml)	387,6±302,4	N.A.

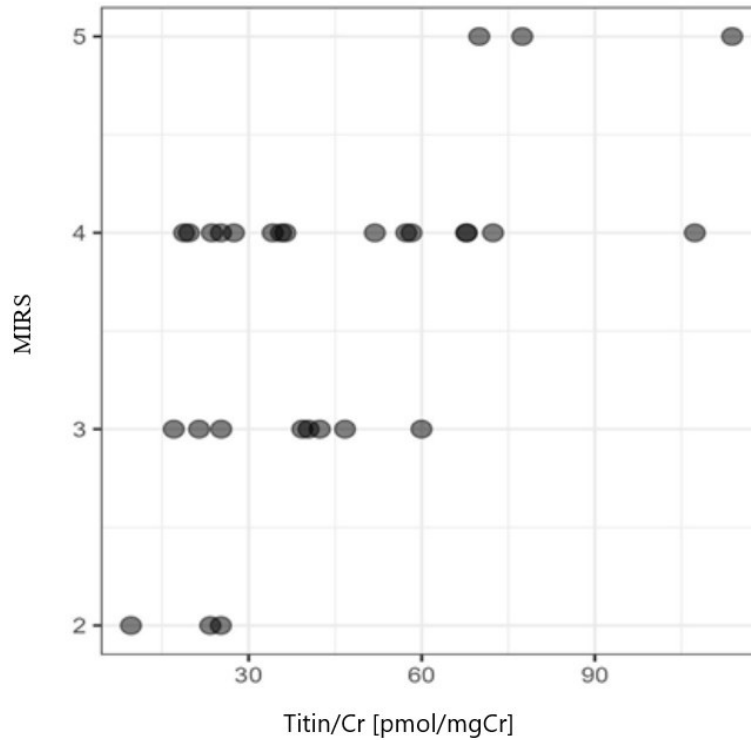
3. Táblázat: A betegcsoport és az egészséges kontroll csoport leíró statisztikai eredményeit összefoglaló táblázat, a csoportok nem és kor szerinti összetételét, valamint a betegségtartamot jellemző adatokkal, ill. a betegcsoportban felvett betegség súlyosságot tükröző (MIRS) és életminőség (DM-aktív) skálák átlag pontszámával.

A vizelet Titin/Cr aránya szignifikánsan magasabb volt a DM1 betegcsoport mintáiban a kontroll személyek értékeihez képest (median±MAD: beteg: 39.313±26.546 pmol/mgCr és kontroll: 6.768±5.245 pmol/mgCr, $p < 0,0001$). Vargha és Delaney A értéke $A = 0,011$, ami nagy különbséget jelez a kontroll és a betegcsoport között. (14. ábra). A mérés szenzitivitása és specificitása 12,267 pmol/mgCr határértéknél 0,966 és 0,967 volt, $AUC = 0,989$.



14. Ábra: A Titin/Cr arány esőfelhő diagramja a kontroll és a betegcsoportban. A diagrampontok a minta adatpontjait jelentik egy boxplot és egy valószínűségi sűrűség diagram segítségével, amely a Titin/Cr eloszlását mutatja pmol/mg-ban. A betegek és az egészséges kontrollok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt $p=0,05$ szinten.

A fentieket követően további adatelemzést végeztünk. A betegcsoporton belül a pácienseket a MIRS skálán elért pontjaik szerint csoportokba osztottuk Grade 1- Grade 5 súlyosság szerint. Grade 1 csoportba sorolható beteg jelen vizsgálat alkalmával a betegcsoportban nem volt. A vizelet Titin/Cr aránya szignifikáns különbséget mutatott a betegcsoport MIRS skála szerinti alcsoportjai között ($\tau = 0,503$; $p = 0,038$). A súlyosabb betegség magasabb vizelet Titin / Cr hányadossal társult (15. ábra).



15. Ábra: A Titin/Cr arány és a MIRS pontszám szórásdiagramja a DM1-es betegcsoportban (N = 29). A szórásdiagram közepes erősségű, pozitív korrelációt mutat a Titin/Cr arány és a MIRS között, $\tau = 0,503$. Ez arra utal, hogy a magasabb Titin/CR arány magasabb MIRS-hez kapcsolódik.

A Titin/Cr hányados értékét különböző egyéb klinikai paraméterekkel is összevetettük. Szignifikáns pozitív korreláció kizárólag a Titin/Cr hányados és a MIRS értékei között mutatkozott, egyéb paraméterek tekintetében korrelációt igazolni nem tudtunk (4. táblázat).

Titin/Cr (pmol/mgCr)	Kor [évek]	MIR S	Betegségstartam [évek]	Szorítóerő jobb kéz ([kg]	Szorítóerő bal kéz [kg]	DM1 aktív	CK
τ	0,408	0,503	0,363	-0,320	-0,329	-0,415	-0,460
p	0,168	0,033	0,211	0,302	0,302	0,168	0,812

4. Táblázat: A vizelet Titin/Cr hányados és a különböző klinikai paraméterek közötti kapcsolat vizsgálata a Kendall-féle korrelációs teszttel.

4.5. Megbeszélés

Jelentős számban folynak kutatások biomarkerek azonosításának céljából a neuromuszkuláris betegségek terén. Ennek jelentőségét hangsúlyozza, hogy egyre több kórkép - pl. a DM - esetén napjainkban számos terápiás lehetőség van kísérleti fázisban, így feltételezhetjük, hogy a jövőben lehetőségünk lesz a betegek kezelésére is. Ennek okán különös fontossággal bír, hogy gondozott pácienseink állapotát, betegségük súlyosságát, aktivitását és a progresszió mértékét kellő mértékben monitorozni tudjuk.

Vizsgálatunkban a fentieknek megfelelő biomarker azonosítására tettünk kísérletet. Választásunk a titin molekulára esett, melyet a vizeletben mértünk, a közelmúltban publikált vizsgálatokban látottakhoz hasonlóan standardizálva Titin/Cr hányadosként.

Eredményeink összhangban állnak a nemzetközi irodalomban található adatokkal, ahol megállapították, hogy izombetegeknél a Titin/Cr érték magasabb egészséges személyekkel összehasonlítva. Igazolni tudtuk, hogy a DM1 beteg populációban szignifikánsan magasabb Titin/Cr hányados mérhető, mint az egészséges kontroll személyekben. Az is látható, hogy a Titin/Cr hányados szignifikáns pozitív korrelációt mutat a MIRS skála által reprezentált betegsúlyossággal, azaz a magasabb MIRS érték (súlyosabb betegség), magasabb Titin/Cr hányadossal társul. Ugyanakkor a Titin/Cr hányados és a szérum CK értéke közötti korreláció hiánya megerősítheti azon korábbi megjegyzésünket, miszerint a CK a klinikai képpel nem korrelál, a kórkép súlyosságának és progressziójának megítélésére alkalmatlan.

Vizsgálatunk eredményei kapcsán meg kell említenünk néhány tényező korlátozó mivoltát. Ez egy keresztmetszeti vizsgálat volt alacsony számú beteggel. Ezen eredmények alapján a vizeletben mérhető titin biomarker szerepét a betegség aktivitásának és progressziójának tekintetében megítélni nem tudjuk. Longitudinális nyomon követés szükséges annak vizsgálatához, hogyan változik a vizelet Titin/Cr hányados értéke a DM1 korai és előrehaladott szakaszaiban. Ugyancsak további tanulmányok szükségesek, nagy számú, korszoportonként vizsgált betegpopuláció bevonásával, annak tisztázása érdekében, hogy a fiziológiás szarkopénia milyen mértékben befolyásolja a vizsgálati eredményeket.

4.6. Következtetések

Eredményeink alapján a titin, mint biomarker molekula, alkalmasnak tűnik a DM 1-es típusában a betegség súlyosságának megítélésére. Ugyanakkor számos tényező (életkor, az

izmok fokozott igénybevétele, pl edzés, trauma, stb.) befolyásolja az értékét, ezen faktorok pontos hatása további vizsgálatok tárgyát képezi. Ugyancsak további, hosszmetzeti vizsgálatokra van szükség annak megítélésére, hogy a betegség progressziójának, aktivitásának monitorozásában a titin használhatóságát felmérjük. Munkacsoportunkban jelenleg is zajlanak ezen vizsgálatok.

5. Az iszkémiás stroke rizikófaktorainak vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegpopulációban

5.1. Bevezetés

A stroke világszerte a vezető okok között szerepel a rokkantság és a munkaképtelenség tekintetében. Alapvetően két formáját különböztetjük meg, úgy mint iszkémiás és vérzéses stroke. Az iszkémiás stroke képezi az esetek megközelítőleg 85 százalékát, míg a vérzéses stroke ennél jóval ritkább, mindössze az összes stroke eset körülbelül 15 százaléka. A betegség háttérben számtalan rizikófaktor áll. Az iszkémiás stroke főbb kockázati tényezői között említendő a hipertónia, a 2-es típusú diabétesz mellitusz, az obezitás, az atero- és arterioloszklerózis, valamint a különböző, a rögzépződés fokozódásával járó alvadási zavarok. A vérzéses stroke legfontosabb rizikófaktoraként a (kezeletlen) magasvérnyomás-betegséget tartjuk számon. Az iszkémiás stroke etiológiája 6 csoportba sorolható: (1) kardiogén embolizáció, (2) nagyereket érintő ateroszklerózis, (3) arterioloszklerózis, (4) immunológia eredet, (5) öröklött, fokozott rögzépződéssel járó véralvadási zavarok és (6) kriptogén stroke.

A dystrophia myotonica 1-es típusú betegpopulációban szinte az összes, iszkémiás stroke kialakulása tekintetében kockázati tényezőnek számító faktor fellelhető, hiszen a betegek körében rendkívül gyakori a szupraventrikuláris ritmuszavar, a diszlipidémia és a diabétesz mellitusz 2-es típusa egyaránt. Biller és munkatársai az Egyesült Királyságban 131, gondozott neuromuszkuláris beteg (52 Duchenne-izomdisztrófia, 61 dystrophia myotonica, 14 Becker-izomdisztrófia, 4 Friedreich-ataxia) esetében vizsgálták az agyi infarktus kialakulásának kockázatát. 3 beteg esetében pitvarfibrillációt azonosítottak, 2 betegnél pedig definitív agyi infarktust írtak le (1 dystrophia myotonica, 1 Friedreich-ataxia). Mindkét, stroke-t szenvedett beteg esetében szupraventrikuláris ritmuszavar volt kimutatható. [130] A Wahbi és munkatársai által közölt eredmények alapján pitvari flutter 8,5% eséllyel fordult elő a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegekben, míg az iszkémiás stroke előfordulása ugyanezen populációban 3,3%-ra tehető. [131] Egy másik, Yoshida és munkacsoportja által 2018-ban közzétett vizsgálatban 108, a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegből 72 páciens esetén koponya MRI vizsgálatot végeztek, mely 4 esetben igazolt iszkémiás léziót. Egy esetben lakunáris infarktus, 1 esetben kardiogén embolizáció, 2 esetben pedig ismeretlen etiológia állt a háttérben. 3 beteg esetében már a rutin elektrokardiográfia, további két esetben pedig a 24 órás Holter-EKG-vizsgálat igazolt szupraventrikuláris ritmuszavart,

pitvarfibrillációt, illetve pitvari fluttert. 70 beteg esetén a CHA₂DS₂ és CHA₂DS₂-Vasc score kiszámítása során azt találták, hogy a CHA₂DS₂ esetén 13 páciens 1, 10 beteg 2, míg 1 beteg 3 pontot, míg a CHA₂DS₂-Vasc esetén 36 beteg 1, 11 páciens 2, 8 beteg 3 és 1 beteg 4 pontot kapott. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az elszenvedett iszkémiás stroke hátterében a szupraventrikuláris ritmuszavar számottevő rizikófaktor lehet a dystrophia myotonic betegpopulációban. [132]

5.2. Célkitűzések

A betegek életminőségét az esetlegesen bekövetkező cerebrovaszkuláris események jelentősen ronthatják, tovább súlyosbítva a betegségből fakadó mozgáskorlátozottságot. Vizsgálataink során a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegek körében mértük fel az iszkémiás stroke rizikófaktorainak jelenlétét.

5.3. Betegek és módszerek

A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinika gondozásában álló, genetikai teszttel verifikált dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott betegek körében végeztük el az iszkémiás stroke ismert rizikófaktorainak vizsgálatát. 31 beteg (10 férfi, 21 nő) vizsgálatára került sor. A vizsgálatot a PTE Klinikai Központ Regionális és Intézményi Kutatás-Etikai Bizottságának engedélyével végeztük (az etikai engedély ügyiratszama: 4515).

A betegek körében részletes anamnézis felvételt végeztünk, alkoholfogyasztási ill. dohányzási szokásokat, valamint kórtörténetüket tekintve a magasvérnyomás-betegség és a cukorbetegség meglétét illetően. Valamennyi betegnél meghatároztuk a testsúly és testmagasságot és ezek alapján kiszámítottuk a testtömeg indexet (BMI). EKG vizsgálatra, valamint a kardiológiai kivizsgálás keretében transztorakális szívultrahang vizsgálatra szintén sor került.

Fentieket követően éhomi laborvizsgálatok során a zsíryanycsere vonatkozásában az összkoleszterin, az LDL, HDL koleszterinek ill. a triglicerid, míg a szénhidrát-anyagcsere felmérése érdekében az éhomi vércukorszint mellett a HbA_{1c}, valamint az inzulin plazmakoncentrációja is meghatározásra került. A laboratóriumi vizsgálatok eredményének

értékelése során referenciaként a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének referencia értékeit használtuk.

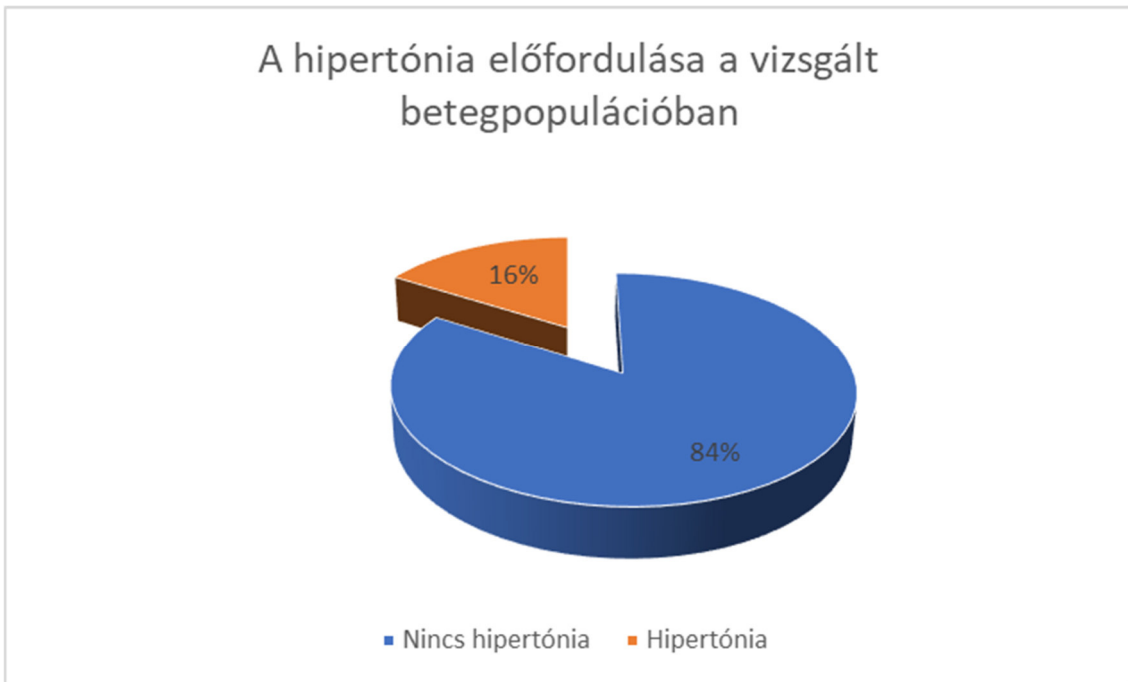
Az érrendszer állapotának felmérése céljából carotis duplex ultrahang vizsgálatot végeztünk mindegyik páciensnél. Ennek során B-módban, mindkét oldali carotis communis esetén, hosszszmetzi képen, az ér dorzális falán, a bifurkációtól proximálisan 1 cm távolságra végeztük el az intima-média vastagság mérését mindkét oldalon, majd az értékek átlagolásával számítottuk ki az átlagos intima-média vastagságot (IMT, intima-media thickness). Referenciaként Simone Nascimento dos Santos és munkatársai által 2019-ben publikált, nagyszámú populáción végzett mérések eredményeit használtuk, melyek értelmében kóros intima vastagságról 1 mm ill. afeletti érték esetén beszélhetünk. [133] Megjegyzendő, hogy hazánkban elfogadott elvek szerint 0,7 mm-es IMT érték felett már kóros intima vastagságról beszélünk.

A statisztikai számításokhoz az IBM SPSS v. 28. programot használtuk (IBM Co., Armonk, New York). Az statisztikai elemzés során a vizsgált beteg- és egészséges kontroll csoport esetében is leíró statisztikai analízist, valamint az egyes paraméterek közötti kapcsolat vizsgálata céljából a Pearson-féle korrelációs tesztet végeztük el.

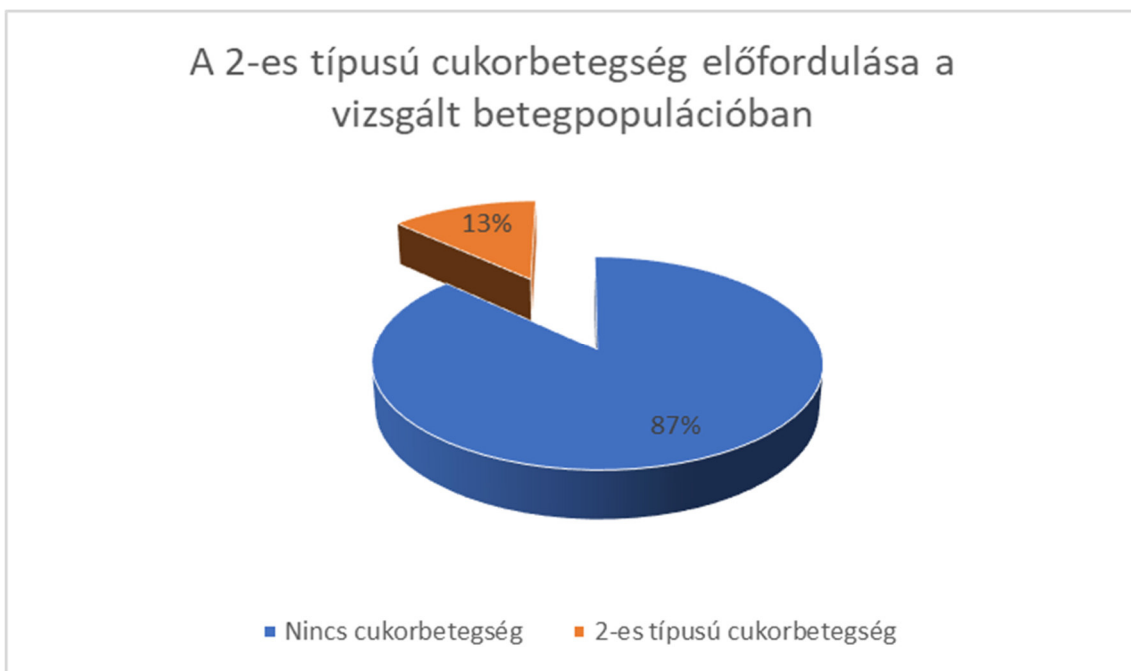
5.4. Eredmények

A betegpopulációt 31 beteg képezte, átlagéletkoruk $43,71 \pm 14,04$ év volt. A vizsgálatban 10 férfi (32,3%) és 21 nő (67,7%) vett részt. A betegek esetében a BMI $25,9 \pm 5,3$ átlagértéket adott, ami az átlagosan elfogadott 24,9-es BMI érték feletti tartományba sorolható, betegeink 45,2%-a esett a túlsúlyos kategóriába. A hasi bõrredõ átlagértéke $21,54 \pm 10,41$ mm volt. A betegpopulációt 13 éves átlagos betegségtartam jellemzi.

A 31 betegbõl 11 beteg dohányzott, míg 20 páciens volt nem dohányzó, 11 beteg fogyasztott rendszerességgel kis mennyiségû alkoholt, 20 páciens az alkoholfogyasztást negálta. Négy esetben (12,9%) volt ismert a beteg kórtörténetében 2-es típusú diabétesz mellitusz, mind a négy esetben ennek kezelése per orális antidiabetikummal történt. 1-es típusú, inzulin-dependens diabétesz mellitusz egy beteg kórtörténetében sem volt fellelhetõ. Magasvérnyomás-betegség miatt 5 páciens (16,1%) részesült per orális antihipertenzív kezelésben (16-17. ábra)

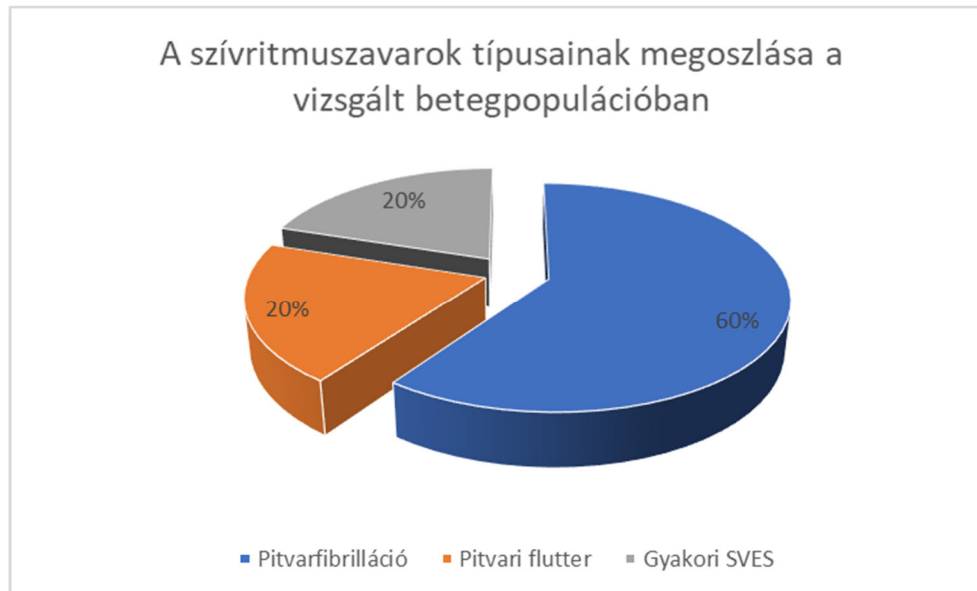


16. ábra: A hipertónia százalékos előfordulása a vizsgált DM1 betegpopulációban.



17. ábra: A 2-es típusú cukorbetegség százalékos előfordulása a vizsgált DM1 betegpopulációban.

Az EKG vizsgálat során 5 beteg esetében (16,1%) igazolódott szupraventrikuláris szívritmuszavar, 3 esetben (9,7%) pitvarfibrilláció, 1 esetben (3,2%) pitvari flutter, valamint szintén egy páciens kapcsán (3,2%) gyakori szupraventrikuláris extraszisztolék mutatkoztak (18. ábra). Kamrai ritmuszavart egy páciens esetén sem regisztráltunk.



18. Ábra: Ritmuszavarok százalékos előfordulása a vizsgált DM1 betegpopulációban (fent), valamint a szupraventrikuláris ritmuszavarok különböző formáinak százalékos megoszlása (lent).

A laboratóriumi vizsgálatok során (átlag±szórás) a zsíryanycsere tekintetében az összkoleszterin: $5,69\pm 1,12$ mmol/L, az LDL-koleszterin: $3,60\pm 0,94$ mmol/L és a triglicerid: $2,59\pm 1,34$ mmol/L mutatkozott magasabbnak a normál tartomány felső határértékénél. Ezen eredmények közül kiemelendő a triglicerid, tekintve, hogy míg a többi paraméter, bár a felső határértéket meghaladó, de ahhoz közeli értéket mutattak (összkoleszterin 109%, LDL 106%), addig a triglicerid esetében a normális értékhez viszonyítva másfélszeres (153%) emelkedést mértünk. A szénhidrát-anyagcsere kapcsán vizsgált HgA1c értéke betegeinknél $5,93\pm 0,97$ mmol/L volt, mely szintén az elfogadott normál tartomány felső határértéke felett van (5. táblázat).

Vizsgált paraméter	Referencia tartomány	DM1 betegek adatai			Mértékegység
		Átlag	Min.	Max.	
Koleszterin	<5,2	$5,69\pm 1,12$	3,60	8,30	mmol/L
LDL-koleszterin	<3,4	$3,60\pm 0,94$	2,02	5,42	mmol/L
HDL-koleszterin	1,15 <	$1,32\pm 0,34$	0,68	2,18	mmol/L
Triglicerid	<1,7	$2,59\pm 1,34$	0,91	6,18	mmol/L
Éhomi glükóz	3,9-6,0	$5,49\pm 1,44$	3,78	11,60	mmol/L
Haemoglobin A 1c	4,0-6,0	$5,93\pm 0,97$	4,77	8,95	%

5. Táblázat: A laboratóriumi vizsgálatok során használt referencia tartományok, valamint a betegpopulációban mért átlagértékek.

A női páciensek körében $0,58 \pm 0,12$ mm, a férfiak esetén pedig $0,64 \pm 0,11$ mm (átlag \pm szórás) átlagos intima-média vastagságot mértünk. A fent említett, referenciaként elfogadott publikációban kórosként meghatározott 1 mm, ill. afeletti intima-média vastagság egy beteg esetében sem volt látható, de a Magyarországon rutinszerűen alkalmazott 0,7 mm-es határértéket is mindössze egy beteg esetén haladta meg a mért érték.

További statisztikai analízis során arra jutottunk, hogy nincs szignifikáns korreláció a teljes populáció tekintetében a triglicerid érték, valamint az intima-media vastagság között ($r=0,69$; $p=0,71$); az intima-media vastagság és a többi zsíryanycsere paraméter (összcholesterin, LDL, HDL) között, valamint a triglicerid és BMI ill. a triglicerid és hasi bőrredő értékek között. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy szignifikáns pozitív korreláció fedezhető fel a BMI, valamint a hasi bőrredő esetében ($r=0,49$, $p=0,005$), ami utal a metabolikus szindróma részjelenségének számító abdominális elhízásra és zsírrakkumulációra, a testösszetétel megváltozására.

5.5. Megbeszélés

Vizsgálatunkban 31 dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott beteg fizikális és laboratóriumi vizsgálatát, valamint - különös tekintettel az iszkémiás stroke rizikófaktorainak feltárására – kórtörténetük részletes áttekintését végeztük el. Szinkronban a nemzetközi irodalomban leírtakkal, eredményeink azt mutatják, hogy az abdominális típusú elhízás, a diszlipidémia (emelkedett LDL és triglicerid), valamint a cukorháztartás zavarára utaló - még ha csak mérsékelten emelkedett is – HgbA1c érték tetten érhető az általunk gondozott betegpopulációban is. Eredményeink alapján magasabb a 2-es típusú diabétesz mellitusz előfordulásának aránya az 1-es típusú dystrophia myotonica betegcsoportban. Míg az átlagpopulációban a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája 8-10% körül mozog (National Health Interview Survey: 8,5%, Center for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System: 10,5%), az általunk vizsgált DM1 betegpopulációban ez az érték 12,9%.

Bár az iszkémiás stroke háttérében jól ismert vaszkuláris rizikófaktorok megléte igazolható, a következményes ateroszklerotikus elváltozások, melyek stroke kialakulásához vezethetnek, nem mutathatók ki, a carotis ultrahang vizsgálat során alkalmazott standard mérés során normális intima-média vastagságot mértünk betegeinknél. Ennek magyarázatára szolgálhat, hogy pácienseink között viszonylag sok fiatal egyén volt. Az elvégzett rutin EKG

vizsgálat során, az alacsony beteglétszám ellenére is sikerült 5 esetben (16,1%) szívritmuszavart igazolnunk, mely hangsúlyozza a szívritmuszvarok felfedezésére irányuló rendszeres szűrővizsgálatok szükségességét.

Ezen eredmények, bár kisszámú betegpopuláción végzett vizsgálatról beszélhetünk, erősítik azon irodalmi adatokon alapuló elképzelést, miszerint bár a dystrophia myotonica esetén nagy számban vannak jelen ateroszklerotikus érbetegség kialakulását elősegítő tényezők, az iszkémiás stroke rizikó tekintetében elsősorban a szupraventrikuláris ritmuszavarok, a pitvarfibrilláció és a pitvari flutter lehetnek számottevőek.

5.6. Következtetések

Eredményeink rávilágítanak, hogy a betegek gondozásában a kardiológiai kontroll vizsgálatok, az időszakos EKG és echokardiográfia vizsgálatok elvégzése épp olyan fontos, mint a betegek neurológiai állapotának nyomonkövetése. A felfedezett szívritmuszavarok hosszú távú kezelése is komplex kérdést jelent, melynek megválaszolása neurológus és kardiológus kollégák közötti konzultációt igényel, hiszen az általános populációban, a szupraventrikuláris szívritmuszavarok esetén alkalmazott szekunder stroke prevenció, azaz az antikoaguláns terápia, a motoros deficit és az egyensúlyzavarok okán fokozott vérzéses rizikót jelenthet a DM 1-es típusában szenvedő betegek körében. A jövő útja feltehetően ezen betegek szűrése, és amennyiben lehetséges a szívritmuszavar elektrofiziológiai módszerekkel történő kezelése, mely sikeres stroke prevenciót jelenthet, antikoaguláns terápia bevezetésének szükségessége nélkül.

Fontos kiemelni, hogy elengedhetetlen a páciensek rendszeres kardiovaszkuláris rizikószűrése, valamint kimutatott eltérések esetén a kezelés időben történő bevezetése, hogy a hosszútávú szövődményeket megelőzhessük.

6. Az eredmények összefoglalása

Munkánk keretében a Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika gondozásában álló, a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegek részletes klinikai és laboratóriumi vizsgálatait végeztük. Célunk a betegek motoros teljesítményének felmérése mellett a betegség aktivitását és súlyosságát tükröző laboratóriumi biomarker azonosítása, valamint a betegpopuláció iszkémiás stroke rizikófaktorainak feltérképezése volt.

1. Kialakítottunk egy standardizált állapotfelmérési rendszert, melyet évek óta használunk a betegek kontroll vizsgálata és követése során.
2. A biomarker azonosítására irányuló vizsgálatainkhoz a titin vizeletből történő meghatározását választottuk, melynek standard méréséhez a Titin/Cr hányadost használtuk. Új eredményként megállapíthatjuk, hogy a betegek vizeletmintáiban szignifikánsan magasabb a Titin/Cr arány, mint a nem és kor asszociált kontroll csoportban, azaz a vizelet Titin/Cr hányados összefügg az izomdisztrófia jelenlétével.
3. Emellett szignifikáns pozitív korreláció mutatkozott a betegség súlyosságát tükröző MIRS skála és a Titin/Cr hányados között, azaz minél súlyosabbak a beteg izomrendszeri tünetei, annál magasabb a vizelet titin koncentrációja. Ezen adatok fényében azt mondhatjuk, hogy más neuromuszkuláris betegségekhez hasonlóan a titin lehetséges biomarker szerepe, mint a betegség súlyosságát reprezentáló marker, felmerül a DM1 betegpopulációban is. Ennek igazolására további, nagyobb esetszámú vizsgálatok szükségesek. A betegség aktivitása és a vizelet titin koncentrációja közötti összefüggés tisztázására hosszmetzeti vizsgálatokra van szükség, melyek munkacsoportunkban már zajlanak.
4. Az iszkémiás stroke rizikófaktorainak tekintetében vizsgálataink igazolták, hogy a multiszisztémás érintettség részeként kialakuló, komoly vaszkuláris rizikót jelentő faktorok, mint hipertrigliceridémia, IGT ill. 2-es típusú diabétesz mellitusz, valamint obezitás, nagy arányban jelen vannak a betegek körében, de ennek ellenére az ateroszklerózis nem tűnik számottevőnek. Ellenben, magas arányban fordul elő szívritmuszavar a betegpopulációban, mely szupraventrikuláris ritmuszavarok formájában nyilvánul meg. Tehát a magas stroke rizikó hátterében elsősorban a kardiogén embolizáció állhat, nem pedig az ateroszklerotikus elváltozásokhoz vezető rizikófaktorok jelenléte.

7. Irodalomjegyzék

1. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 259–268.
2. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18.
3. Rakočević-Stojanović V, Savić D, Pavlović S, et al. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol.* 2005; 12: 236–237.
4. Liquori, C. L., Ricker, K., Moseley, M. L., Jacobsen, J. F., Kress, W., Naylor, S. L., & Ranum, L. P. (2001). Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science*, 293(5531), 864-867.
5. Raheem, O., Olufemi, S. E., Bachinski, L. L., Vihola, A., Sirito, M., Holmlund-Hampf, J., & Krahe, R. (2010). Mutant (CCTG) n expansion causes abnormal expression of zinc finger protein 9 (ZNF9) in myotonic dystrophy type 2. *The American journal of pathology*, 177(6), 3025-3036.
6. Botta, A., Caldarola, S., Vallo, L., Bonifazi, E., Fruci, D., Gullotta, F., & Loreni, F. (2006). Effect of the [CCTG] n repeat expansion on ZNF9 expression in myotonic dystrophy type II (DM2). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1762(3), 329-334.
7. Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 195–204.
8. Kino, Y., Washizu, C., Kurosawa, M., Oma, Y., Hattori, N., Ishiura, S., & Nukina, N. (2015). Nuclear localization of MBNL1: splicing-mediated autoregulation and repression of repeat-derived aberrant proteins. *Human molecular genetics*, 24(3), 740-756.
9. Konieczny, P., Stepniak-Konieczna, E., & Sobczak, K. (2014). MBNL proteins and their target RNAs, interaction and splicing regulation. *Nucleic acids research*, 42(17), 10873-10887.

10. Fardaei, M., Rogers, M. T., Thorpe, H. M., Larkin, K., Hamshere, M. G., Harper, P. S., & Brook, J. D. (2002). Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells. *Human molecular genetics*, 11(7), 805-814.
11. Begemann, G., Paricio, N., Artero, R., Kiss, I., Pérez-Alonso, M., & Mlodzik, M. (1997). *muscleblind*, a gene required for photoreceptor differentiation in *Drosophila*, encodes novel nuclear Cys3His-type zinc-finger-containing proteins. *Development*, 124(21), 4321-4331.
12. Kanadia, R. N., Urbinati, C. R., Crusselle, V. J., Luo, D., Lee, Y. J., Harrison, J. K., & Swanson, M. S. (2003). Developmental expression of mouse *muscleblind* genes *Mbnl1*, *Mbnl2* and *Mbnl3*. *Gene Expression Patterns*, 3(4), 459-462.
13. Kanadia, R. N., Johnstone, K. A., Mankodi, A., Lungu, C., Thornton, C. A., Esson, D., & Swanson, M. S. (2003). A *muscleblind* knockout model for myotonic dystrophy. *science*, 302(5652), 1978-1980.
14. Du, H., Cline, M. S., Osborne, R. J., Tuttle, D. L., Clark, T. A., Donohue, J. P., & Ares Jr, M. (2010). Aberrant alternative splicing and extracellular matrix gene expression in mouse models of myotonic dystrophy. *Nature structural & molecular biology*, 17(2), 187-193.
15. Lin, X., Miller, J. W., Mankodi, A., Kanadia, R. N., Yuan, Y., Moxley, R. T., & Thornton, C. A. (2006). Failure of MBNL1-dependent post-natal splicing transitions in myotonic dystrophy. *Human molecular genetics*, 15(13), 2087-2097.
16. Hao, M., Akrami, K., Wei, K., De Diego, C., Che, N., Ku, J. H., & Chen, F. (2008). *Muscleblind-like 2 (Mbnl2)*-deficient mice as a model for myotonic dystrophy. *Developmental Dynamics*, 237(2), 403-410.
17. Pusch, M. (2002). Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel gene *CLCN1*. *Human mutation*, 19(4), 423-434.
18. Meyer-Kleine, C., Steinmeyer, K., Ricker, K., Jentsch, T. J., & Koch, M. C. (1995). Spectrum of mutations in the major human skeletal muscle chloride channel gene (*CLCN1*) leading to myotonia. *American journal of human genetics*, 57(6), 1325.

19. Lueck, J. D., Lungu, C., Mankodi, A., Osborne, R. J., Welle, S. L., Dirksen, R. T., & Thornton, C. A. (2007). Chloride channelopathy in myotonic dystrophy resulting from loss of posttranscriptional regulation for CLCN1. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 292(4), C1291-C1297.
20. Charlet-B, N., Savkur, R. S., Singh, G., Philips, A. V., Grice, E. A., & Cooper, T. A. (2002). Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Molecular cell*, 10(1), 45-53.
21. Mankodi, A., Takahashi, M. P., Jiang, H., Beck, C. L., Bowers, W. J., Moxley, R. T., & Thornton, C. A. (2002). Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of ClC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Molecular cell*, 10(1), 35-44.
22. Lee, K. Y., Li, M., Manchanda, M., Batra, R., Charizanis, K., Mohan, A., & Swanson, M. S. (2013). Compound loss of muscleblind-like function in myotonic dystrophy. *EMBO molecular medicine*, 5(12), 1887-1900.
23. Warf, M. B., & Berglund, J. A. (2007). MBNL binds similar RNA structures in the CUG repeats of myotonic dystrophy and its pre-mRNA substrate cardiac troponin T. *Rna*, 13(12), 2238-2251.
24. Savkur, R. S., Philips, A. V., & Cooper, T. A. (2001). Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nature genetics*, 29(1), 40-47.
25. Holt, I., Mittal, S., Furling, D., Butler-Browne, G. S., David Brook, J., & Morris, G. E. (2007). Defective mRNA in myotonic dystrophy accumulates at the periphery of nuclear splicing speckles. *Genes to Cells*, 12(9), 1035-1048.
26. Prendergast, P., Magalhaes, S., & Campbell, C. (2010). Congenital myotonic dystrophy in a national registry. *Paediatrics & Child Health*, 15(8), 514-518.
27. Reardon, W., Newcombe, R., Fenton, I., Sibert, J., & Harper, P. S. (1993). The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Archives of Disease in Childhood*, 68(2), 177-181.
28. Wesstrom, G., Bensch, J., & Schollin, J. (1986). Congenital myotonic dystrophy: Incidence, clinical aspects and early prognosis. *Acta Paediatrica*, 75(5), 849-854.

29. Varga, D., & Pál, E. (2019). A dystrophia myotonica 1-es típusának sokszervi megjelenése. *Orvosi Hetilap*, 160(37), 1447-1454.
30. Meola, G. (2020). Myotonic dystrophy type 2: the 2020 update. *Acta Myologica*, 39(4), 222.
31. Ranum, L. P., & Day, J. W. (2002). Myotonic dystrophy: clinical and molecular parallels between myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Current neurology and neuroscience reports*, 2(5), 465-470.
32. Finsterer, J. (2002). Myotonic dystrophy type 2. *European Journal of Neurology*, 9(5), 441-447.
33. Trip, J., Faber, C. G., Ginjaar, H. B., van Engelen, B. G. M., & Drost, G. (2007). Warm-up phenomenon in myotonia associated with the V445M sodium channel mutation. *Journal of neurology*, 254, 257-258.
34. Logigian, E. L., Blood, C. L., Dilek, N., Martens, W. B., Moxley IV, R. T., Wiegner, A. W., & Moxley III, R. T. (2005). Quantitative analysis of the “warm-up” phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 32(1), 35-42.
35. Matsumura, T., Kimura, T., Kokunai, Y., Nakamori, M., Ogata, K., Fujimura, H., & Sakoda, S. (2014). Simple questionnaire for screening patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2(4), 97-103.
36. DiPaolo, G., Jimenez-Moreno, C., Nikolenko, N., Atalaia, A., Monckton, D. G., Guglieri, M., & Lochmüller, H. (2017). Functional impairment in patients with myotonic dystrophy type 1 can be assessed by an ataxia rating scale (SARA). *Journal of Neurology*, 264, 701-708.
37. Solbakken, G., Ørstavik, K., Hagen, T., Dietrichs, E., & Naerland, T. (2016). Major involvement of trunk muscles in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurologica Scandinavica*, 134(6), 467-473.
38. Tata, K. (2006). Clinical survey of muscular dystrophy in hospitals of national hospital organization. *Iryo*, 2, 112-118.
39. Leonard, R. J., Kendall, K. A., Johnson, R., & McKenzie, S. (2001). Swallowing in myotonic muscular dystrophy: a videofluoroscopic study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 82(7), 979-985.

40. Dogan, C., De Antonio, M., Hamroun, D., Varet, H., Fabbro, M., Rougier, F., & Bassez, G. (2016). Gender as a modifying factor influencing myotonic dystrophy type 1 phenotype severity and mortality: a nationwide multiple databases cross-sectional observational study. *PloS one*, 11(2), e0148264.
41. Marcon, M., Briani, C., Ermani, M., Menegazzo, E., Iurilli, V., Feltrin, G. P., & Angelini, C. (1998). Positive correlation of CTG expansion and pharyngoesophageal alterations in myotonic dystrophy patients. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 19, 75-80.
42. Bellini, M., Biagi, S., Stasi, C., Costa, F., Mumolo, M. G., Ricchiuti, A., & Marchi, S. (2006). Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(12), 1821.
43. Tieleman, A. A., van Vliet, J., Jansen, J. B., van der Kooi, A. J., Borm, G. F., & van Engelen, B. G. (2008). Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2. *Neuromuscular disorders*, 18(8), 646-649.
44. Tieleman, A. A., Knuijt, S., Van Vliet, J., De Swart, B. J. M., Ensink, R., & van Engelen, B. G. M. (2009). Dysphagia is present but mild in myotonic dystrophy type 2. *Neuromuscular disorders*, 19(3), 196-198.
45. Bielen, J., Schepers, S., Termote, B., Vanwyck, R., & Souverijns, G. (2016). Imaging in myotonic dystrophy type 1—case reports. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 100(1).
46. Rosman, N. P., & Rebeiz, J. J. (1967). The cerebral defect and myopathy in myotonic dystrophy: A comparative clinicopathological study. *Neurology*, 17(11), 1106-1106.
47. Abe, K., Fujimura, H., Toyooka, K., Yorifuji, S., Nishikawa, Y., Hazama, T., & Yanagihara, T. (1994). Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. *Journal of the neurological sciences*, 127(2), 179-185.
48. Endo, A., Motonaga, K., Arahata, K., Harada, K., Yamada, T., & Takashima, S. (2000). Developmental expression of myotonic dystrophy protein kinase in brain and its relevance to clinical phenotype. *Acta neuropathologica*, 100, 513-520.
49. Weijs, R., Okkersen, K., van Engelen, B., Küsters, B., Lammens, M., Aronica, E., & van Cappellen van Walsum, A. M. (2021). Human brain pathology in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neuropathology*, 41(1), 3-20.

50. Ogata, A., Terae, S., Fujita, M., & Tashiro, K. (1998). Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study. *Neuroradiology*, 40, 411-415.
51. Caso, F., Agosta, F., Peric, S., Rakočević-Stojanović, V., Copetti, M., Kostic, V. S., & Filippi, M. (2014). Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 is associated with white matter damage. *PloS one*, 9(8), e104697.
52. Di Costanzo, A., Di Salle, F., Santoro, L., Bonavita, V., & Tedeschi, G. (2001). Dilated Virchow-Robin spaces in myotonic dystrophy: frequency, extent and significance. *European neurology*, 46(3), 131-139.
53. Renard, D., & Taieb, G. (2014). White matter lesions in myotonic dystrophy type 1 collocate with dilated perivascular spaces. *Clinical neurology and neurosurgery*, 126, 93-95.
54. Schneider-Gold, C., Bellenberg, B., Prehn, C., Krogias, C., Schneider, R., Klein, J., & Lukas, C. (2015). Cortical and subcortical grey and white matter atrophy in myotonic dystrophies type 1 and 2 is associated with cognitive impairment, depression and daytime sleepiness. *PloS one*, 10(6), e0130352.
55. Okkersen, K., Monckton, D. G., Le, N., Tuladhar, A. M., Raaphorst, J., & van Engelen, B. G. (2017). Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology*, 89(9), 960-969.
56. Meola, G., Sansone, V., Perani, D., Scarone, S., Cappa, S., Dragoni, C., & Moxley, R. T. (2003). Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscular Disorders*, 13(10), 813-821.
57. Peric, S., Mandic-Stojmenovic, G., Stefanova, E., Savic-Pavicevic, D., Pesovic, J., Ilic, V., & Rakocevic-Stojanovic, V. (2015). Frontostriatal dysexecutive syndrome: a core cognitive feature of myotonic dystrophy type 2. *Journal of neurology*, 262, 142-148.
58. Sansone, V., Gandossini, S., Cotelli, M., Calabria, M., Zanetti, O., & Meola, G. (2007). Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurological Sciences*, 28, 9-15.

59. Heatwole, C., Bode, R., Johnson, N., Quinn, C., Martens, W., McDermott, M. P., & Moxley, R. (2012). Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*, 79(4), 348-357.
60. Gallais, B., Gagnon, C., Mathieu, J., Richer, L., Jean, S., & Laberge, L. (2014). Cognitive deficits associated with sleep apnea in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 1(1), 95-98.
61. Winblad, S., Jensen, C., Månsson, J. E., Samuelsson, L., & Lindberg, C. (2010). Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behavioral and Brain Functions*, 6(1), 1-7.
62. Douniol, M., Jacquette, A., Cohen, D., Bodeau, N., Rachidi, L., Angeard, N., & GUILÉ, J. M. (2012). Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(10), 905-911.
63. Barwick, D. D., Osselton, J. W., & Walton, J. N. (1965). Electroencephalographic studies in hereditary myopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 28(2), 109.
64. Beijersbergen, R. S. H. M., Kemp, A., & van Leeuwen, W. S. (1980). EEG observations in dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 49(1-2), 143-151.
65. Sandrini, G., Gelmi, C., Rossi, V., Bianchi, P. E., Alfonsi, E., Pacchetti, C., & Nappi, G. (1986). Electroretinographic and visual evoked potential abnormalities in myotonic dystrophy. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 64(3), 215-217.
66. Lee, C. M., & Afshari, N. A. (2017). The global state of cataract blindness. *Current opinion in ophthalmology*, 28(1), 98-103.
67. Klesert, T. R., Cho, D. H., Clark, J. I., Maylie, J., Adelman, J., Snider, L., & Tapscott, S. J. (2000). Mice deficient in Six5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. *Nature genetics*, 25(1), 105-109.
68. Romigi, A., Franco, V., Placidi, F., Liguori, C., Rastelli, E., Vitrani, G., & Massa, R. (2018). Comparative sleep disturbances in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18, 1-10.

69. Bianchi, M. L. E., Losurdo, A., Di Blasi, C., Santoro, M., Masciullo, M., Conte, G., & Silvestri, G. (2014). Prevalence and clinical correlates of sleep disordered breathing in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Sleep and Breathing*, 18, 579-589.
70. Boussaïd, G., Wahbi, K., Laforet, P., Eymard, B., Stojkovic, T., Behin, A., & Lofaso, F. (2018). Genotype and other determinants of respiratory function in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders*, 28(3), 222-228.
71. Monteiro, R., Bento, J., Gonçalves, M. R., Pinto, T., & Winck, J. C. (2013). Genetics correlates with lung function and nocturnal ventilation in myotonic dystrophy. *Sleep and Breathing*, 17, 1087-1092.
72. Hawkins, A. M., Hawkins, C. L., Razak, K. A., Khoo, T. K., Tran, K., & Jackson, R. V. (2019). Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *Neuromuscular Disorders*, 29(3), 198-212.
73. Boussaïd, G., Prigent, H., Laforet, P., Raphaël, J. C., Annane, D., Orlikowski, D., & Lofaso, F. (2018). Effect and impact of mechanical ventilation in myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort study. *Thorax*, 73(11), 1075-1078.
74. O'Donoghue, F. J., Borel, J. C., Dauvilliers, Y., Levy, P., Tamsier, R., & Pépin, J. L. (2017). Effects of 1-month withdrawal of ventilatory support in hypercapnic myotonic dystrophy type 1. *Respirology*, 22(7), 1416-1422.
75. Mankodi, A., Lin, X., Blaxall, B. C., Swanson, M. S., & Thornton, C. A. (2005). Nuclear RNA foci in the heart in myotonic dystrophy. *Circulation research*, 97(11), 1152-1155.
76. Mathieu, J., Allard, P., Potvin, L., Prevost, C., & Begin, P. (1999). A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*, 52(8), 1658-1658.
77. Petri, H., Vissing, J., Witting, N., Bundgaard, H., & Køber, L. (2012). Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *International journal of cardiology*, 160(2), 82-88.
78. Brembilla-Perrot, Béatrice., Schwartz, J., Huttin, O., Frikha, Z., Sellal, J. M., Sadoul, N., & Kaminsky, P. (2014). Atrial flutter or fibrillation is the most frequent and life-threatening arrhythmia in myotonic dystrophy. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 37(3), 329-335.

79. Wahbi, K., Babuty, D., Probst, V., Wissocque, L., Labombarda, F., Porcher, R., & Duboc, D. (2017). Incidence and predictors of sudden death, major conduction defects and sustained ventricular tachyarrhythmias in 1388 patients with myotonic dystrophy type 1. *European heart journal*, 38(10), 751-758.
80. Nageh, M. F. (2006). Recurrent fascicular ventricular tachycardia in myotonic dystrophy. *Europace*, 8(5), 336-337.
81. Umeda, Y., Ikeda, U., Yamamoto, J., Fukazawa, H., Hayashi, Y., Fujikawa, H., & Shimada, K. (1999). Myotonic dystrophy associated with QT prolongation and torsade de pointes. *Clinical cardiology*, 22(2), 136-138.
82. Groh, W. J., Groh, M. R., Saha, C., Kincaid, J. C., Simmons, Z., Ciafaloni, E., & Pascuzzi, R. M. (2008). Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *New England Journal of Medicine*, 358(25), 2688-2697.
83. Pelargonio, G., Russo, A. D., Sanna, T., De Martino, G., & Bellocchi, F. (2002). Myotonic dystrophy and the heart. *Heart*, 88(6), 665-670.
84. Lazarus, A., Varin, J., Jauvert, G., Alonso, C., & Duboc, D. (2007). Relationship between cardiac arrhythmias and sleep apnoea in permanently paced patients with type I myotonic dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 17(5), 392-399.
85. Harbison, J., O'Reilly, P., & Mc Nicholas, W. T. (2000). Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest*, 118(3), 591-595.
86. Feingold, B., Mahle, W. T., Auerbach, S., Clemens, P., Domenighetti, A. A., Jefferies, J. L., & Yoo, S. J. (2017). Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 136(13), e200-e231.
87. Debreceni, D., Janosi, K., Fodi, E., Faludi, R., Simor, T., Pal, E., & Kupo, P. (2023). Invasive electrophysiology study guided loop recorder implantation in myotonic dystrophy type 1: a prospective single-center study. *Europace*, 25(Supplement_1), eua122-660.
88. Kupó, P., Fódi, E., Debreceni, D., Pál, E., Faludi, R., Tényi, D., & Simor, T. (2021). Successful termination of ventricular arrhythmias with implantable cardioverter defibrillator in a patient with myotonic dystrophy. *Orvosi Hetilap*, 162(46), 1856-1858.

89. Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 412-419.
90. Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H., & Quon, M. J. (2008). Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 294(1), E15-E26.
91. Rakocevic Stojanovic, V., Peric, S., Lavrnica, D., Popovic, S., Ille, T., Stevic, Z., & Apostolski, S. (2010). Leptin and the metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta neurologica scandinavica*, 121(2), 94-98.
92. Lovadi, E., Csereklyei, M., Merkli, H., Fülöp, K., Sebök, Á., Karcagi, V., & Pál, E. (2017). Elevated FGF 21 in myotonic dystrophy type 1 and mitochondrial diseases. *Muscle & nerve*, 55(4), 564-569.
93. Takada, H. (2018). Lipid metabolism in myotonic dystrophy. *Myotonic Dystrophy: Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic Development*, 161-170.
94. Dozio, E., Passeri, E., Cardani, R., Benedini, S., Aresta, C., Valaperta, R., & Corbetta, S. (2017). Circulating irisin is reduced in male patients with type 1 and type 2 myotonic dystrophies. *Frontiers in endocrinology*, 8, 320.
95. Pruna, L., Chatelin, J., Pascal-Vigneron, V., & Kaminsky, P. (2011). Regional body composition and functional impairment in patients with myotonic dystrophy. *Muscle & nerve*, 44(4), 503-508.
96. Shieh, K., Gilchrist, J. M., & Promrat, K. (2010). Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 41(2), 197-201.
97. Bhardwaj, R. R., & Duchini, A. (2010). Non-alcoholic steatohepatitis in myotonic dystrophy: DMPK gene mutation, insulin resistance and development of steatohepatitis. *Case Reports in Gastroenterology*, 4(1), 100-103.

98. Miele, L., Perna, A., Dajko, M., Zocco, M. A., De Magistris, A., Nicoletti, T. F., & Silvestri, G. (2021). Clinical characteristics of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) in subjects with myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Digestive and Liver Disease*, 53(11), 1451-1457.
99. Vazquez, J. A., Pinies, J. A., Martul, P., De los Rios, A., Gatzambide, S., & Busturia, M. A. (1990). Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *Journal of endocrinological investigation*, 13, 375-379.
100. Takeshima, K., Ariyasu, H., Ishibashi, T., Kawai, S., Uraki, S., Koh, J., & Akamizu, T. (2018). Myotonic dystrophy type 1 with diabetes mellitus, mixed hypogonadism and adrenal insufficiency. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports*, 2018.
101. Kaminsky, P., Poussel, M., Pruna, L., Deibener, J., Chenuel, B., & Brembilla-Perrot, B. (2011). Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Medicine*, 90(4), 262-268.
102. Alsaggaf, R., Wang, Y., Marini-Bettolo, C., Wood, L., Nikolenko, N., Lochmüller, H., & Gadalla, S. M. (2018). Benign and malignant tumors in the UK myotonic dystrophy patient registry. *Muscle & nerve*, 57(2), 316-320.
103. Emparanza, J. I., López de Munain, A., Greene, M. H., Matheu, A., Fernández-Torrón, R., & Gadalla, S. M. (2018). Cancer phenotype in myotonic dystrophy patients: results from a meta-analysis. *Muscle & nerve*, 58(4), 517-522.
104. Tohgi, H., Kawamorita, A., Utsugisawa, K., Yamagata, M., & Sano, M. (1994). Muscle histopathology in myotonic dystrophy in relation to age and muscular weakness. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 17(9), 1037-1043.
105. Day, J. W., Ricker, K., Jacobsen, J. F., Rasmussen, L. J., Dick, K. A., Kress, W., ... & Ranum, L. P. W. (2003). Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*, 60(4), 657-664.
106. Meola, G., & Cardani, R. (2015). Myotonic dystrophy type 2: an update on clinical aspects, genetic and pathomolecular mechanism. *Journal of neuromuscular diseases*, 2(s2), S59-S71.

107. Ashizawa, T., Gagnon, C., Groh, W. J., Gutmann, L., Johnson, N. E., Meola, G., ... & Winblad, S. (2018). Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurology: Clinical Practice*, 8(6), 507-520.
108. Schoser, B., Montagnese, F., Bassez, G., Fossati, B., Gamez, J., Heatwole, C., & Formaker, P. (2019). Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2. *Neurology: Clinical Practice*, 9(4), 343-353.
109. Johnson, N. E., Aldana, E. Z., Angeard, N., Ashizawa, T., Berggren, K. N., Marini-Bettolo, C., & Campbell, C. (2019). Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurology: Clinical Practice*, 9(5), 443-454.
110. Camarri, B., Eastwood, P. R., Cecins, N. M., Thompson, P. J., & Jenkins, S. (2006). Six minute walk distance in healthy subjects aged 55–75 years. *Respiratory medicine*, 100(4), 658-665.
111. Roussel, M. P., Fiset, M. M., Gauthier, L., Lavoie, C., McNicoll, É., Pouliot, L., & Duchesne, E. (2021). Assessment of muscular strength and functional capacity in the juvenile and adult myotonic dystrophy type 1 population: a 3-year follow-up study. *Journal of Neurology*, 268(11), 4221-4237.
112. Oxford Grice, K., Vogel, K. A., Le, V., Mitchell, A., Muniz, S., & Vollmer, M. A. (2003). Adult norms for a commercially available Nine Hole Peg Test for finger dexterity. *The American journal of occupational therapy*, 57(5), 570-573.
113. Cutellè, C., Rastelli, E., Gibellini, M., Greco, G., Frezza, E., Botta, A., & Massa, R. (2018). Validation of the Nine Hole Peg Test as a measure of dexterity in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders*, 28(11), 947-951.
114. Hermans, M. C., Faber, C. G., De Baets, M. H., de Die-Smulders, C. E., & Merkies, I. S. (2010). Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale (DM1-Activ). *Neuromuscular Disorders*, 20(5), 310-318.
115. Contardi, S., Pizza, F., Falzone, F., D'Alessandro, R., Avoni, P., Di Stasi, V., & Liguori, R. (2012). Development of a disability scale for myotonic dystrophy type 1. *Acta neurologica scandinavica*, 125(6), 431-438.
116. Ware Jr, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 473-483.

117. Jauvin, D., Chrétien, J., Pandey, S. K., Martineau, L., Revillod, L., Bassez, G., ... & Puymirat, J. (2017). Targeting DMPK with antisense oligonucleotide improves muscle strength in myotonic dystrophy type 1 mice. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 7, 465-474.
118. Wheeler, T. M., Leger, A. J., Pandey, S. K., MacLeod, A. R., Nakamori, M., Cheng, S. H., ... & Thornton, C. A. (2012). Targeting nuclear RNA for in vivo correction of myotonic dystrophy. *Nature*, 488(7409), 111-115.
119. Nakamori, M., Gourdon, G., & Thornton, C. A. (2011). Stabilization of expanded (CTG) \cdot (CAG) repeats by antisense oligonucleotides. *Molecular Therapy*, 19(12), 2222-2227.
120. Kanadia, R. N., Shin, J., Yuan, Y., Beattie, S. G., Wheeler, T. M., Thornton, C. A., & Swanson, M. S. (2006). Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly (CUG) model for myotonic dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(31), 11748-11753.
121. Bang, M. L., Centner, T., Fornoff, F., Geach, A. J., Gotthardt, M., McNabb, M., ... & Labeit, S. (2001). The complete gene sequence of titin, expression of an unusual \approx 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circulation research*, 89(11), 1065-1072.
122. Tskhovrebova, L., & Trinick, J. (2010). Roles of titin in the structure and elasticity of the sarcomere. *BioMed Research International*, 2010.
123. Linke, W. A. (2018). Titin gene and protein functions in passive and active muscle. *Annual review of physiology*, 80, 389-411.
124. Ware, J. S., & Cook, S. A. (2018). Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nature Reviews Cardiology*, 15(4), 241-252.
125. Misaka, T., Yoshihisa, A., & Takeishi, Y. (2019). Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: urinary titin as a novel marker. *Clinica Chimica Acta*, 495, 123-128.
126. Awano, H., Matsumoto, M., Nagai, M., Shirakawa, T., Maruyama, N., Iijima, K., & Matsuo, M. (2018). Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clinica Chimica Acta*, 476, 111-116.

127. Sato, T., Awano, H., Ishiguro, K., Shichiji, M., Murakami, T., Shirakawa, T., & Ishigaki, K. (2021). Urinary titin as a biomarker in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, 31(3), 194-197.
128. Yamada, S., Hashizume, A., Hijikata, Y., Ito, D., Kishimoto, Y., Iida, M., & Katsuno, M. (2021). Ratio of urinary N-terminal titin fragment to urinary creatinine is a novel biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 92(10), 1072-1079.
129. Yamaguchi, S., Suzuki, K., Inami, T., Kanda, K., Hanye, Z., & Okada, J. (2020). Changes in urinary titin N-terminal fragment concentration after concentric and eccentric exercise. *Journal of Sports Science & Medicine*, 19(1), 121.
130. Biller, J., Ionasescu, V., Zellweger, H., Adams Jr, H. P., & Schultz, D. T. (1987). Frequency of cerebral infarction in patients with inherited neuromuscular diseases. *Stroke*, 18(4), 805-807.
131. Wahbi, K., Sebag, F. A., Lellouche, N., Lazarus, A., Bécane, H. M., Bassez, G., ... & Duboc, D. (2016). Atrial flutter in myotonic dystrophy type 1: patient characteristics and clinical outcome. *Neuromuscular Disorders*, 26(3), 227-233.
132. Yoshida, K., Aburakawa, Y., Suzuki, Y., Kuroda, K., & Kimura, T. (2018). The frequency and risk factors for ischemic stroke in myotonic dystrophy type 1 patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(4), 914-918.
133. Santos, S. N. D., Alcantara, M. L. D., Freire, C. M. V., Cantisano, A. L., Teodoro, J. A. R., Porto, C. L. L., & Vieira, M. L. C. (2019). Vascular ultrasound statement from the department of cardiovascular imaging of the brazilian society of cardiology-2019. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 112, 809-849.

8. Publikációk jegyzéke

8.1. A doktori disszertáció alapjául szolgáló publikációk

1. Varga, D., & Pál, E. (2019). A dystrophia myotonica 1-es típusának sokszervi megjelenése. *Orvosi Hetilap*, 160(37), 1447-1454. (Besorolás: Q3, IF: 0,46)
2. Varga, D., Pecz, B., Sípos, A., Jedlicska, D., & Pál, E. (2022). Az ischaemiás stroke kockázati tényezői a dystrophia myotonica 1-es típusában. *Orvosi Hetilap*, 163(49), 1962-1966. (Besorolás: Q4, IF: 0,707)
3. Varga, D., Pecz, B., Fülöp, K., Sipos, A., Janszky, J. V., Hajdú, N., & Pál, E. (2023). Urinary titin in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve*. (DOI: 10.1002/mus.27917) (Besorolás: Q2, IF: 3,852)
4. Kupó, P., Földi, E., Debreceni, D., Pál, E., Faludi, R., Tényi, D., & Simor, T. (2021). Implantálható kardioverter-defibrillátor által sikeresen megszüntetett malignus kamrai ritmuszavar dystrophia myotonicában szenvedő betegben. *Orvosi Hetilap*, 162(46), 1856-1858. (Besorolás: Q4, IF: 0,56)

8.2. Egyéb publikációk

1. Makó, T.; Pintér, D.; Varga, D.; Pál, E.; Aschermann, Zs.; Molnár, G. A.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Kovács, N., Wittmann, I. (2021). Mennyire gyakori a Parkinson-kór 2-es típusú diabetes mellitus esetén? *Diabetologia Hungarica*, 29:Suppl.1 pp. 39-40., 2 p.

8.3. A doktori disszertáció témájához kapcsolódó előadások

1. Varga, D.; Pecz, B.; Pál, E. (2022) Ischaemiás stroke rizikófaktorainak vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában. Magyar Neurológiai Társaság 38. Kongresszusa, Budapest, 2022.06.16.-2022.06.18.

2. Varga, D.; Sípos, A.; Pál, E. (2022). Biomarkerek vizsgálata a dystrophia myotonica 1-es típusában. Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság XIX. Kongresszusa, Kecskemét, 2022.09.09.-2022.09.10.

8.4. A doktori disszertáció témájához kapcsolódó poszterek

1. Varga, D.; Perecz, B.; Sipos, A.; Fülöp, K.; Pál, E. (2022) Urinary Titin as a Biomarker of Myotonic Dystrophy Type 1. International Congress on Neuromuscular Diseases, Belgium, Brüsszel, 2022.07.05.-07.09.

8.5. Egyéb előadások

1. Varga, D.; Makó, T.; Ointér, D.; Pál, E.; Molnár, G.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Wittmann, I.; Kovács, N. (2021). Kóros metabolitok Parkinson-kórban. Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2021. évi online konferenciája, 2021.05.28.-2021.05.29.
2. Makó, T.; Varga, D.; Pál, E.; Aschermann, Zs.; Molnár, G.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Wittmann, I.; Kovács, N.; Pintér, D. (2021). Mennyire gyakori a Parkinson-kór 2-es típusú cukorbetegség esetén? Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2021. évi online konferenciája, 2021.05.28.-2021.05.29.
3. Makó, T.; Pintér, D.; Varga, D.; Pál, E.; Aschermann, Zs.; Molnár, G. A.; Fülöp, G.; Szalma, K.; Kovács, N., Wittmann, I. (2021). Mennyire gyakori a Parkinson-kór 2-es típusú diabetes mellitus esetén? A Magyar Diabetes Társaság XXIX. Kongresszusa, Pécs, 2021.09.02.-2021.09.05.

9. Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt hálámat és köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek és mentoromnak, **Dr. Pál Endrének**. Köszönöm, hogy tanácsaival mindig kész volt segíteni ezen tudományos munka létrejöttét, és mindemellett iránymutatásával hozzájárult szakmai fejlődésemhez is.

Szintén köszönetet mondok munkacsoportunk további tagjainak, **Dr. Sipos Andreának, Percz Brigittának, Fülöp Krisztinának és Hajdú Nándornak**, akiknek segítsége és munkája nélkül az ezen dolgozat alapjául szolgáló tudományos munka nem jöhetett volna létre.

Szeretném megragadni az alkalmat, hogy köszönetemet fejezzem ki **Prof. Dr. Janszky Józsefnek**, akinek támogatását és bizalmát élvezhettem mind a tudományos munka, mind klinikai szakmai tevékenységem terén.

Köszönöm továbbá a **PTE Neurológiai Klinika** minden munkatársának, akik valamilyen formában munkám sikeréhez hozzájárultak.

Őszinte hálával és köszönettel tartozom **szüleimnek**, akik lehetőséget teremtettek orvosi tanulmányaim elvégzésére, és az idáig vezető úton mindvégig támogattak.

Megkülönböztetett hálával gondolok **Katalin** nagyanyámra, aki életével példát adott a kitartó és alázatos munka értékére.

Szavakkal alig kifejezhető köszönetemet tolmácsolom feleségemnek, **Dalmának**, odaadásáért és támogatásáért, mellyel mindvégig kitartásra ösztönzött. Hálával gondolok kislányomra, **Lénára**, aki gyermeki rajongásával és szeretetével a legfárasztóbb napokat is szebbé tudja tenni.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetet mondok **pácienseinknek**, akik vizsgálataimban részt vettek. Közreműködésük nélkül munkám nem valósulhatott volna meg.

Pécs, 2023.06.26.

10. Függelék

1. Táblázat: A DM1 és DM2 legfőbb tulajdonságainak összehasonlítása

	DM1	DM2
Az érintett gén	DMPK	ZNF9
A mutáció típusa	repeat (CTG) expanszió	repeat (CCTG) expanszió
Patomechanizmus	az alternatív splicing zavara, kiterjedt RNS károsodás	
Anticipáció	Jellemző	Nem jellemző
Az ismétlődések száma és a klinikai kép súlyossága közötti kapcsolat	Szoros kapcsolat, pozitív korreláció	Nincs
Jellemző betegségkezdés	0-50 év (általában 20-40 év)	40 év <
Az előtérben lévő tünetek	Izomgyengeség és myotonia	Cataracta, endokrinológiai eltérések, anyagcsere zavarok (pl. 2-es típusú diabétesz mellitusz)
Az izomgyengeség eloszlása	disztális (kis kézizmok, plantar- és dorzálflexió)	Proximális (váll- és csípőöv)
Facies myopathica	Kifejezett	Enyhe / nincs
A nyakizmok gyengesége	Kifejezett	Kifejezett
Myotonia	Kifejezett	Változó mértékű
Lábszár hipertrófia	Nem jellemző	Markáns
Cataracta	Gyakori	Gyakori
Kardiális tünetek	Gyakori	Változó gyakorisággal
Légzészavar	Gyakori	Ritka

2. Táblázat: A hagyományos MRC skála pontozórendszere

A hagyományos MRC skála pontozása	
Pontszám	Klinikai megfelelője
5	Normális (rezisztencia ellenében is megtartott) izomerő.
4	Erő ellenében észlelhető kis fokú izomgyengeség.
3	Gravitáció ellenében képes mozgásra, de a végtagot megtartani hosszabb ideig nem tudja.
2	Kizárólag a gravitáció kikapcsolásakor képes mozgásra. Vízszintes síkban akkor képes mozgásra, ha a végtagot a gravitációval szemben megtartjuk. Önállóan a gravitáció ellenében nem képes mozogni.
1	Tapintható vagy látható izom-összehúzódás, ami nem képes az ízület megmozdítására még tehermentesített helyzetben sem.
0	Sem tapintható, sem látható mozgás nincs (plégia).

3. Táblázat: A hagyományos MRC skála 10 pontos skálára konvertálásának útmutatója

Klinikai vizsgálat eredménye	Hagyományos MRC skála	Módosított MRC skála
Megtartja a tesztpozíciót erőteljes nyomás ellenében	5	10
Megtartja a tesztpozíciót közepes-erőteljes nyomás ellenében	4+	9
Megtartja a tesztpozíciót közepes mértékű nyomás ellenében	4	8
Megtartja a tesztpozíciót kis-közepes mértékű nyomás ellenében	4-	7
Megtartja a tesztpozíciót csekély nyomás ellenében	3+	6
Megtartja a tesztpozíciót	3	5
Tesztpozícióból fokozatos elmozdulás (elernyedés)	3-	4
Tesztpozíció megtartására nem képes, mozgás csak a gravitáció kikapcsolásával, részleges/teljes mozgástartományban lehetséges	2	3
Kontrakció érzékelhető, de a testrész láthatóan nem mozdul el	1	2
Nincs érzékelhető izomösszehúzódás	0	1

4. Táblázat: A MIRS pontozórendszere

MIRS (Muscle Impairment Rating Scale)

Grade (fokozat) számszerűen	Leírás	Klinikai kép jellemzői
1	Nincs izomérintettség	Nincs izomérintettség.
2	Minimális tünetek	Myotonia, rágóizom gyengeség, arcizmok gyengesége, nyaki flexorok gyengesége, ptosis, nazális beszéd, <i>nincs disztális izomgyengeség, kivétel lehet az ujj flexorok gyengesége</i>
3	Disztális izomgyengeség	A disztális izmok érintettek, nincs proximális izomgyengeség, kivétel lehet a könyök extenzorok gyengesége
4	Enyhe-közepes proximális izomgyengeség	A proximális izmok gyengesége is megfigyelhető, de az MRC skála ezen izmok esetén 4 / 5 értéknél nem rosszabb.
5	Súlyos proximális izomgyengeség	A proximális izmok gyengesége megfigyelhető, az MRC skála értéke 3 / 5, vagy az alatti.

1. csatolmány: Az SF-36 kérdőív

SF-36 Kérdőív az Ön egészségi állapotáról

Név:

Dátum:

HOGYAN TÖLTSE KI A KÉRDŐÍVET? Ez a kérdőív azt vizsgálja, hogy mi az Ön véleménye a saját egészségi állapotáról. Segítségével nyomon követhetők, hogyan érzi magát és mennyire képes elvégezni megszokott tevékenységeit.

1. Hogyan jellemezné egészségét? (Csak egy számot jelöljön meg!)

- Kitűnő 1
- Nagyon jó 2
- Jó 3
- Tűrhető 4
- Rossz 5

2. Az egy évvel ezelőttihez képest milyenek tartja egészségi állapotát most? (Csak egy számot jelöljön meg!)

- Most sokkal jobb, mint egy évvel ezelőtt..... 1
- Most valamivel jobb, mint egy évvel ezelőtt 2
- Nagyjából olyan, mint egy évvel ezelőtt..... 3
- Most valamivel rosszabb, mint egy évvel ezelőtt 4
- Most sokkal rosszabb, mint egy évvel ezelőtt..... 5

3. A következő felsorolás olyan fizikai tevékenységeket tartalmaz, amelyek egy átlagos napon előfordulhatnak. Korlátozza-e egészségi állapota ezek elvégzésében most? Ha igen mennyire? (Minden sorban csak egy számot jelöljön meg!)

TEVÉKENYSÉG	Igen, nagyon korlátoz	Igen kicsit korlátoz	Nem, egyáltalán nem korlátoz
a) Megerőltető fizikai tevékenység, pl.: futás, nehéz tárgyak emelése, megterhelő sportok	1	2	3
b) Közepesen megterhelő tevékenység, pl.: porszívózás, kertészkedés, kirándulás	1	2	3
c) Bevásárló szatyor felemelése vagy cipelés	1	2	3
d) Több emeletnyi lépcsőn felmenni	1	2	3
e) Az első emeletre gyalog felmenni	1	2	3
f) Előrehajlás, lehajolás vagy letérdelés	1	2	3
g) 1 kilométernél hosszabb séta	1	2	3
h) Több száz méter séta	1	2	3
i) Száz méter séta	1	2	3
j) Önálló fürdés vagy öltözködés	1	2	3

4. Az elmúlt négy hét során testi egészsége miatt előfordultak-e az alábbiak, munkája vagy más rendszeres tevékenysége során? (Soranként csak egy számot jelöljön meg!)

	IGEN	NEM
a) Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött időt	1	2
b) Kevesebbet végzett, mint amennyit szeretett volna	1	2
c) Bizonyos típusú munkát vagy tevékenységet nem tudott elvégezni	1	2
d) Csak nehézségek árán tudta elvégezni munkáját vagy más tevékenységeit (például az külön erőfeszítésébe került)	1	2

5. Az elmúlt négy héten lelki gondok (például lehangoltság vagy idegeskedés) miatt előfordultak-e az alábbiak munkája vagy más rendszeres tevékenysége során? (Soranként csak egy számot jelöljön meg!)

	IGEN	NEM
a) Csökkentenie kellett a munkával vagy más elfoglaltsággal töltött időt	1	2
b) Kevesebbet végzett, mint amennyit szeretett volna	1	2
c) Nem olyan gondosan végezte munkáját vagy más tevékenységét, ahogyan szokta	1	2

6. Az elmúlt négy hét során mennyire zavarta testi egészsége vagy lelki gondjai szokásos kapcsolatát családjával, barátaival, szomszédaival azaz másokkal? (Csak egy számot jelöljön meg!)

- Egyáltalán nem 1
- Alig 2
- Közepesen 3
- Meglehetősen 4
- Nagyon is 5

7. Milyen erős testi fájdalmai voltak az elmúlt négy hét során? (Csak egy számot jelöljön meg!)

- Nem voltak 1
- Nagyon enyhe 2
- Enyhe 3
- Közepes 4
- Erős 5
- Nagyon erős 6

8. Az elmúlt négy hét során a fájdalom mennyire zavarta megszokott munkájában (beleértve a munkahelyi és a házimunkát)? (Csak egy számot jelöljön meg!)

- Semennyire 1
- Egy kicsit 2
- Közepesen 3
- Meglehetősen 4
- Nagyon 5

9. A következő kérdések arról érdeklődnek, hogy az elmúlt négy héten hogyan érezte magát. Minden kérdésnél kérjük, azt az egy választ jelölje meg, amely a legközelebb áll Önhöz. (Minden sorban csak egy számot jelöljön meg!)

	Mindvégig	Az idő legnagyobb részében	Meglehetősen sokat	Az idő kis részében	Az idő nagyon kis részében	Egyáltalán nem
a) Tele volt életkedvvel?	1	2	3	4	5	6
b) Nagyon ideges volt?	1	2	3	4	5	6
c) Annyira maga alatt volt, hogy semmi sem tudta felvidítani?	1	2	3	4	5	6
d) Nyugodtnak, békésnek érezte magát?	1	2	3	4	5	6
e) Tele van energiával	1	2	3	4	5	6
f) Szomorúnak és kedvetlennek érezte magát?	1	2	3	4	5	6
g) Kimerült volt?	1	2	3	4	5	6
h) Boldog embernek érezte magát?	1	2	3	4	5	6
i) Fáradt volt?	1	2	3	4	5	6

10. Az elmúlt négy hét során befolyásolta-e testi vagy lelki állapota személyes kapcsolatait (pl. barátok, rokonok meglátogatása, stb.)? (Csak egy számot jelöljön meg!)

- Mindvégig 1
- Az idő legnagyobb részében..... 2
- Az idő kis részében..... 3
- Az idő nagyon kis részében..... 4
- Egyáltalán nem 5

11. Mennyire IGAZAK a következő állítások az Ön esetében? (Soranként csak egy számot jelöljön meg !)

	Teljesen igaz	Többnyire igaz	Nem tudom	Inkább nem igaz	Egyáltalán nem igaz
a) Könnyebben betegszem meg, mint mások	1	2	3	4	5
b) Olyan egészséges vagyok, mint bárki más	1	2	3	4	5
c) Romlik az egészségem	1	2	3	4	5
d) Makkegészséges vagyok	1	2	3	4	5

Köszönjük, hogy kitöltötte a kérdőívet!

2. csatolmány: A DM1-aktív kérdőív

DM1-aktív skála

Teljes név:

Születési dátum:

Kitöltés dátuma:

Kérjük válaszát a megfelelő oszlopban X-el jelölje!

	Képes-e Ön egyedül, segítség nélkül végrehajtani a következő tevékenységeket?	Képtelen elvégezni.	Nehézséggel végzi el.	Könnyen, nehézség nélkül elvégzi.
1.	Megmosni az arcát?			
2.	Fogat mosni?			
3.	Zuhanyozni?			
4.	Vigyázásban állni?			
5.	Lecsavarni a fogkrémes tubus kupakját?			
6.	Elkészíteni az ételt?			
7.	Kigombolni az inget/blúzt?			
8.	Járás közben kikerülni az akadályokat?			
9.	Szabadidős tevékenységet végezni?			
10.	Az autóba ki/beszállni?			
11.	Egyenetlen talajon járni?			
12.	Lehajolni, hogy felvegyen valamit?			
13.	Lépcsőn lemenni egy emeletet?			
14.	Egy tárgyat a feje fölé emelni?			

15.	Munkahelyi / iskolai feladatokat elvégezni?			
16.	Fekvésből felkelni?			
17.	Kitakarítani?			
18.	Sportolni?			
19.	Kertészkedni?			
20.	Futni?			

Értékelése:

0 pont: Képtelen elvégezni.

1 pont: Nehézséggel végzi el.

2 pont: Könnyen, nehézség nélkül elvégzi.

Összesen elért pontszám: 40 /

3. csatolmány: DM1 Disability Scale

DM1 Disability Scale

A. NEUROPSZICHOLÓGIA

I. Memória érintettség

1. Nincs.
2. Kisfokú memóriazavar, nem okoz nehézséget a mindennapi életben.
3. Közepes fokú memóriazavar, alkalmanként tér és időbeli dezorientációval; nehézségek az összetettebb feladatok megoldásában; kisfokú korlátozottság a mindennapi tevékenységekben, időnként segítség szükséges.
4. Súlyos memóriazavar, gyakori tér és időbeli dezorientáció, összetett feladatok megoldására képtelen, a mindennapi tevékenység korlátozott, segítség szükséges.
5. Teljes amnézia, képtelen a mindennapi tevékenységek elvégzésére. A páciens folyamatos felügyeletet igényel.

II. Hangulat

1. Jó hangulat.
2. Időnkénti szomorúság, átmeneti büntudat (néhány nap, nem hetek), nem másodlagosan bizonyos események miatt.
3. Hosszantartó depresszió (legalább 3 hét)
4. Hosszantartó depresszió szomatizációval (álmatlanság, étvágytalanság, testsúly csökkenés, közömbösség)
5. Hosszantartó depresszió szomatizációval (álmatlanság, étvágytalanság, testsúly csökkenés, közömbösség) delírium, öngyilkossági gondolatok.

III. Motiváció és kezdeményezőkészség

1. Normál.
2. A szokásosnál kevésbé asszertív.
3. Kezdeményezőkészség elvesztése és közömbösség elektív (nem rutin) tevékenységekkel szemben.
4. Kezdeményezőkészség elvesztése és közömbösség a mindennapi tevékenységekkel szemben.
5. Elzárkózás, a motiváció teljes elvesztése.

IV. Orientáció az otthonán kívül

1. Normál.
2. Alkalmanként dezorientáció (életében egyszer, kétszer)
3. Alkalmanként dezorientáció (évente egy vagy több alkalommal)
4. Gyakori dezorientáció (havonta egyszer vagy többször)
5. Teljes dezorientáció.

B. MOTOROS TELJESÍTMÉNY

I. Nyelés

1. Normál.
2. Ritka félrenyelés (havonta egyszer vagy többször)
3. Alkalmanként nehézség a szilárd táplálék lenyelésében (hetente egyszer vagy többször), és néha folyadék esetében is.
4. Pépes táplálékot igényel.
5. Parenterális vagy enterális táplálás szükséges.

II. Beszéd

1. Normál.
2. Enyhe beszédzavar, de a beszéd érthető.
3. Mérsékelt beszédzavar, a megértés kissé nehezített.
4. Akadályozott beszéd, non-vokális kommunikációval.
5. Érthetetlen.

III. Arckifejezés

1. Normál.
2. Myopáthiás arc.
3. Az arcizmok enyhe fokú gyengesége.
4. Az arcizmok gyengesége, az ajkak vagy a szemhéj csukása nem kivitelezhető.

IV. Kézírás

1. Normál.
2. Lassú vagy hanyag írás, de minden szó olvasható.
3. Közepesen érintett, nem minden szó érintett.
4. Képes megfogni a tollat, de nem tud írni.
5. Nem képes megfogni a tollat.

V. Fáradékonyság

1. Normál.
2. Járás, támogatás vagy pihenés nélkül kb. 20-30 percig.
3. A páciens segítséget vagy közbeiktatott pihenést igényel a lépcsőzéshez.
4. A páciens segítséget vagy közbeiktatott pihenést igényel néhány perc járás után.
5. A páciens segítséget vagy közbeiktatott pihenést igényel, hogy otthonában közlekedjen.

VI. Izomerő

1. Normál.
2. Kisfokú izomgyengeség a felső vagy alsó végtagokban.
3. Kisfokú gyengeség a felső és alsó végtagokban.
4. Közepes fokú gyengeség a felső és alsó végtagokban.
5. Súlyos fokú gyengeség, vagy teljes bénulás.

VII. Izomgyengeség kialakulásának kezdete

1. 40 éves kor után.
2. 30-40 éves kor között.
3. 20-30 éves kor között.
4. 20 éves kor előtt.
5. Veleszületett.

VIII. Járás

1. Normál.
2. Kisfokban nehezített, miopátiás jellegű.
3. Állandó egyoldali segítséget igényel a járáshoz.
4. Állandó kétoldali segítséget igényel a járáshoz.
5. Segítséggel sem tud járni.

IX. Izomgörcsök

1. Nincs.
2. Néha, éjszakánként.
3. Gyakran, az izommunkát követően.
4. Gyakran, pihenéskor és napközben.

C. MYOTÓNIA

I. Myotónia (szubjektív tünet)

1. Nincs.
2. Enyhe, a páciens elhanyagolja a tünetet.
3. Enyhe, a páciens elpanaszolja a tünetet, még akkor is, ha ez nem akadályozza a mindennapi tevékenységekben.
4. Közepes, a finom műveletek elvégzése a páciensnél szellemi erőfeszítést kíván.
5. Közepes, bármilyen művelet elvégzése a páciensnél szellemi erőfeszítést kíván.
6. Súlyos. A mindennapi tevékenység akadályozott.

II. Myotónia (objektíven felmért)

1. Nincs.
2. Perkusszióval vagy izommunkával kiváltható, hidegben megjelenő myotonia.
3. Súlyos, minden mozdulat elindítása nehéz.

III. Myotónia kezdete

1. 40 éves kor után.
2. 30-40 éves kor között.
3. 20-30 éves kor között.
4. 20 éves kor előtt.
5. Veleszületett.

IV. Relaxációs idők funkcionális mérése

1. Tízszeri teljes tenyérnyitáshoz szükséges idő:
2. Tízszeri teljes szemnyitáshoz szükséges idő:
3. Tízszeri nyelvöltéshez szükséges idő:
4. Tízszeri székből felálláshoz szükséges idő:

D. NAPI TEVÉKENYSÉGEK

I. Tisztálkodás

1. Normál.
2. Kissé lassú, de önálló önellátás.
3. Időszakos segítség a zuhanyzásban és fürdésben, nagyon lassú tisztálkodás.
4. Segítőt igényel a mosakodáshoz, fogmosáshoz, fésülködésben, mosdó használathoz.

II. Étel felszeletelése, eszközök használata

1. Normál.
2. Kissé lassú és ügyetlen, de önálló.
3. A legtöbb ételt felszeleteli de néha segítségre szorul (pl. üveg nyitás).
4. Az étel felszeletelésében segítséget igényel, de lassan önállóan étkezik.
5. Etetésre szorul.

III. Fordulás az ágyban

1. Normál.
2. Kissé lassú és ügyetlen, de önálló.
3. Nehezen fordul meg vagy igazítja meg a takarót önállóan.
4. A mozgást egyedül megkezdi, de nem tudja kivitelezni.
5. Teljesen kiszolgáltatott.

IV. Felállás a székből

1. Normál.
2. Kissé lassú és ügyetlen, de önálló.
3. Segítség nélkül nem tud felállni.
4. Képtelen felállni.

Pontok összesítése: 82 /

4. csatolmány: A doktori értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények

A dystrophia myotonica 1-es típusának sokszervi megjelenése

Varga Dávid dr.¹ ■ Pál Endre dr.^{1,2}

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neuropathológiai Tanszék, Pathológiai Intézet, Pécs

A dystrophia myotonica az egyik leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegség. Két típusa ismert, az 1-es típusban distalis izomtűnetek és myotonia alakul ki, a 2-es típust enyhébb izomtűnetek és proximális dominancia jellemzi. A szerzői néven Steinert-betegségként ismert kórkép a vázizomrendszeren túl elsősorban a szív ingerületképző és -vezető rendszerét, a belső elválasztású mirigyek működését, a szénhidrát- és zsírsanyagcserét, a szemlencsét, valamint az ivarmirigyek funkcióját érinti. Az izmok károsodásának tünettana mellett megjelenő egyéb szervi kórállapotok a betegek életminőségét és túlélését jelentősen befolyásolják. Ezért tartjuk szükségesnek, hogy e szempontok figyelembevételével végezzük izombetegeink neurológiai gondozását. Közleményünkben igyekszünk kiemelni e multiszisztémás jellegű betegség klinikai megjelenésének főbb pontjait, valamint a diagnosztikai lehetőségek eszköztárát. Következtetéseink támpontot adhatnak a fenti kórképpel diagnosztizált betegek gondozását végző orvosok számára, az egyénre szabott követés megvalósításához. *Orv Hetil.* 2019; 160(37): 1447–1454.

Kulcsszavak: cataracta, dystrophia myotonica, inzulinrezisztencia

Multiorgan manifestations in myotonic dystrophy type 1

Myotonic dystrophy is one of the most common, autosomal dominantly inherited adult-onset muscle disorders. Two types of the disease are known: type 1 is characterized by distal weakness and myotonia, but type 2 is associated with proximal weakness and milder clinical course. It is also called as Steinert Disease, which affects the heart conduction system, the internal secretory glands, the ocular lens as well as carbohydrate-, fat metabolism and gonadal functions. These systemic symptoms have high impact on the quality of life and might impact on patients' survival. Here we would like to emphasize these clinical conditions and the diagnostic possibilities. We hope our recommendations can help neurologists and general practitioners to achieve an optimal and individual care for patients suffering from this muscle disease.

Keywords: cataract, myotonic dystrophy, insulin resistance

Varga D, Pál E. [Multiorgan manifestations in myotonic dystrophy type 1]. *Orv Hetil.* 2019; 160(37): 1447–1454.

(Beérkezett: 2019. április 15.; elfogadva: 2019. május 5.)

Rövidítések

6 MWT = (six-minute walk test) 6 perces járásteszt; 10 mWT = (10-m walk test) 10 méteres járásteszt; ACTH = (adrenocorticotrophic hormone) adrenokortikotrop hormon; BMI = (body mass index) testtömegindex; CCTG = citozin-citozintimin-guanin; CIC1 = (muscle-specific chloride ion channel) a kloridion-csatorna részeként funkcionáló fehérje; CTG = citozin-timin-guanin; DMI = a dystrophia myotonica 1-es típusa; DMPK = dystrophia myotonica proteinkináz; EKG = elektrokardiográfia; EMG = elektromiográfia; FEV1 = (forced expiration volume in one second) kényszerített kilégzési mennyi-

ség egy másodperc alatt; FGF21 = (fibroblast growth factor 21) fibroblastnövekedési faktor-21; FRC = (functional residual capacity) funkcionális maradványkapacitás; FVC = (forced vital capacity) kényszerített vitálkapacitás; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; HOMA-IR = (homeostatis model assessment – estimated insulin resistance) a homeosztázismodell alapján becsült inzulinrezisztencia; HPA = (hypothalamic-pituitary-adrenal) hypothalamus-hypophysis-mellékvese; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IR = inzulinreceptor; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; MIRS = (muscular

impairment rating scale) izomkárosodás besorolása; MRC = (Medical Research Council) Orvosi Kutatási Tanács; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzés; mRNS = (messenger RNA) hírvívő RNS; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NHPT = (nine-hole peg test) kilenclyukú pálca teszt; NIV = (non-invasive ventilation) nem invazív lélegeztetés; OSAS = (obstructive sleep apnea) obstruktív alvási apnoe; PROMM = proximalis myotonic myopathia; RNS = ribonukleinsav; RV = (residual volume) maradék térfogat; SDB = (sleep-disordered breathing) alvásfüggő légzészavar; STIR = (short-time inversion recovery) rövid inverziós helyreállítás; TLC = (total lung capacity) teljes tüdőkapacitás; VC = (vital capacity) vitálkapacitás; ZNF9 = (zinc finger protein 9) cinkujjféherje-9

A dystrophia myotonica genetikai háttere

A dystrophia myotonica (DM) az egyik leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegség. Gyakorisága 0,5–18,1/100 000, ez nálunk kb. 10/100 000 gyakoriságot jelent [1]. Az 1-es típusának hátterében a 19. kromoszómán elhelyezkedő *DMPK*- (dystrophia myotonica protein kinase) gén 3' végén megjelenő CTG trinukleotid expanziója áll, azaz a gén szekvenciasorában CTG-ismétlődések jelennek meg, melyek száma nagy variációt mutat az egyes páciensekben. Az ún. 2-es típusú DM esetében a 3. kromoszóma *ZNF9*- (zinc finger protein 9) génjében megjelenő CCTG tetranukleotid ismétlődése azonosítható.

Mindkét esetben fehérjét nem kódoló – azaz transzkriptálódó, de nem translálódó – régióban elhelyezkedő mutációról van szó, amely így arra enged következtetni, hogy elsősorban transzkripció zavar, és nem közvetlen fehérjekárosodás felelős a betegségért. Természetesen a fehérjekárosodás megkerülhetetlen, másodlagos következménye a folyamatnak [2].

Jól ismert, hogy a génben megjelenő CTG-ismétlődések száma felelős a klinikai kép súlyosságáért. *Rakočević-Stojanović és mtsai* leírták az anticipáció jelenségét DM1-ben szenvedő betegek esetében, ami azt jelenti, hogy minden következő generációban fiatalabb korban és súlyosabb tünetekkel jelentkezik a betegség, mint az elődök esetén [3].

Patomechanizmus

Az említett mutáció a gén aminosavat nem kódoló részében helyezkedik el, így elsősorban a transzkripció során okoz problémát, azaz olyan struktúrájú messenger RNS (mRNS-) molekula keletkezik, amely aztán nem képes a megfelelő posztranszkripció modifikáción, ún. splicing mechanizmuson keresztül érett RNS-sé válni. Ennek első számú következménye, hogy az érintett RNS-molekula nukleocitoplazmatikus transzportja elmarad, így nem történik transláció a citoplazmában, ezért a fehérjeszintézis is zavart szenved. A kóros szerkezetű *DMPK*-mRNS a magban RNS-kötő fehérjékhez kötődik (például MBNL1), ezáltal számos más, külön-

böző szervek esetében strukturális és funkcionális szerepet betöltő fehérjét kódoló mRNS érését is befolyásolja. Ezek közé tartozik például a troponin T (*TNNT2*, *TNNT3*), a kloridcsatorna génjei (például *CIC1* [muscle-specific chloride ion channel]) és az inzulinreceptor (IR)-mRNS, ilyen formán magyarázatot szolgáltatva a betegség sokszervi érintettségére és a klinikai tünetek széles spektrumára [4]. *Holt és mtsai* 2007-ben immunhisztokémiai technikák alkalmazásával kimutatták az MBNL1 fehérje és a kóros mRNS-ek intranukleáris akkumulációját DM1-betegeknél [5].

Klinikai kép

A dystrophia myotonica klasszifikációja nem egyértelmű, időről időre jelennek meg újabb, egymástól jelentősen eltérő osztályozási rendszerek, melyek különböző molekuláris és klinikai szempontokat vesznek figyelembe. Célszerű azonban a kórképet – az egyszerűbb megközelítés és átláthatóság érdekében, elsősorban genetikai alapon – két nagy csoportra osztani, úgymint 1-es (DM1) és 2-es (DM2) típusú dystrophia myotonica, a korábban részletezett mutációknak megfelelően.

A 2-es típus általában későbbi életkorban kezdődik, az izomérzékenység enyhébb, és proximalis hangsúlyú, ez háttérbe szorul a többi, szisztémás tünet, azon belül is főként a szénhidrát-anyagcsere, valamint endokrinológiai eltérésekhez képest. Ebből fakad, hogy sok esetben nem merül fel az izombetegség lehetősége a beteg differenciáldiagnosztikája során.

Az 1-es típus jellemzője, hogy a klinikai képet az izomtünetek uralják, elsősorban a progrediáló izomgyengeség és a myotonia. A betegség életkori megjelenésének, súlyosságának, a progresszió sebességének függvényében további három alcsoportot különböztethetünk meg, így kongenitális, típusos felnőttkori és aszimptomatikus dystrophia myotonicáról beszélhetünk.

A kongenitális forma már a születéskor súlyos generalizált izomhipotóniával, izomgyengeséggel, szopási nehezítettséggel társul. Típusos fenotípusbeli eltérés az ún. halszáj, azaz a felső ajkak fordított V alakú megjelenése. Már korán megjelenik a légzési elégtelenség és a gépi ventiláció igénye, ugyanakkor a felnőttkori forma egyik vezető tüneteként említhető myotonia általában nincs jelen [6].

A felnőttkori forma két fő jellegzetessége a distalis izomgyengeség, valamint a myotonia. Ez utóbbi az izmoknak a kontrakciót követően megjelenő relaxációs zavarát (csökkent képességét) jelenti, ami így a mindennapi életben az egyik legnagyobb problémát okozza a betegségben szenvedő pácienseknek. Eddigi ismereteink alapján a tünet hátterében egy, a kloridion-csatorna részeként funkcionáló fehérje, a *CIC1* mRNS-ének károsodása állhat [7]. Az izmok mellett számottevő belszervi eltérés is kialakulhat, amelyek az életminőséget és a túlélést is jelentősen csökkentik. Ezek közül elsősorban a szív ingerképző és ingervezető rendszerének zavarai, a

szürke hályog, a szénhidrát- és lipidanyagcsere kisiklása, a belső elválasztású mirigyek funkciójának károsodása emelendő ki.

Az aszimptomatikus forma klinikai képe a felnőttkortól lényegében nem tér el, a tünetek azonban jóval enyhébb formában, későbbi életkorban jelentkeznek, sok esetben nem kerülnek diagnózisra. Fontossága abban van, hogy az anticipáció jelenségének ismeretében számíthatunk arra, hogy aszimptomatikus DM1-ben szenvedő személyek leszármazottjainál már súlyosabb klinikai kép várható.

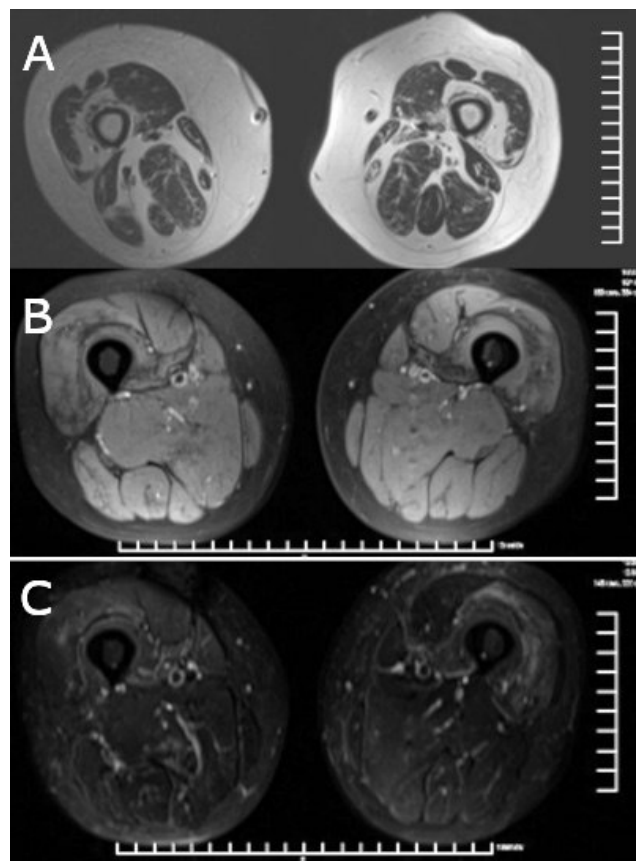
Izomérintettség és hisztopatológia

A felnőttkori DM1 vezető tünete az izomgyengeség és a myotonia. Az izomgyengeség és -atrophia distalis hangsúlyú, a szorítóerő csökkenésében, valamint a lábfej emelésének nehezítettségében jelenik meg, mely utóbbit a klinikumban gyakorta „esőlábnak” nevezzük; következménye a „szteppelő járás”. Emellett az arcizmzat sorvadása jellegzetes képet kölcsönöz a betegnek, melyet facies myopathicának nevezünk. Ennek jegyei az előemelkedő ajkak, csökkent buccalis izomzat, beesett arc és ptosis, melyhez jellegzetes frontalis kopaszodás társul.

A myotonia gyakorta az első tünet, amellyel a beteg orvoshoz fordul. Az érintett izmok (elsősorban a kéz izmai) relaxációs képességének csökkenése miatt a beteg a behajlított ujjakat nem képes kinyújtani, az öklöbe szorított kezet kinyitni. Nem minden beteg esetén látunk kifejezett spontán myotoniát, különösen a betegség kezdeti szakaszán, de a percussió myotonia már ilyenkor is gyakorta látható. Az alsó végtagi izomzat myotoniájának következménye, hogy a betegek – sokszor gyermekkorától – képtelenek futni, bár izomerejük megtartott.

A betegség tartam növekedésével az izmok átalakulásában a kezdeti zsíros degeneráció helyét egyre inkább az atrophia veszi át, szembetűnővé válik a végtagok elvékonyodása, az arcizmok mennyiségének csökkenése, a járás- és rágásnehezítettség, a fizikai aktivitás jelentős csökkenése. A folyamat MRI-vizsgálatokkal is követhető: T1-felvételeken elsősorban az atrophia, míg FatSaturated-képeken a zsíros degeneráció szembetűnő; az aktív degeneráció és ödéma a STIR-felvételeken látható. A jelenséget mellékelt ábránkon, klinikánk gondozásában lévő DM-betegek végtagfelvételeivel szemléljük (1. ábra).

A diagnosztika egy fontos eleme az izmokból nyert minták patológiai módszerekkel történő feldolgozása. A DM1-re jellemző karakterisztikus szövettani kép gyakran önmagában is elegendő lehet a diagnózis felállításához, de az eredményt genetikai vizsgálattal verifikálni kell. A hisztológiai leletre jellemző, hogy nagy variabilitást mutat az izomrostok átmérője, mely néhány mikrométeres átmérőtől a 100 mikrométerig változhat (a normális érték felnőtt nőknél 30–70 μm , férfiaknál 40–80 μm). Az atrophias rostok kerek, szórványosan helyezkednek el. A patológia másik jellemző vonása, hogy a



1. ábra

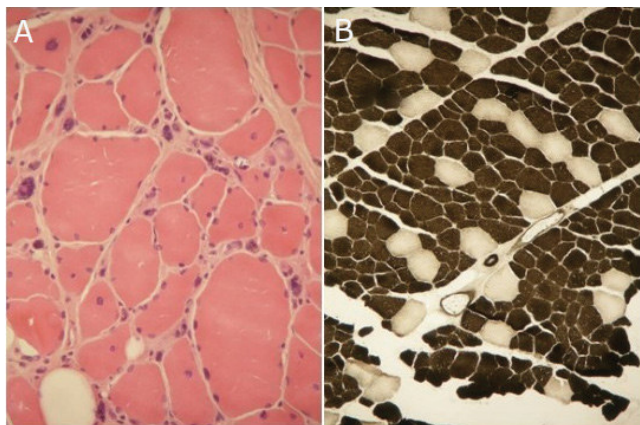
DM1-betegek comb-MRI-felvételei

Az alsó végtagon, a comb közepső harmadában készült axialis MRI-felvételek. (A) T1-súlyozott felvételen dominál a musculus quadriceps femoris részleges, félhold alakú zsíros degenerációja, emellett a térdhajlító izmok atrophiaja és foltos degenerációja is megfigyelhető a hátsó kompartmentben. (B) FatSaturated-felvétel, az érintett területek sötétben ábrázolódnak. (C) STIR-felvétel az aktív degeneráció/ödéma megjelenítésére alkalmas, a m. quadricepsben látszik foltos jelfokozódás

MRI = mágnesesrezonancia-képkalkotás; STIR = rövid inverziós helyreállítás

magok nagy számban centralizáltak. Ez az arány az egészséges izomban 3% alatti, míg DM-ben akár 50–80%-os értékkel is találkozhatunk, sőt a hypertrophiás rostokban több belső mag is előfordulhat. A szövettani képet a regenerálódó, bazofil festődésű rostok, a hasadt rostok, valamint a fibrosis és a zsírdepozíció együttes jelenléte teszik változatosá. Ugyancsak jellemző a korábban már említett intranukleáris depozíciók jelenléte. DM1 esetében az izomrostok atrophiaja kapcsán elsősorban az I-es típusú rostok érintettsége dominál (2. ábra).

A leírt jellemző izompatológia segíthet a diagnosztikában, a mindennapi gyakorlatban azonban nem szükséges izombiopszia készítése, mivel típusos tünetek esetén genetikai vizsgálat bizonyíthatja a betegség fennállását. A DM1 genetikai vizsgálata Magyarországon is elérhető, a DM2-vizsgálat csak külföldi genetikai laborokban lehetséges.



2. ábra

Izompatológia DM1 betegségben

DM1-beteg izombiopsziás mintája (m. tibialis anterior). (A) Jól látható az izomrostok változó mérete, nagyszámú belső mag jelenléte. Egyes rostok olyan mértékben atrophiasak, hogy csak piknotikus magcsoport látszik szarkoplazma nélkül (bazofil képlet, HE). (B) Az ATP-áz készítményen megfigyelhető az I-es rostok sötét dominanciája, valamint hogy az atrophia elsősorban az I-es rostokat érinti (ATP-áz enzimhisztokémia, pH 4,6)

ATP = adenozin-trifoszfát; DM1 = a dystrophia myotonica 1-es típusa; HE = hematoxilín-eozin; m. = musculus

A klinikai gyakorlatban objektív tesztek használata szükséges a betegek izomstatusának követésére. A rutin-szerűen használt 6 fokozatú izomerőskála (Medical Research Council [MRC] Scale for Muscle Strength, 0 és 5 között) csak szisztematikus alkalmazás esetén lehet alkalmas. Erre a célra kifejlesztettek egy betegség-specifikus súlyosságú skálát: Muscular Impairment Rating Scale (MIRS). Ez egy 5 fokozatú skála, amely az izomerő-csökkenés súlyosságát jelzi az alábbiak szerint: (1) nincsenek izomtünetek, (2) minimális ptosis, és axialis tünetek, myotonia, (3) distalis gyengeség, (4) enyhe proximális gyengeség, (5) súlyos proximális gyengeség jelei [8]. A dinamometria pontosabb mérést tesz lehetővé, de szintén tartalmaz szubjektív elemeket. Objektív funkcionális teszt a felső végtagokra a 9 lyukú pálca teszt (NHPT, nine-hole peg test), az alsó végtagokra a 10 méteres járásteszt (10 mWT), a 6 perces járásteszt (6 MWT); az első kettőnél a teszt időtartamának megnyúlása, a harmadiknál a megtett távolság csökkenése jelzi a motoros funkciók romlását. A myotonia mérésére 10 tenyérnyitás idejének mérése használható. A járásteszt eredményét természetesen a cardialis és pulmonalis állapot is befolyásolja [9].

Központi idegrendszeri elváltozások

Több tanulmányban is vizsgálták a DM-betegek agyi elváltozásait, így például *Bielen és mtsai*, akik másokhoz hasonlóan nem specifikus periventricularis és subcorticalis fehérállományi laesiókat írtak le [10].

Cataracta mint a DM leggyakoribb szemészeti szövődmenye

A cataracta időskorban gyakori betegség, melynek hátterében a lencse transzparenciájának csökkenése áll. Általános megfigyelés, hogy a DM1-betegek esetében már fiatal korban és nemritkán bilaterális formában jelenik meg a szürke hályog. Ennek szemészeti monitorozása és mielőbbi korrekciója javíthatja a betegek életminőségét.

Alvásfüggő légzészavar

Alvászavarok gyakran fordulnak elő szinte valamennyi neuromuscularis betegség esetén, ezért jelentős szerepet játszanak a betegek életminőségének romlásában. A leggyakoribb alvászavarok DM1-ben: alvásfüggő légzészavar (SDB), hypersomnia és nyugtalanláb-szindróma [11]. Alvásvizsgálatok alapján az obstruktív alvási apnoe (OSAS) előfordulása 69% volt DM1- és 42% DM2-betegek között; az összes beteg 28%-ánál volt szükség nem invazív lélegeztetés (NIV) bevezetésére [12]. Mivel az OSAS számos másodlagos következménnyel járhat (például magas vérnyomás, fejfájás, stroke, kognitív hanyatlás), hangsúlyozzák az alvászvizsgálatok időszakos elkészítését DM-betegeknél.

Pulmonalis funkciózavar

Az izomerővesztés nem csak a végtagokat érinti: a betegség egyik meghatározó és termináló tényezője a légzőizomzat érintettségének kapcsán kialakuló krónikus, progresszív jellegű légzési elégtelenség. Elsősorban restriktív jellegű tüdőbetegség képében mutatkozik, az annak megfelelő légzésfunkciós paraméterek progresszív csökkenésével, úgymint VC (vital capacity), TLC (total lung capacity), RV (residual volume), FRC (functional residual capacity). Ezen statikus paraméterek változását arányosan követi a dinamikus paraméterek csökkenése (FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiration volume in one second), így összességében a Tiffeneau-index (FEV1/VC%) normális marad, ami segít elkülöníteni az obstruktív légzési zavaroktól [13]. A fent említett respiratorikus eltérések általánosságban előfordulhatnak szinte valamennyi izombetegség esetében. DM1 esetén is felmerült azonban a kérdés, hogy a légzési elégtelenség kifejlődésének kezdete, sebessége milyen faktorokkal áll összefüggésben. Természetesen az életkor előrehaladtával és így a betegség tartam növekedésével a tünetek súlyossága fokozódik. Több tanulmány igazolta, hogy a trinukleotid expanzió mérete meghatározó szereppel bír a betegségkezdet meghatározásában, emellett egyes arányosság fedezhető fel az izomerővesztés súlyossága, valamint a pulmonalis funkciók romlása tekintetében is. Egy 215 DM-beteget involváló tanulmányban arra a következtetésre jutottak, hogy a VC-érték csökkenése szignifikáns kapcsolatban áll az (I.) életkorral, a (II.) magasabb BMI-vel, valamint a (III.) CTG-ismétlődések

számával is [14]. Ezen túlmenően azt is megállapították, hogy az időben megkezdett NIV csökkenti a mortalitást a DM-betegek csoportjában. Megfelelő, a NIV indikációjára vonatkozó kritériumokkal rendelkező DM-betegek esetén, abban a csoportban, amelyikben a NIV bevezetése legalább egy évet késett, szignifikánsan nagyobb volt a halálozás, mint az egy éven belül megkezdett NIV esetén [14, 15].

A fenti eredmények jól tükrözik a DM1-betegek követésében a respiratorikus rendszer állapotára vonatkozó, rendszeresen megismételt légzésfunkciós vizsgálatok szerepét, különös tekintettel a statikus légzési paraméterek változásaira. Az adatok arra is rávilágítanak, hogy a légzési paraméterek változásában is multifaktoriális folyamattal van dolgunk, így figyelembe kell venni a beteg életkorát, a genetikai teszt eredményét és a BMI-értéket, személyre szabott beteggondozást kell végeznünk, ideértve az életmódi tanácsadást (például súlycsökkenés), a gyógytorna- és izomerősítő kezeléseket, szükség esetén pedig a NIV időben történő bevezetését szakember segítségével.

Ingerületvezetési zavarok a DM1-es típusban

A kardiológiai manifesztáció a DM1 egyik leggyakoribb belszervi tünete. Már az 1990-es évek végén, *Mathieu és mtsai* egy tanulmányban 367, DM1-es típusban szenvedő beteg 10 éves követése alapján közölték, hogy 7,3-szer nagyobb mortalitás mutatkozott az egészséges személyek csoportjához képest, és ezen halálozás hátterében elsősorban szív- és respiratorikus rendszeri eredet állt. A betegek egy részénél (2–30%) hirtelen szívhalál alakult ki, mely mögött a feltételezések szerint ventricularis eredetű ritmuszavar (ventricularis tachyarrhythmia, fibrilláció), illetve elektromechanikus disszociáció állt [16]. *Petri és mtsai* 1828 DM1-beteget involváló metaanalízis alapján arra jutottak, hogy e betegség cardialis manifesztációjában a vezető eltérés az atrioventricularis blokk, amely a betegek 28,2%-ában volt jelen [17].

A fentiek értelmében elsősorban ingerületvezető rendszeri zavarokra számítunk ezeknél a betegeknél, így olyan módszert kell választanunk a betegkövetés kapcsán, amely ezek ellenőrzésére, időben történő felismerésére alkalmas lehet. Költséghatékonyság és noninvaszivitás szempontjából kézenfekvő megoldásnak tűnne az elektrokardiográfia (EKG), ennek azonban sem specifikitása, sem szenzitivitása nem tűnik elégségesnek. Nem elhanyagolható az sem, hogy a szív ingerületvezetési zavarai vezető okként szerepelhetnek a hirtelen szívhalál kialakulásában, így e zavarokat időben jelző vizsgálat ennek prevenciójában is hatékony lehetne. *William J. Grob kutatócsoportja* a kardiológiai eltérések – különös tekintettel a hirtelen szívhalálra – EKG-prediktibilitását vizsgálta. 406 DM1-beteg esetén a vizsgálatok kezdetekor 96 esetben már észleltek EKG-eltérést. 5,7 éves követés

után a leggyakoribb EKG-abnormalitásoknak a pitvari tachyarrhythmia mutakoztak [18].

A szív elektromos rendszerének károsodása a legtöbb esetben a szívizomzat sérülésének (ischaemia, infékción utáni hegesedés), valamint a szívizom strukturális átalakulásának (zsírdepozíció, fibrosis) következtében alakul ki, ezek az elváltozások ugyanis a myocardium ingerületvezető képességét jelentősen megváltoztatják, így az ingerképzés tekintetében autonóm területek alakulhatnak ki, öngerjesztő körök – ún. triggermechanizmus – jöhetnek létre. Ezen eltérések is társulhatnak dystrophia myotonicához, azonban jóval kisebb gyakorisággal, mint az ingerületvezetési zavarok – ezek megítélésére a szív-MRI alkalmas [19].

Az ingerületvezetési zavarok tehát egyértelműen záslóvivőnek tűnnek a DM szívérintettsége tekintetében, az elváltozások sokfélesége azonban egyelőre megnehezíti egy olyan esetleges szűrőprogram kialakítását, amely megfelelő szenzitivitás és specifikitás mellett a kardiológiai eltérések időben történő felismerését lehetővé tenné, a hirtelen szívhalál előfordulásának – és így a DM halálozási arányának – csökkentése érdekében. Több tanulmány is van folyamatban a szív ingerületvezetésének intervencionális vizsgálatára, a ritmuszavarok tartós monitorozására, a szívüregek, a myocardium funkcionalitásának képalkotó (ultrahang- vagy MRI-) vizsgálatára és prediktív biomarkerek azonosítására.

Anyagcsere-változások – előtérben az inzulinrezisztencia

A kórképhez társuló anyagcsere-eltérések közül elsősorban az inzulinrezisztenciát, valamint a lipidanyagcsere zavarait kell említenünk.

Az inzulinrezisztencia hátterében – ahogy arra korábban is utalást tettünk – elsősorban az IR-fehérjéj kódoló mRNS splicing mechanizmusának zavara állhat. Következmenye az inzulinra adott celluláris válaszkészség csökkenése, az inzulinrezisztencia és a következményes IGT (impaired glucose tolerance) kialakulása. Ez – kezdetben legalábbis – egyszerre emelkedett széruminzulin- és -glükózzszintekkel jár, így ennek a két értéknek az emelkedése már jelezheti az inzulinrezisztencia fennállását. A klinikai gyakorlatban a HOMA-IR (homeostatis model assessment – estimated insulin resistance) alkalmas az inzulinrezisztencia megállapítására. Megalkotása *Matthews és mtsai* nevéhez kötődik [20]. Kiszámítása: $HOMA-IR = (\text{éhomai vércukor [mM/l]} \times \text{éhomai inzulin [pmol/l]}) / 156$ [21, 22]. Ezek rutin laboratóriumi módszerekkel meghatározhatók, így a fenti képlet a klinikai praktikumban könnyen használható a betegkövetés során. Egy tanulmány keretében 34, dystrophia myotonicával diagnosztizált beteg esetén meghatározott HOMA-IR-értéket vetettek össze 34 egészséges személyével. Az eredmények szignifikánsan nagyobb értékeket mutattak az izombetegcsoportban (a HOMA-IR átlagértéke $4,23 \pm 2,43$ volt), mint az egészséges csoportban,

ahol az átlagérték a normáltartományban (<4,0) helyezkedett el [22]. Munkacsoportunk is hasonló eredményre jutott: betegeink 36%-ában találtunk emelkedett HOMA-IR-értéket [23].

Valószínű, hogy az inzulinrezisztencia kialakulásának megértése és alapos feltérképezése még hosszú kísérletek sorát igényli; egyfajta rendszerbetegséggé tekinthetünk rá, amelyben számos, eddig csak részben ismert funkcióval rendelkező molekula károsodásának következménye vezet funkciókárosodáshoz. Számos vizsgálat történt, amelynek során a szénhidrát-anyagcsere szabályozásában részt vevő molekulák szerepét igyekeztek felderíteni (például FGF21, irizin), esetleges biomarkerszerepüket megbecsülni az egyes izombetegségekhez társuló belgyógyászati kórállapotok kialakulásának időben történő észlelése céljából [24, 25]. Az FGF21 és az irizin a szénhidrát-anyagcsere mellett a zsírsavak anyagcseréjének is résztvevői. DM-ben jellemző eltérés a hypertriglyceridaemia, az alacsony HDL- és magas LDL-koleszterin-szint, valamint a visceralis zsírakkumuláció [24, 26]. Kiemelnénk a HDL- és LDL-értékek atherogén eltolódását: ezek jól ismert az alapját képezik a coronariák szűkületének, elzáródásának és így az ischaemiás szívbetegség kialakulásának, melynek egyik következménye lehet a szívizom hegesedése, s ez alapot teremthet a reentry mechanizmus talaján megjelenő szívritmuszavaroknak.

Egyes DM-betegek esetében zsírmáj (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) alakul ki, ennek mechanizmusát vizsgálják.

A belső elválasztású mirigyek diszfunkciói DM-betegekben

Ritkábban kerülnek említésre a betegséghez társuló, a belső elválasztású mirigyek funkcionális zavarából fakadó kórállapotok, pedig a betegek fenotípusbeli kórjeleinek kialakításában (például korai frontális kopaszodás), valamint az életminőség romlásában is szerepet játszanak. Ezek közül elsősorban a mellékvesekéreg, a herék, valamint a pajzsmirigy (hypothyreosis) funkcionális eltérései alakulnak ki. A mellékvesekéreg-atrophia hypoadreniás állapotot okoz, melynek következménye lehet a már többször említett frontális jellegű korai kopaszodás, valamint a testösszetétel megváltozása, nevezetesen a zsírdepozitumok – elsősorban a visceralis zsír – mennyiségének növekedése, párhuzamosan az izomtömeg csökkenésével. A hypogonadismus hátterében lévő testicularis elváltozások relatíve széles skálán mozognak, az interstitium és a tubularis rendszer morfológiai eltérései egyaránt azonosíthatók [27].

Takeshima munkacsoportja egy 2018-as esettanulmányban a DM-re jellemző jól ismert klinikai eltérések mellett a HPA- (hypothalamic-pituitary-adrenal) tengely működésének zavarát írta le, amely elsősorban az ACTH (adrenokortikotrop hormon) és a kortizol diurnális ritmusának abnormalitásában, a kortizolstimuláció során

jelentkező ACTH-szekréció-növekedésben, valamint az ACTH adását követően észlelt hiposzzenzitív adrenalis cortex válaszbán nyilvánult meg. A tesztoszteronhiányra utaló eltérés volt a visceralis zsír felhalmozódása, melyet abdominalis CT-felvétellel igazoltak [28].

Összességében azt mondhatjuk, hogy az endokrinológiai eltérések önmagukban és kombináltan is előfordulhatnak, bonyolult eltéréseket képezhetnek a DM-betegek esetében.

Egy a fenti szervi manifesztációk előfordulási gyakoriságát vizsgáló 2011-es, több mint 100 DM1-betegen végzett tanulmány alapján obesitas 25%-ban, hypertriglyceridaemia 47,6%-ban, diabetes mellitus 17%-ban fordult elő. Jelentős látásromlást okozó cataracta 43,4%-ban volt kimutatható. Restriktív tüdőbetegség 34%-ban fordult elő, míg cardialis vezetési zavar 30%-ban volt jelen. Valamennyi kórkép korrelációt mutatott a MIRS-értékkel, valamint kimutatták, hogy a cataracta és a kondukciós zavar jelenléte esetén gyakoribb volt a tüdőérintettség is [29].

Daganatok előfordulása DM1-ben

A fentieknél még ritkábban esik szó a betegek daganatos kockázatáról; ebben a kérdésben az a legfontosabb, hogy melyek azok a daganattípusok, amelyek szűrésére fokozott előfordulásuk miatt hangsúlyt kellene helyezni. Több, a közelmúltban készült tanulmány – különböző összetételű DM-beteg-populációkat vizsgálva – többféle benignus és malignus tumor nagyobb gyakoriságát írta le. 261 DM-beteg (231 DM1, 10 DM2, 20 ismeretlen típusú DM) esetében vizsgálták a tumorok előfordulását az Egyesült Királyságban. Ebben a közleményben az első helyen a bőr carcinomatosus elváltozásait, a második helyen a tüdőrákot jelölték meg a gyakoriság tekintetében [30]. Egy 2018-as metaanalízis során arra jutottak, hogy a DM-betegek esetében egyértelműen magasabb rizikóval kell számolnunk a pajzsmirigy, az endometrium, a colorectum és a testis malignus tumorai, valamint a cutan melanoma esetén [31].

Tekintve, hogy a DM genetikailag meghatározott betegség, további vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy feltárjuk, milyen kapcsolat állhat fenn a betegség és a társuló tumoros elváltozások között, illetve melyek azok a rizikófaktorkok, melyek felismerése és kizárása esetleg hátráltatni képes a tumorok kifejlődését.

A dystrophia myotonica 2-es típusának főbb klinikai vonásai

Munkánkban a gyakoribb előfordulás és a súlyosabb neurológiai kép miatt a DM1 klinikai aspektusaira helyezük a hangsúlyt, röviden mégis igyekszünk ismertetni a DM2 legfontosabb vonásait is. A genetikai háttér, ahogy az előzőekben említésre került, eltér a DM1-ben ismert változásoktól: DM2-ben a *ZNF9*-génben megjelenő

CCTG tetranukleotid expanziója okozza a tüneteket. További különbség a genetika tekintetében, hogy a DM2 esetében nem tapasztalható anticipáció, valamint nincs korreláció az ismétlődések száma és a klinikai kép súlyosága között [32].

A patomechanizmus hasonló: a DM2 esetében is RNS splicing zavar áll fenn, intranukleáris RNS-fehérje-aggregátumok figyelhetők meg.

A klinikai kép néhány sarkalatos eltérése a következő. Érdekes megfigyelés, hogy a DM2 esetében kongenitális forma nem létezik [33], a kórkép későbbi életkorban és lárváltan kezdődik. A nagyfokú izomtömegvesztés és izomerő-csökkenés, valamint a gyors progresszió nem jellemző, sokkal inkább enyhe fokú izomgyengeség alakul ki, melynek eloszlása is eltérő: a DM1-ben jellegzetes distalis megjelenéssel ellentétben itt elsősorban proximálisan, a végtagövek területén jelenik meg izomgyengeség és -atrophia (korábbi elnevezése ennek megfelelően: PROMM = proximal myotonic myopathy), legalábbis a betegség kezdeti szakaszában. Az extramuscularis eltérések mindkét formában előfordulhatnak, gyakorlatilag hasonlóan nagy variabilitással a DM2 esetén, mint ahogy azt a DM1-nél láthattuk, melynek oka a hasonló patomechanizmus, a splicing zavara mind a két betegségűpusban [34].

Hazánkban a DM2-betegek diagnosztikája nem megoldott, ugyanis hazai laboratóriumban nem végeznek célzott genetikai vizsgálatot, csak a klinikai kép és az elektrofiziológia (EMG) alapján merül fel a betegség fennállása. Ebből kifolyólag a DM2 gyakorisága pontosan nem ismert, a jelenleg feltételezettnél jóval nagyobb lehet. A diagnózis felállítását nehezíti sok esetben az a tény is, hogy az izomgyengeség és izomvesztés enyhe mértéke és lassú progressziója, valamint a myotonia hiánya miatt nem kerülnek a betegek neuromuscularis szakrendelésre. Az 1-es és 2-es típus összehasonlítását szemlélteti az 1. táblázat.

Megbeszélés

A dystrophia myotonica genetikai eredete ma már jól ismert, a betegséggel kapcsolatos ismereteink azonban a patomechanizmus, illetve a klinikum szempontjából nagy kihívást jelentő társbetegségek tekintetében még meglehetősen hiányosak. Számos társbetegség jelenhet meg az akár több évtizedes betegkövetés kapcsán. Írásunkban megpróbáltuk kiemelni a leggyakrabban előforduló kórállapotokat, mint a szív ingerképző és ingerületvezető rendszerének zavarait, az endokrinológiai kórállapotokat, az anyagcsere zavarait, valamint a szemészeti és onkológiai eltéréseket. Véleményünk szerint ezek ismerete támpontot adhat a megfelelő, személyre szabott betegkövetés megvalósítására, a betegek rizikófaktorainak felmérésétől a megfelelő preventív és terápiás eszközök kiválasztásáig.

A fentiek alapján, nemzetközi ajánlásokat is figyelembe véve, a neurológiai betegkövetés mellett, rendszer-

1. táblázat | A dystrophia myotonica (DM) 1-es és 2-es típusának összehasonlítása

	DM1	DM2
Az érintett gén	<i>DMPK</i>	<i>ZNF9</i>
A mutáció típusa	A CTG trinukleotid expanziója	A CCTG tetranukleotid expanziója
Patomechanizmus	Splicing zavar, multisztémás tünettan	
Anticipáció	Igen	Nem
Az ismétlődések száma és a klinikai kép súlyossága közötti kapcsolat	Egyenes arányosság	Nincs
Betegségkezdés	0–50 év (általában 20–40 év)	40 év <
Az előtérben lévő tünetek	Izomgyengeség és myotonia	Cataracta, endokrinológiai eltérések (például diabetes)
Az izomgyengeség eloszlása	Distalis (kis kézizmok, plantar- és dorsalflexio)	Proximalis (váll- és csípőöv)
• Facies myopathica	Kifejezett	Enyhe
• A nyakizmok gyengesége	Kifejezett	Kifejezett
• Myotonia	Kifejezett	Változó
• Lábszár-hypertrophia	Nincs	Markáns
• Cataracta	Gyakori	Gyakori
• Cardialis tünetek	Gyakori	Változó
• Légzésvizsgálat	Gyakori	Ritka

CTG = citozin-timin-guanin; DM = dystrophia myotonica

sen, évente javasolt a betegek kardiológiai, endokrinológiai és szemészeti szűrővizsgálata; mérlegelendő alvászvizsgálat készítése, valamint szükséges a rendszeres onkológiai szűrés, gyanú esetén a tumorkutatás.

Nemcsak a DM, de csaknem az összes izombetegség esetén világszerte aktív kutatómunka folyik génterápiás eljárások kifejlesztésére, ami reményt adhat a közeljövőben elérhető terápiás lehetőségekre. Ugyanakkor egyértelműen látható, hogy a beteg életminőségének és túlélésének meghatározásában az izomérntettség túl számos – annál sok esetben súlyosabb problémát okozó – belszervi eltérésre kell odafigyelnünk, így jelenleg ezek időben történő felismerése, a lehetséges preventív lépések megtétele, valamint a kialakult kórállapotok kezelése jelenti a fő kihívást a dystrophia myotonica-ban szenvedő betegek gondozását végző neurológus és a betegellátásért felelős alapellátó orvos számára.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. D.: Az irodalmi adatok áttekintése, rendszerezése, a szöveg szerkesztése. P. E.: Az

irodalmi adatok áttekintése, rendszerezése, a szöveg és az ábrák szerkesztése. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A munkát a Pécsi Tudományegyetem kutatási alapja (PTE AOK-KA 2018-10) támogatta.

Irodalom

- [1] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 259–268.
- [2] Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18.
- [3] Rakočević-Stojanović V, Savić D, Pavlović S, et al. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 236–237.
- [4] Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 195–204.
- [5] Holt I, Mittal S, Furling D, et al. Defective mRNA in myotonic dystrophy accumulates at the periphery of nuclear splicing speckles. *Genes Cells* 2007; 12: 1035–1048.
- [6] Prendergast P, Magalhaes S, Campbell C. Congenital myotonic dystrophy in a national registry. *Paediatr Child Health* 2010; 15: 514–518.
- [7] Charlet-B N, Savkur RS, Singh G, et al. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to mis-regulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002; 10: 45–53.
- [8] Mathieu J, Boivin H, Meunier D, et al. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001; 56: 336–340.
- [9] Gagnon C, Heatwole C, Hébert LJ, et al. Report of the third outcome measures in myotonic dystrophy type 1 (OMMYD-3) international workshop Paris, France, June 8, 2015. *J Neuromuscul Dis*. 2018; 5: 523–537.
- [10] Bielen J, Schepers S, Termote B, et al. Imaging in myotonic dystrophy type 1 – case reports. *J Belg Soc Radiol*. 2016; 100: 81.
- [11] Romigi A, Franco V, Placidi F, et al. Comparative sleep disturbances in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18: 102.
- [12] Bianchi ML, Losurdo A, Di Blasi C. Prevalence and clinical correlates of sleep disordered breathing in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Sleep Breath*. 2014; 18: 579–589.
- [13] Respiratory function tests. In: Székely M. (ed.) *Basics of pathophysiology. [Légzésfunkciós vizsgálat. In: Székely M. (szerk.) Kórélettani alapok.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2013; pp. 417–423. [Hungarian]*
- [14] Boussaïd G, Wahbi K, Laforet P, et al. Genotype and other determinants of respiratory function in myotonic dystrophy type 1. *Neuromusc Disord*. 2018; 28: 222–228.
- [15] Boussaïd G, Prigent H, Laforet P, et al. Effect and impact of mechanical ventilation in myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort study. *Thorax* 2018; 73: 1075–1078.
- [16] Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658.
- [17] Petri H, Vissing J, Witting N, et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol*. 2012; 160: 82–88.
- [18] Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2688–2697.
- [19] Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, et al. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88: 665–670.
- [20] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetology* 1985; 28: 412–419.
- [21] Muniyappa R, Lee S, Chen H, et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance *in vivo*: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294: E15–E26.
- [22] Rakočević-Stojanović V, Perić S, Lavrnjić D, et al. Leptin and the metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand*. 2010; 121: 94–98.
- [23] Lovadi E, Csereklyei M, Merkli H, et al. Elevated FGF 21 in myotonic dystrophy type 1 and mitochondrial diseases. *Muscle Nerve* 2017; 55: 564–569.
- [24] Takada, H. Lipid metabolism in myotonic dystrophy. In: Takahashi MP, Matsumura T. (eds.) *Myotonic dystrophy*. Springer, Singapore, 2018; pp. 161–170.
- [25] Dozio E, Passeri E, Cardani R, et al. Circulating irisin is reduced in male patients with type 1 and type 2 myotonic dystrophies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 320.
- [26] Pruna L, Chatelin J, Pascal-Vigneron V, et al. Regional body composition and functional impairment in patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44: 503–508.
- [27] Vazquez JA, Pinies JA, Martul P, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy. *J Endocrinol Invest*. 1990; 13: 375–379.
- [28] Takeshima K, Ariyasu H, Ishibashi T, et al. Myotonic dystrophy type 1 with diabetes mellitus, mixed hypogonadism and adrenal insufficiency. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018; pii 17-0143. Doi: 10.1530/EDM-17-0143.
- [29] Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, et al. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 262–268.
- [30] Alsaggaf R, Wang Y, Marini-Bettolo C, et al. Benign and malignant tumors in the UK myotonic dystrophy patient registry. *Muscle Nerve* 2018; 57: 316–320.
- [31] Empananza JI, López de Munain A, Greene MH, et al. Cancer phenotype in myotonic dystrophy patients: results from a meta-analysis. *Muscle Nerve* 2018; 58: 517–522.
- [32] Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophy type 2: an update on clinical aspects, genetic and pathomolecular mechanism. *J Neuromuscul Dis*. 2015; 2: S59–S71.
- [33] Day JW, Ricker K, Jakobsen JF, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003; 60: 657–664.
- [34] Ranum LP, Day JW. Myotonic dystrophy: clinical and molecular parallels between myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Curr Neurol Neurosci*. 2002; 2: 465–470.

Pál Endre dr.,
Pécs, Rét u. 2., 7623
e-mail: pal.endre@pte.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)

Az ischaemiás stroke kockázati tényezői a dystrophia myotonica 1-es típusában

Varga Dávid dr.¹ ■ Pecz Brigitta¹ ■ Sípos Andrea dr.¹
Jedlicska Dalma dr.³ ■ Pál Endre dr.^{1, 2}

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológia Tanszék, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Alapellátási Intézet, Családorvostani Tanszék, Pécs

Bevezetés: A dystrophia myotonica a leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegségek csoportjába tartozik. Mindkét klinikai altípusának jellemzője a 'splicing' mechanizmus zavara okán kialakult, kiterjedt mRNS- és következményes fehérje-funkciózavar. Mindez multiszisztémás betegség megjelenését idézi elő, az izomérintettségén túl szürke hályog, szívritmuszavar, csökkent légzési kapacitás, szénhidrát- és zsírsanyagcsere-zavar, endokrinológiai eltérések és kognitív deficit kialakulásával. Több tanulmány említi a dystrophia myotonica 1-es típusában megfigyelhető nagyobb stroke-kockázatot.

Célkitűzés: Vizsgálatunkban a Klinikánk gondozásában álló, a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő 31 beteg részletes vizsgálatát végeztük el az ischaemiás stroke kockázati tényezőinek feltérképezése céljából.

Módszer: A betegek kórtörténetének részletes áttekintését a Klinikánk laboratóriumában végzett vizsgálatok, valamint arteria (a.) carotis ultrahangvizsgálat követte.

Eredmények: Betegeinknél atherogen dyslipidaemia, normális a. carotis intima és media vastagság volt azonosítható, ugyanakkor nagy arányban igazolódott supraventricularis szívritmuszavar.

Megbeszélés: A nemzetközi irodalmi adatokkal egybehangzóan ezen vizsgálat is támogathatja azt a feltevést, mely szerint a dystrophia myotonica 1-es típusában észlelhető nagyobb ischaemiás stroke rizikó háttérében a leginkább releváns kockázati tényező a supraventricularis ritmuszavar (pitvarfibrilláció és 'flutter') lehet.

Következtetés: A dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegpopuláció hosszmetzeti követése során kiemelt figyelmet kell fordítanunk a kardiológiai gondozásra is.

Orv Hetil. 2022; 163(49): 1962–1966.

Kulcsszavak: dystrophia myotonica, stroke, ritmuszavar

Risk factors for ischaemic stroke in myotonic dystrophy type 1

Introduction: Myotonic dystrophy is one of the most common autosomal dominant inherited muscular diseases. In both subtypes, not only the musculoskeletal system but other organs are also affected as a result of mis-splicing of several messenger RNAs leading to the production of dysfunctional proteins. Cataract, reduced pulmonary capacity, rhythm disorders, glucose intolerance, dyslipidaemia, endocrinopathies and cognitive impairment are also obtained in patients with myotonic dystrophy.

Objective: We aimed to assess the risk factors of ischaemic stroke in our patients.

Method: After a detailed review of the patients' medical history, laboratory and clinical tests and a carotid ultrasound examination were performed.

Results: We found atherogenic dyslipidaemia, high risk of cardiogenic embolism, and normal carotid artery intimal media thickness.

Discussion: Our result can suggest the role of atrial fibrillation and other supraventricular rhythm disorders as important risk factors for ischemic stroke in patients with myotonic dystrophy.

Conclusion: During the longitudinal follow-up of the patient population suffering from dystrophia myotonica type 1, special attention must also be paid to cardiology care.

Keywords: myotonic dystrophy, stroke, arrhythmia

Varga D, Pecz B, Sípos A, Jedlicska D, Pál E. [Risk factors for ischaemic stroke in myotonic dystrophy type 1]. Orv Hetil. 2022; 163(49): 1962–1966.

(Beérkezett: 2022. július 12.; elfogadva: 2022. szeptember 14.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CCTG = citozin-citozin-timin-guanin; CHA₂DS₂ és CHA₂DS₂-Vasc = a pitvarfibrilláló betegek stroke-rizikójának megítélésére szolgáló rendszerek; CIC1 = (muscle-specific chloride ion channel) izomspecifikus kloridion-csatorna; CTG = citozin-timin-guanin; CUGBP1 = (CUG-binding protein 1) CUG-kötő fehérje-1; DMPK = dystrophia myotonica proteinkináz; EKG = elektrokardiográfia; HbA_{1c} = hemoglobín-A_{1c}; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; LDL = (low-density lipoprotein) kis sűrűségű lipoprotein; MBNL1, MBNL2 = muscleblind like splicing regulator 1 and 2; MR = mágneses rezonancia; mRNS = (messenger RNA) hírvivő RNS; RNS = ribonukleinsav; SD = standard deviáció; TNT = troponin T; ZNF9 = (zinc-finger protein 9) cinkujjfehérje-9

A dystrophia myotonica, más néven Steinert-betegség a leggyakoribb felnőttkori, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegségek csoportjába tartozik. Prevalenciája 0,5–18,1/100 000 világszerte, Magyarországon ez kb. 10/100 000 gyakoriságot jelent [1]. Klinikailag két altípusa ismert, úgymint az 1-es és a 2-es típus. Az 1-es típus genetikai hátterét a 19. kromoszómán elhelyezkedő *DMPK*- (dystrophia myotonica proteinkináz) gén 3' végén megjelenő CTG trinukleotid expansziója képezi, míg a 2-es típusban a 3. kromoszóma *ZNF9*- (zinc finger protein 9) génjében megjelenő CCTG tetranukleotid ismétlődése azonosítható. Mindkét esetben fehérjét nem kódoló régióban elhelyezkedő mutációról van szó. A patomechanizmus tekintetében elsősorban a 'splicing' mechanizmus zavara áll [2]. Ismert, hogy a génben megjelenő kóros CTG-repeatok száma felelős a klinikai kép súlyosságáért. A klinikai kép generációról generációra súlyosbodhat, az instabil mutációk okán. Ennek következtében a kórkép a soron következő generációkban fiatalabb életkorban és súlyosabb tünetek formájában jelentkezhet [3].

A 'splicing' zavara következtében a keletkezett kóros szerkezetű mRNS-molekula nukleocitoplazmatikus transzportja elmarad, a magban reked, ahol számos, egyéb mRNS-ek érésében is fontos szerepet játszó, ún. RNS-kötő fehérje (MBNL1, MBNL2, CUGBP1) kötődik hozzá [4]. Ezen aggregátumok intranukleáris fókuszokat alkotnak [5]. Az RNS-kötő fehérjék egyéb mRNS-molekulákat (például TNT2, TNT3, CIC1, inzulinreceptor stb.) kapcsolnak az aggregátumhoz, így ezen mRNS-molekulák sem jutnak ki a transzláció helyére, a citoplazmába, vagy érésük (splicing) zavart szenved, aminek következménye diszfunkcionális fehérjemolekulák termelődése és ennek megfelelő sejtszintű változások kialakulása.

Az 1-es típus vezető tünete az izomérzékenység, mely elsősorban a distális túlsúlyú paresis, atrophia, a mimikai és egyéb arcizmok érintettségét tükröző facies myopathica, valamint a betegség egyik leggyakoribb tünete, az izmok relaxációs nehezítettsége következtében kialakuló myotonia formájában nyilvánul meg [6]. A tünetek álta-

lánban felnőttkorban, a 3–4. évtizedben jelennek meg. A már születéskor megjelenő formát – dystrophia myotonica congenita – súlyos hypotonia, táplálási nehezítettség, valamint korai súlyos fokú légzési elégtelenség jellemzi.

A kórkép ún. extramuscularis tünetei igen széles palettát hoznak létre. A számos fehérjét érintő patomechanizmus miatt multisztémás betegségről beszélhetünk. Az extramuscularis manifesztációk közül a leggyakrabban a szürke hályog, az inzulinrezisztencia és csökkent glükóztolerancia, a légzőrendszer kapacitásának csökkenése, a szív ingerületvezetési zavara, főként supraventricularis vezetési zavarok, a dyslipidaemia, valamint a mentális képességek elmaradása érhető tetten, míg ritkábban hypogonadizmussal, illetve egyes tumorok megjelenésével számolhatunk [7].

A kardiológiai manifesztáció a dystrophia myotonica 1-es típusának egyik leggyakoribb belszervi tünete. Egy, az 1990-es években végzett klinikai vizsgálatban már kimutatták, hogy 7,3-szer nagyobb mortalitás mutatkozott az egészséges személyek csoportjához képest a dystrophia myotonica betegcsoportban. Arra is kitértek, hogy ezen mortalitási adat hátterében a légzési elégtelenség mellett a szíveredetű halálozás állt [8]. *Petri és mtsai* 1828, a dystrophia myotonica 1-es típusával diagnosztizált beteget involváló metaanalízist végeztek, melynek során az egyik leggyakoribb eltérésnek az atrioventricularis blokkot találták [9]. Egy másik vizsgálatban 5,7 éves követés után a leggyakoribb EKG-abnormalitásoknak a pitvari tachyarrhythmia mutakoztak [10]. Egy 2021-ben megjelent, Klinikánk gondozott betegnek esetét feldolgozó tanulmány szintén a kialakuló malignus ritmuszavarok jelentőségét támasztja alá [11].

A szénhidrát-anyagcsere mellett a zsírsavak anyagcserejének károsodása szintén általánosan megfigyelhető eltérés a dystrophia myotonica esetében. Típusosan hypertriglyceridaemia, alacsony HDL- és magas LDL-koleszterinszint, valamint visceralis zsírrakumuláció van jelen [12, 13]. Az egyes irodalmi adatok szerint gyakrabban előforduló nem alkoholos steatohepatitis kialakulásában az inzulinrezisztenciának, illetve a 2-es típusú diabetes mellitusnak fontos szerepe lehet [14, 15].

Biller és mtsai 1987-ben közölt publikációjukban mutatták be eredményeiket, miután az Egyesült Királyságban 131, neuromuscularis betegség diagnózisával gondozott (52 Duchenne-izomdystrophia, 61 dystrophia myotonica, 14 Becker-izomdystrophia, 4 Friedreich-ataxia) beteg esetében vizsgálták az agyi infarktus kialakulásának kockázatát. 3 beteg esetében pitvarfibrillációt azonosítottak, 2 betegnél pedig definitív agyi infarktust írtak le (1 dystrophia myotonica, 1 Friedreich-ataxia). Mindkét, stroke-ot szenvedett beteg esetében supraventricularis ritmuszavar volt kimutatható [16]. A *Wahbi és mtsai* által közölt eredmények alapján pitvari 'flutter' 8,5% eséllyel fordult elő a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegekben, míg az ischaemiás stroke előfordulása ugyanezen populációban 3,3%-ra tehető [17].

Egy másik, *Yoshida és mtsai* által 2018-ban közzétett vizsgálatban 108, a dystrophia myotonica 1-es típusával élő betegből 72 páciens esetén koponya-MR-vizsgálatot végeztek, mely 4 esetben igazolt ischaemiás laesiót. 1 esetben lacunaris infarktus, 1 esetben cardiogen embolisatio, 2 esetben pedig ismeretlen etiológia állt a háttérben. Eredményeik azt igazolták, hogy 3 beteg esetében már a rutin-elektrokardiográfia, további két esetben pedig a 24 órás Holter-EKG-vizsgálat igazolt supraventricularis ritmuszavart, pitvarfibrillációt, illetve pitvari 'flutter'. 70 beteg esetén a CHA₂DS₂ és CHA₂DS₂-Vasc score kiszámítása során azt találták, hogy a CHA₂DS₂ esetén 13 páciens 1, 10 beteg 2, míg 1 beteg 3 pontot, míg a CHA₂DS₂-Vasc esetén 36 beteg 1, 11 páciens 2, 8 beteg 3 és 1 beteg 4 pontot kapott. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az elszenvedett ischaemiás stroke háttérben a supraventricularis ritmuszavar számottevő rizikófaktor lehet a dystrophia myotonica betegpopulációban [18].

Betegek és módszer

Vizsgálatunk során a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának gondozásában álló, genetikai teszttel verifikált dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott betegek körében végeztük el az ischaemiás stroke ismert rizikófaktorainak vizsgálatát. 31 beteg (10 férfi, 21 nő) vizsgálatára került sor. A vizsgálat kivitelezését a regionális etikai bizottság engedélyezte, a betegek a szóbeli és írásbeli felvilágosítást követően a vizsgálat kivitelezéséhez írásbeli beleegyezésüket adták.

A betegek körében részletes anamnéziszfelvételt végeztünk, alkoholfogyasztási, illetve dohányzási szokásokat, valamint kórtörténetüket tekintve a magasvérnyomásbetegség és a cukorbetegség meglétét illetően. Valamennyi betegnél meghatároztuk a testsúlyt és a testmagasságot, és ezek alapján kiszámítottuk a testtömegindexet (BMI). Transthoracalis EKG-vizsgálatot is végeztünk. A kardiológiai kivizsgálás keretében szívultrahang-vizsgálatra szintén sor került, ennek részletes elemzése nem képezi részét a jelenlegi közleménynek.

A fentieket követően éhomi laborvizsgálatok során a zsírsanyagcsere vonatkozásában az összkoleszterin, az

LDL-, a HDL-koleszterin, illetve a triglicerid, míg a szénhidrát-anyagcsere felmérésére az éhomi vércukorszint mellett a HbA_{1c}, valamint az inzulin plazmakoncentráció értékét is meghatároztuk. A laboratóriumi vizsgálatok eredményének értékelése során referenciaként a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének referenciaértékeit használtuk (1. táblázat).

Az érrendszer állapotának felmérésére arteria (a.) carotis duplex ultrahangvizsgálatot végeztünk. Ennek során B-módban, mindkét oldali a. carotis communis esetén, hosszszetszeti képen, az ér dorsalis falán, a bifurkációtól proximálisan 1 cm távolságra végeztük el az intima-media vastagság mérését, majd az értékek átlagolásával számítottuk ki az átlagos intima-media vastagságot. Referenciaként a *Santos és mtsai* által 2019-ben publikált, nagyszámú betegpopuláción végzett mérések eredményeit használtuk, melyek értelmében kóros intimavastagságról 1 mm intima-media vastagság, illetve a feletti érték esetén beszélhetünk [19].

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokhoz az IBM SPSS v. 28. programot használtuk (IBM Corp., Armonk, NY, USA). A statisztikai elemzés során a vizsgált beteg- és az egészséges kontrollcsoport esetében is leíró statisztikai analízist, valamint Pearson-féle korrelációs tesztet végeztünk.

Eredmények

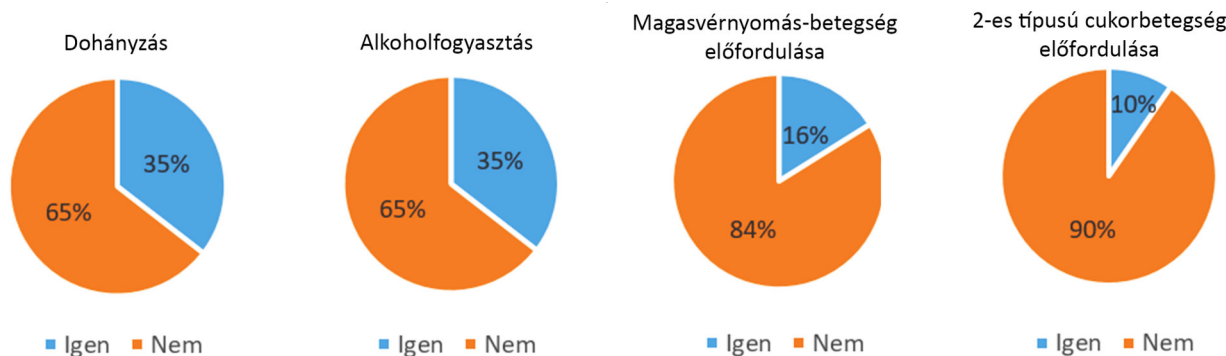
A betegpopulációt 31 beteg képezte, átlagéletkoruk 43,71 év ($\pm 14,04$ SD) volt. A vizsgálatban 10 férfi (32,3%) és 21 nő (67,7%) vett részt. A betegek esetében a BMI 25,9 ($\pm 5,3$ SD) átlagértéket adott, ami az átlagosan elfogadott 24,9-es BMI-érték feletti tartományba sorolható, betegeink 45,2%-a esett a 'túlsúlyos' kategóriába. A hasi bõrredõ átlagértéke 21,54 \pm 10,41 mm volt. A betegpopulációt 13 éves átlagos betegségtartam jellemzi.

A 31 betegből 11 beteg dohányzik, míg 20 páciens nem dohányzó, 11 beteg fogyaszt rendszerességgel kis

1. táblázat | A laboratóriumi vizsgálat során referenciaként használt normáltartományok és a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedõ betegek értékei

Vizsgált paraméter	Normáltartomány	A betegek adatai			Mértékegység
		Átlagérték	Minimumérték	Maximumérték	
Koleszterin	<5,2	5,69 \pm 1,12	3,60	8,30	mmol/l
LDL-koleszterin	<3,4	3,60 \pm 0,94	2,02	5,42	mmol/l
HDL-koleszterin	1,15<	1,32 \pm 0,34	0,68	2,18	mmol/l
Triglicerid	<1,7	2,59 \pm 1,34	0,91	6,18	mmol/l
Éhomi glükóz	3,9–6,0	5,49 \pm 1,44	3,78	11,60	mmol/l
Hemoglobin-A _{1c}	4,0–6,0	5,93 \pm 0,97	4,77	8,95	%

HDL = nagy sűrűségű lipoprotein; LDL = kis sűrűségű lipoprotein



1. ábra | A cardiovascularis kockázati tényezők előfordulása a dystrophia myotonica 1-es típusában szenvedő betegekben

mennyiségű alkoholt, 20 páciens az alkoholfogyasztást negálta. 4 esetben (12,9%) volt ismert a beteg kórtörténetében 2-es típusú diabetes mellitus, mind a 4 esetben ennek kezelése *per oralis* antidiabetikummal történt. 1-es típusú, inzulindependens diabetes mellitus 1 beteg kórtörténetében sem volt fellelhető. Magasvérnyomás-betegség miatt 5 páciens részestül *per oralis* antihipertenzív kezelésben (1. ábra).

A transthoracalis EKG-vizsgálat során 5 beteg esetében (16,1%) igazolódott szívritmuszavar, 3 esetben pitvarfibrilláció (9,7%), 1 esetben (3,2%) pitvari 'flutter', valamint szintén 1 páciens kapcsán (3,2%) gyakori supraventricularis extrasystolék mutatkoztak az EKG-regisztrátumon.

A laboratóriumi vizsgálatok során (átlag \pm szórás) az összkoleszterin: $5,69 \pm 1,12$, LDL-koleszterin: $3,6 \pm 0,94$, triglicerid: $2,59 \pm 1,34$, HgA_{1c}: $5,93 \pm 0,97$ mutatkozott magasabbnak a normáltartomány felső határértékénél. Ezen eredmények közül kiemelendő a triglicerid, tekintve, hogy míg a többi paraméter, bár a felső határértéket meghaladó, de ahhoz közeli értéket mutatott (koleszterin 109%, LDL 106%), addig a triglicerid esetében a normálértékhez viszonyítva 153%-os emelkedést mértünk. A szénhidrát-anyagcsere kapcsán vizsgált HgA_{1c}-érték betegeinknél $6,65 \pm 1,03$ volt, mely szintén az elfogadott normáltartomány felső határértéke felett van (1. táblázat).

A női páciensek körében $0,58 \pm 0,12$ mm, a férfi-betegpopulációban pedig $0,64 \pm 0,11$ mm (átlag \pm szórás) átlagos intima-media vastagságot mértünk. A fent említett, referenciaként elfogadott publikációban kóros értéként elfogadott 1 mm, illetve a feletti intima-media vastagság 1 beteg esetében sem volt látható.

További statisztikai analízis során arra jutottunk, hogy nincs szignifikáns korreláció a teljes populáció tekintetében a trigliceridérték, valamint az intima-media vastagság között (0,69; p: 0,71); az intima-media vastagság és a többi zsírsanyagcsere-paraméter (összkoleszterin, LDL, HDL) között, valamint a triglicerid és a BMI, illetve a triglicerid és a hasi bőrredő értékei között. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy szignifikáns pozitív korreláció fedezhető fel a BMI, valamint a hasi bőrredő eseté-

ben (0,49, p: 0,005), ami összességében támogathatja azon elképzelést, hogy a dystrophia myotonica esetében, egy, a metabolikus szindróma részjelenségének számító, abdominalis típusú elhízás alakul ki a testösszetétel megváltozása kapcsán.

Megbeszélés

Vizsgálatunkban 31, a dystrophia myotonica 1-es típusával gondozott beteg fizikális és laboratóriumi vizsgálatát, valamint – különös tekintettel az ischaemiás stroke rizikófaktorainak feltárására – kórtörténetük részletes áttekintését végeztük el. Eredményeink a nemzetközi irodalomban található publikációkban leírtakkal megegyezően azt mutatják, hogy az abdominalis típusú elhízás, a dyslipidaemia (emelkedett LDL és triglicerid), valamint a cukorháztartás zavarára utaló – még ha csak mérsékelten emelkedett – HgA_{1c}-érték tetten érhető az általunk gondozott betegpopulációban is. Érdemes megjegyeznünk, hogy eredményeink alapján magasabb a 2-es típusú diabetes mellitus előfordulásának aránya az 1-es típusú dystrophia myotonicás betegpopulációban. Míg az átlagpopulációban a 2-es típusú cukorbetegség prevalenciája 8–10% (National Health Interview Survey: 8,5%, Center for Disease Control and Prevention Diabetes Surveillance System: 10,5%), addig e betegpopulációban ez az érték 12,9%.

Bár az ischaemiás stroke háttérében e régóta ismert vascularis rizikófaktorok meglete igazolható, a következők atheroscleroticus elváltozások, melyek stroke kialakulásához vezethetnek, nem mutathatók ki, az a. carotis ultrahangvizsgálat során alkalmazott standard mérés során a normáltartományban található intima-media vastagságot találtunk betegeinknél. Ennek magyarázatára szolgálhat, hogy pácienseink között viszonylag sok fiatal, rövid betegségtartamú egyén volt. Megjegyzendő továbbá, hogy tapasztalataink alapján az 1 mm-es intima-media vastagság már előrehaladott érkárosodás velejárója, fiatal, egészséges személyeknél 0,7 mm alatti érték található. Betegeink átlagértéke nem haladta meg ezt az alacsonyabb határértéket sem. Az elvégzett rutin-

EKG-vizsgálat során az alacsony beteglétszám ellenére is sikerült 5 esetben (16,1%) szívritmuszavart igazolnunk.

Ezen eredmények, bár kisszámú betegpopuláción elvégzett vizsgálatról beszélhetünk, erősíthetik azt az irodalmi adatokon alapuló elképzelést, miszerint bár a dystrophia myotonica esetén nagy számban vannak jelen atheroscleroticus érbetegség kialakulását elősegítő tényezők, a stroke-rizikó tekintetében elsősorban a supra-ventricularis ritmuszavarok, a pitvarfibrilláció és a pitvari 'flutter' lehet számottevő.

Fontos kiemelni, hogy a betegek rendszeres szűrése javasolt a cardiovascularis rizikó felmérésére, valamint a kimutatott eltérések miatt kezelés bevezetése szükséges, hogy a hosszú távú szövődeményeket megelőzhessük.

A jövőben tervezzük vizsgálataink kiterjesztését a betegszám növelésével, valamint azon betegek Holter-EKG-vizsgálatát ritmuszavar kimutatása céljából, akik esetében a rutin transthoracalis EKG-vizsgálat ezt nem igazolta. Emellett tervezzük betegeink koponya-MR-vizsgálatát microvascularis laesiók kimutatására. A fentiek eredménye alapján még pontosabb képet kaphatunk a dystrophia myotonica betegpopuláció ischaemiás stroke kockázatát illetően, mely fontos adatokkal járulhat hozzá a betegek hosszú távú gondozásához.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. D.: Az irodalmi adatok rendszerezése, vizsgálatok szervezése, statisztika készítése, a kézirat elkészítése, szerkesztése. P. B.: Vizsgálatok szervezése, statisztika készítése. S. A.: Irodalmi adatok rendszerezése, vizsgálatok szervezése. J. D.: Irodalmi adatgyűjtés, adatok rendszerezése, statisztika készítése. P. E.: Szakmai véleményezés, szerkesztés. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.


Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 259–268.
- [2] Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18.
- [3] Rakočević-Stojanović V, Savić D, Pavlović S, et al. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2005; 12: 236–237.
- [4] Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DMI and DM2. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2007; 1772: 195–204.
- [5] Holt I, Mittal S, Furling D, et al. Defective mRNA in myotonic dystrophy accumulates at the periphery of nuclear splicing speckles. *Genes Cells* 2007; 12: 1035–1048.
- [6] Charlet-B N, Savkur RS, Singh G, et al. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002; 10: 45–53.
- [7] Varga D, Pál E. Multiorgan manifestations in myotonic dystrophy type 1. [A dystrophia myotonica 1-es típusának sokszervi megjelenése.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 1447–1454. [Hungarian]
- [8] Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658–1662.
- [9] Petri H, Vissing J, Witting N, et al. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol.* 2012; 160: 82–88.
- [10] Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2688–2697.
- [11] Kupó P, Földi E, Debreceni D, et al. Successful termination of ventricular arrhythmias with implantable cardioverter defibrillator in a patient with myotonic dystrophy. [Implantálható kardioverter-defibrillátor által sikeresen megszüntetett malignus kamrai ritmuszavar dystrophia myotonica-ban szenvedő betegben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1856–1858. [Hungarian]
- [12] Takada H. Lipid metabolism in myotonic dystrophy. In: Takahashi MP, Matsumura T. (eds.) *Myotonic Dystrophy*. Springer, Singapore, 2018; pp. 161–170.
- [13] Pruna L, Chatelin J, Pascal-Vigneron V, et al. Regional body composition and functional impairment in patients with myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44: 503–508.
- [14] Bhardwaj RR, Duchini A. Non-alcoholic steatohepatitis in myotonic dystrophy: *DMPK* gene mutation, insulin resistance and development of steatohepatitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2010; 4: 100–103.
- [15] Pár A, Wittmann I, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. I. Pathogenesis. [A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség. I. Patogenezis.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 815–825. [Hungarian]
- [16] Biller J, Ionasescu V, Zellweger H, et al. Frequency of cerebral infarction in patients with inherited neuromuscular diseases. *Stroke* 1987; 18: 805–807.
- [17] Wahbi K, Sebag FA, Lellouche N, et al. Atrial flutter in myotonic dystrophy type 1: patient characteristics and clinical outcome. *Neuromuscul Disord.* 2016; 26: 227–233.
- [18] Yoshida K, Aburakawa Y, Suzuki Y, et al. The frequency and risk factors for ischemic stroke in myotonic dystrophy type 1 patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27: 914–918.
- [19] Santos SN, Alcantara ML, Freire CM, et al. Vascular ultrasound statement from the Department of Cardiovascular Imaging of the Brazilian Society of Cardiology – 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2019; 112: 809–849.

(Varga Dávid dr.,
Pécs, Rét u. 2., 7623
e-mail: varga.david@pte.hu)

Urinary titin in myotonic dystrophy type 1

Dávid Varga MD¹ | Brigitta Pecz MSc¹ | Krisztina Fülöp BSc² |
 Andrea Sipos MD¹ | József Vlagyimir Janszky MD, DSc¹ | Nándor Hajdú MA³ |
 Endre Pál MD, PhD^{1,2} 

¹Department of Neurology, University of Pécs, Medical School, Pécs, Hungary

²Department of Pathology, Neuropathology Unit, University of Pécs, Medical School, Pécs, Hungary

³Institute of Psychology, ELTE, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

Correspondence

Endre Pál, Department of Neurology, University of Pécs, Medical School, 7623, Pécs Rét u. 2, Hungary.
 Email: pal.endre@pte.hu

Funding information

University of Pécs, Medical School, Hungary, Grant/Award Number: AOK-KA 10/2019

Abstract

Introduction/Aims: Urinary titin, an easy-to-obtain marker, has been investigated in muscular dystrophies, but not in myotonic dystrophy type 1 (DM1). We investigated the role of titin as a biomarker of muscle injury in DM1.

Methods: We compared the urinary titin N-fragment/creatinine ratio in 29 patients with DM1 vs. 30 healthy controls. We also recorded clinical data such as muscle strength, serum creatine kinase, DM1-related outcome measures, and the 20-item DM1-activ questionnaire. The severity of the disease was graded using the Muscular Impairment Rating Scale (MIRS).

Results: The titin/creatinine ratio was significantly higher in the urine samples of DM1 patients than of healthy controls (median \pm mean absolute deviation [MAD]: 39.313 ± 26.546 vs. 6.768 ± 5.245 pmol/mg creatinine; $P < .001$), and was related to muscle impairment graded by MIRS ($\tau = 0.503$, $P = .038$).

Discussion: Urinary titin may be a biomarker for DM1. Long-term follow-up of DM1 patients is needed to investigate the potential role of titin as a biomarker for disease activity and progression.

KEYWORDS

muscle impairment rating scale, myotonic dystrophy type 1, urinary titin

1 | INTRODUCTION

In myotonic dystrophy type 1 (DM1), there is no biomarker that accurately reflects the severity and activity of the disease. Several studies have investigated the potential use of titin, a protein involved in the structure of sarcomeres, as a biomarker for muscle diseases.¹ Recent studies suggest that the N-terminal fragment of urinary titin (UTN) is effective in

detecting skeletal muscle damage regardless of the cause, whether it is acute (such as a traumatic injury or exercise) or chronic (such as muscular dystrophy).²⁻⁵ This is because titin degradation begins within hours of an injury and persists for an extended period. The aim of this study was to identify the relationship in patients with DM1 between a titin fragment excreted in the urine and the activity and severity of the disease.

2 | METHODS

Our study was approved by the regional ethical committee. We conducted a search of the electronic database at the Department of

Abbreviations: CK, creatine kinase; Cr, creatinine; DM1, myotonic dystrophy type 1; MAD, mean absolute deviation; MIRS, Muscular Impairment Rating Scale; MRC, Muscle Research Council; UTN, N-terminal fragment of urinary titin.

Portions of this study were presented at the 17th International Congress on Neuromuscular Diseases, 2022.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Muscle & Nerve* published by Wiley Periodicals LLC.

Neurology, University of Pécs, for patients with DM1 and recruited some of them for our study. Inclusion required a diagnosis confirmed by genetic testing, whereas exclusion criteria included inability to perform dynamometry or to walk and pregnancy. Healthy controls were recruited from employees of the Department of Neurology personally by a physician (D.V.) and confirmed to have no known health problems. All patients had an allele with a normal number of CTG repeats and another with a CTG repeat expansion greater than 37, but the exact number of expanded repeats was not recorded. Informed consent was obtained from all subjects. Urine was collected for 12 hours, and fasting blood was collected in the morning of the day of urine collection. Serum creatine kinase (CK) and urinary creatinine (Cr) were measured, and another urine sample was frozen and stored at -80°C until measurement. UTN was determined using an enzyme-linked immunoassay kit according to the manufacturer's instructions (Immuno-Biological Laboratories, Japan). Titin concentration (pmol/L) was normalized to urinary Cr concentration (measured as $\mu\text{mol/L}$ and converted to mg/dL), resulting in a ratio of pmol/mg Cr. We calculated a summary score (MRC-SS, range 0 to 100) by summing the individual scores of neck, bilateral proximal, and distal limb muscles on the Muscle Research Council (MRC) scale (Table S1). Grip strength was measured using a dynamometer. The 20-item DM1-activ questionnaire was used to estimate the impact of the disease on the patient's daily activity, with each item measured on a scale of 0 to 2 (0 = impossible, 1 = difficult, 2 = easy to perform the activity), with lower scores indicating a more severe condition.⁶ Muscle impairment grading was performed using the Muscle Impairment Rating Scale (MIRS).⁷ Grade 1 indicates no muscular impairment; grade 2, minimal signs (myotonia, facial); grade 3, distal weakness; grade 4, moderate distal and proximal weakness, and grade 5, severe proximal weakness ($\leq 3/5$ MRC grade). As the titin/Cr ratio was not normally distributed, a Mann-Whitney U test was performed. To measure the effect size, Vargha and Delaney's A was calculated.⁸ Kendall's τ correlation coefficients were calculated to test for correlations between urine titin/Cr ratio and the following measurements: MIRS score, age at the time of measurement, age of onset, right handgrip dynamometry, left handgrip dynamometry, and DM1-activ score. Strong or very strong correlations were defined as those with coefficients of 0.70 to 1.00, moderate correlations as 0.40 to 0.69, and weak correlations as 0.10 to 0.39.⁹ An $\alpha = 0.05$ significance level was chosen, with P values below this considered significant. The calculated P values were corrected for multiple comparisons with Holm-Bonferroni correction.

3 | RESULTS

Samples and clinical data from 29 patients were gathered and compared with those of 30 healthy volunteers, who were matched in terms of age and sex. All patients were right-handed. Most of the patients had a long duration of disease and were in a moderate to advanced stage (MIRS 2 to 4), with moderate functional impairment (DM-activ scores between 16 and 40 out of a possible 40, as shown in Table 1).

TABLE 1 Descriptive statistics of study participants

	DM1 patients (n = 29)	Healthy controls (n = 30)
Female / male	19 / 10	17 / 13
Age (years)	44.36 \pm 14.24	46.58 \pm 11.78
Disease duration (years)	18.1 \pm 13.9	NA
DM-activ score	29.2 \pm 8.9	NA
MIRS score	3.6 \pm 0.8	NA
CK (U/mL)	387.6 \pm 302.4	NA
MRC-SS	78.7 \pm 12.7	NA

Note: Data expressed as mean \pm standard deviation. Abbreviations: CK, serum creatine kinase; MIRS, Muscle Impairment Rating Scale; MRC-SS, Muscle Research Council summary score; NA, not applicable.

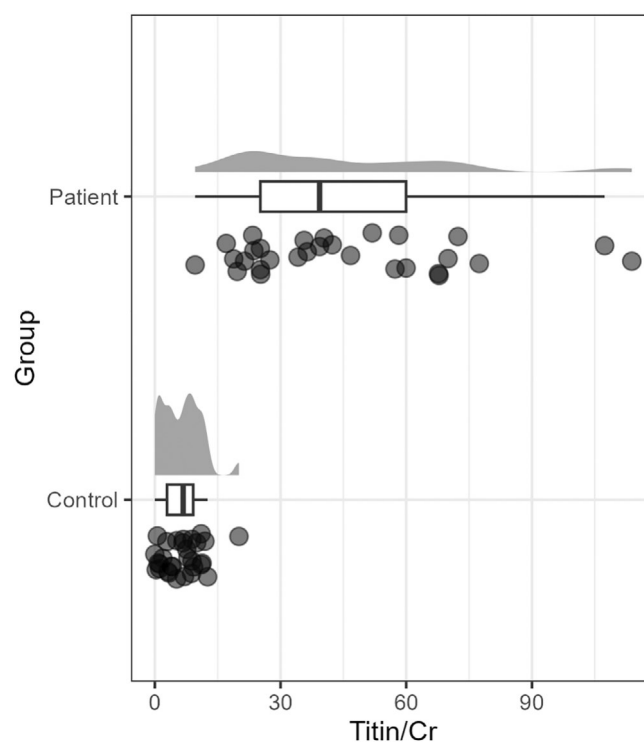


FIGURE 1 Raincloud plot of titin/creatinine ratio in the control and patient groups. Plot points represent data points in the sample with a boxplot and a probability density plot showing the distribution of titin/creatinine (pmol/mg). The difference between the patient group and healthy control group was statistically significant at the $\alpha = 0.05$ level.

A visual representation of the titin/Cr levels of each group is provided in Figure 1. Descriptive statistics of the titin/Cr ratio are available in Table S2. Based on Mann-Whitney U test, urine titin/Cr ratio was significantly elevated in samples from DM1 patients compared with control subjects: median \pm mean absolute deviation (MAD) were 39.313 \pm 26.546 and 6.768 \pm 5.245 pmol/mg Cr, respectively, $U = 10$, $P < .001$. Vargha and Delaney's A was 0.011, indicating a

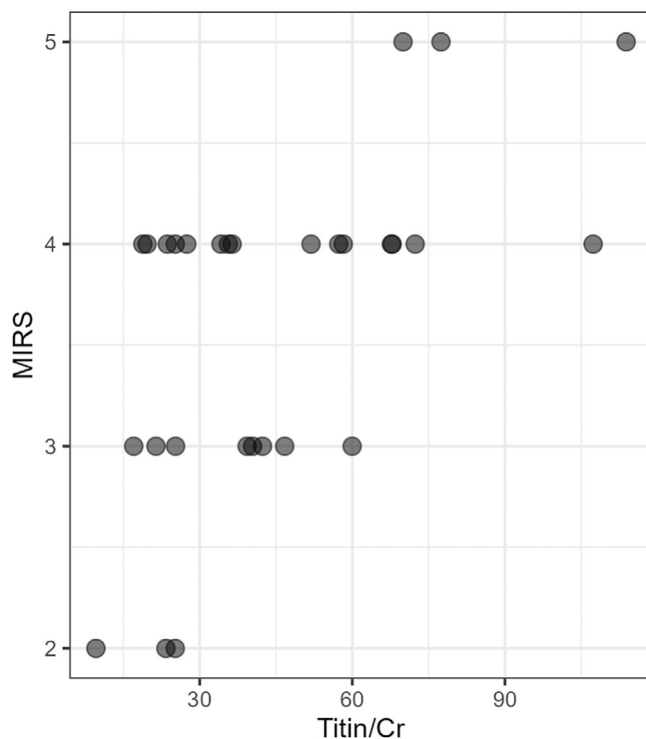


FIGURE 2 Scatterplot of titin/creatinine ratio and the Muscular Impairment Rating Scale (MIRS) score in the myotonic dystrophy type 1 patient group ($n = 29$). The scatterplot illustrates a moderately positive correlation between the titin/creatinine ratio and the MIRS, $\tau = 0.503$. This suggests that higher titin/creatinine ratio is associated with higher MIRS.

large difference between control and patient groups. The sensitivity and specificity of the measurement at 12.267 pmol/mg Cr cut-off value was 0.966 and 0.967, respectively, with $AUC = 0.989$ (Figure S1). Only the MIRS grade showed a moderate correlation with urine titin/Cr ratio: $\tau = .503$, $P = .038$ (Figure 2 and Table S3).

4 | DISCUSSION

In this study we have demonstrated that UTN levels were significantly higher in individuals with DM1 than in healthy controls. Excreted protein fragments, such as UTN, have recently been studied in various neuromuscular diseases and an increase in levels has been observed in muscular dystrophies.^{3,4} The determination of urine-derived substances is less invasive than blood sampling. Our results align with previous ones, as UTN in this study was linked to MIRS, specifically to disease severity.^{3,10} No significant relationship with CK and other clinical measures was found. One possible explanation for this could be the relatively small sample size and the heterogeneity of the sample.

There are limitations to our study. This was a cross-sectional study with convenience sampling and included a small number of patients. Long-term follow-up is necessary to determine how UTN levels change in the early to advanced stages of DM1. In addition,

further studies are needed to investigate how UTN changes with age, as physiological sarcopenia in the elderly can influence skeletal muscle/titin degradation. Further comparisons with other neuromuscular conditions would provide additional information on the potential value and specificity of UTN measurement.

In conclusion, Patients with DM1 had significantly higher levels of titin/Cr in their urine compared with healthy controls. The titin/Cr ratio in the urine of these patients was associated with severity of muscle impairment as measured by the MIRS. These findings suggest that measuring UTN levels may be a useful, but nonspecific biomarker for assessing the extent of muscle involvement in patients with DM1. Additional studies involving a larger patient sample and follow-up are needed to confirm the potential use of titin as a biomarker of disease activity and severity in patients with DM1.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dávid Varga: Data curation; investigation; methodology; writing – original draft; writing – review and editing. **Brigitta Percz:** Data curation; investigation; writing – review and editing. **Krisztina Fülöp:** Data curation; investigation; writing – review and editing. **Andrea Sipos:** Data curation; investigation; writing – review and editing. **Jozsef Vlagyimir Janszky:** Supervision; writing – review and editing. **Nandor Hajdu:** Formal analysis; methodology; software; writing – review and editing. **Endre Pál:** Conceptualization; data curation; funding acquisition; investigation; methodology; project administration; resources; visualization; writing – original draft; writing – review and editing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the patients and participants in the control group for their help. This study was funded by the University of Pécs, Medical School, Hungary (AOK-KA 10/2019).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Original data are available for request in electronic format by the corresponding author.

ETHICS STATEMENT

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

ORCID

Endre Pál  <https://orcid.org/0000-0001-6525-0754>

REFERENCES

1. Inke WA, Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res*. 2014;114:1052-1068.
2. Matsuo M, Awano H, Maruyama N, Nishio H. Titin fragment in urine: a noninvasive biomarker of muscle degradation. *Adv Clin Chem*. 2019; 90:1-23.

3. Awano H, Matsumoto M, Nagai M, et al. Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta*. 2018;476:111-116.
4. Misaka T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Titin in muscular dystrophy and cardiomyopathy: urinary titin as a novel marker. *Clin Chim Acta*. 2019; 495:123-128.
5. Yamaguchi S, Suzuki K, Inami T, Kanda K, Hanye Z, Okada J. Changes in urinary titin N-terminal fragment concentration after concentric and eccentric exercise. *J Sport Sci Med*. 2020;19:121.
6. Hermans MCE, Faber CG, De Baets MH, Die-Smulders CEM, Merkies ISJ. Rasch-built myotonic dystrophy type 1 activity and participation scale (DM1-Activ). *Neuromuscul Disord*. 2010;20:310-318.
7. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology*. 2001;56:336-340.
8. Vargha A, Delaney HD. A critique and improvement of the CL common language effect size statistics of McGraw and Wong. *J Educ Behav Stat*. 2020;25:101-132.
9. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126:1763-1768.
10. Sato T, Awano H, Ishiguro K, et al. Urinary titin as a biomarker in Fukuyama congenital muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2021; 31:194-197.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Varga D, Percz B, Fülöp K, et al. Urinary titin in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve*. 2023;1-4. doi:[10.1002/mus.27917](https://doi.org/10.1002/mus.27917)

Implantálható kardioverter-defibrillátor által sikeresen megszüntetett malignus kamrai ritmuszavar dystrophia myotonicában szenvedő betegben

Kupó Péter dr.¹ ■ Fődi Eszter dr.¹ ■ Debreceni Dorottya dr.¹
Pál Endre dr.² ■ Faludi Réka dr.¹ ■ Tényi Dalma dr.² ■ Molnár Fanni dr.¹
Lovadi Emese dr.² ■ Varga Dávid dr.² ■ Simor Tamás dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Pécs

A dystrophia myotonica (DM) multisztémás, autoszomális domináns módon öröklődő, többségében felnőttkori izombetegség, melynek incidenciája 1 : 8000. A betegség kapcsán fellépő izomszöveti degeneráció a harántcsíkolt izomszövet átépülése mellett a szívizomszövetet is érinti, ami fontos oki szerepet játszik az érintett betegek csökkent várható élettartamában. A DM-ben szenvedők halálzásának közel egyharmadát a cardiovascularis okok tehetők felelőssé. Esetriportunkban egy 52 éves, korábban kritikus bradycardia és I. fokú atrioventricularis blokk miatt pacemakerimplantáción átesett, DM-mel diagnosztizált nőbeteg kardiológiai utánkövetését mutatjuk be. A hirtelen szívhalál rizikóstratifikációja céljából elvégzett invazív elektrofiziológiai vizsgálat során kamrafibrilláció lépett fel, így a korábban implantált pacemakerelektrodák mellé sokkelektroda került beültetésre, a pacemakerkészüléket implantálható kardioverter-defibrillátorra (ICD) cseréltük. Az 1 éves ICD-kontrollvizsgálat során azt találtuk, hogy a beültetés óta 22, tartós kamrai tachycardiával járó epizód lépett fel, melyek közül a készülék valamennyit sikeresen terminálta. Az eset bemutatásával szeretnénk rámutatni arra, hogy a magas cardiovascularis rizikócsoporthoz tartozó DM-betegek azonosítása kiemelkedő fontosságú lehet a hirtelen szívhalál megelőzése érdekében.

Orv Hetil. 2021; 162(46): 1856–1858.

Kulcsszavak: dystrophia myotonica, invazív szív-elektrofiziológiai vizsgálat, rizikóbecslés, implantálható kardioverter-defibrillátor

Successful termination of ventricular arrhythmias with implantable cardioverter defibrillator in a patient with myotonic dystrophy

Myotonic dystrophy (DM) is one of the most frequent adulthood diseases of the skeletal muscles, which develops multisystemic features and shows autosomal dominant trait. In DM, tissue degeneration affects not only the skeletal, but the cardiac muscle, too. In one third of the patients, the cause of death is of cardiac origin. We report on our patient's case, who was diagnosed with DM at the age of 52, in whom episodes of critical bradycardia with first-degree atrioventricular block was detected, resulting in a pacemaker implantation. Invasive cardiac electrophysiological study was performed, during which ventricular fibrillation was registered. A shock electrode was added to the previously implanted pacemaker, enabling defibrillation in case of detection of a sustained ventricular arrhythmia. During the 1-year follow-up, 22 episodes of sustained ventricular tachycardia were identified, with the device successfully terminating the malignant arrhythmias. Our case shows that electrophysiological study and the succeeding implantation of an implantable cardiac defibrillator is highly important in identifying and terminating ventricular arrhythmias in high-risk DM patients.

Keywords: myotonic dystrophy, invasive cardiac electrophysiological study, risk stratification, implantable cardiac defibrillator

Kupó P, Fődi E, Debreceni D, Pál E, Faludi R, Tényi D, Molnár F, Lovadi E, Varga D, Simor T. [Successful termination of ventricular arrhythmias with implantable cardioverter defibrillator in a patient with myotonic dystrophy]. Orv Hetil. 2021; 162(46): 1856–1858.

(Beérkezett: 2021. április 9.; elfogadva: 2021. április 28.)

Rövidítések

AV = atrioventricularis; DM = dystrophia myotonica; EMG = elektromiográfia; ENG = elektroneurográfia; ICD = (implantable cardioverter defibrillator) implantálható kardioverter-defibrillátor

A dystrophia myotonica (DM) multisisztémás, autoszomális domináns módon öröklődő, többségében felnőttkori izombetegség, melynek incidenciája 1 : 8000 [1]. A betegség kapcsán fellépő izomszöveti degeneráció a harántcsíkolt izomszövet átépülése mellett a szív-izomszövetet is érinti, ami fontos szerepet játszik a betegségben szenvedők csökkent várható élettartamában: a DM-mel diagnosztizált betegek halálozásának közel egyharmadért kardiológiai okok felelősek [2–4]. A leggyakoribb kardiológiai manifesztációk a vezetési és szívritmuszavarok, melyek hátterében a szívizomszöveti átépülés miatt a szív ingerületkeltő és -vezető rendszerében bekövetkező változások állnak. Genetikailag igazolt DM esetén szükséges a kardiológiai szakvizsgálat, a szív esetleges érintettségének meghatározására [5]. A betegségnek két típusa ismert, az 1-es típus (DM1) súlyosabb szervi tünetekkel jár. Közleményünkben a megfelelő kardiológiai rizikóbecslés fontosságát hangsúlyozzuk egy DM1-ben szenvedő beteg esetbemutatásával, akinek többször kialakult malignus kamrai ritmuszavarát sikeresen szüntette meg a korábban, cardialis rizikóbecslés eredményeként beültetésre került, implantálható kardioverter-defibrillátor (ICD).

Esettanulmány

Az 1956-ban született nőbeteg járási nehézségei 52 éves korában kezdődtek. A panaszok felléptét követően 10 évvel jelentkezett neurológiai szakrendelésen, mely során statusában alsó végtagi hypotrophia és paraparesis mutatkozott, közepes fokú proximális és súlyos fokú distalis (dorsalflexiós) gyengeséggel, járásbizonytalansággal. A felső végtagokon szorítási myotoniát észleltünk. Elektromiográfias (EMG-) vizsgálat során distalis túlsúlyú myotoniával társult myopathia igazolódott. Az elektroneurográfias (ENG-) vizsgálat során kóros eltérés nem került leírásra. A beteg bal oldali musculus quadricepséből vett biopsziás mintában krónikus izomszövet-károsodás és dystrophiás jelek mutatkoztak, az elektronmikroszkópos vizsgálat súlyos rostkárosodást igazolt. A laboratóriumi vizsgálatok során emelkedett kreatin-kináz-érték mutatkozott (605 U/l). A genetikai vizsgálat során DM1 igazolódott. Egy évvel a DM-diagnózis felállítását követően több alkalommal kritikus bradycardiát és I. fokú AV-blokkot – 264 ms-os PQ-intervallummal – lehetett regisztrálni. Transthoracalis echokardiográfias vizsgálat során megtartott bal kamrai ejekciós frakció, enyhe fokú koncentrikus balkamra-hypertrophia ábrázolódott. Az új keletű vezetési zavar miatt elvégzett koro-

narográfia során szignifikáns szűkület nem igazolódott, így – kizárva a ritmuszavar ischaemiaeredetű etiológiáját – kétüregű pacemakerimplantáció történt. Malignus kamrai ritmuszavar sem a pacemakerimplantáció előtt, sem az obszervációs időszakban nem fordult elő.

A beteg ezt követően tünetmentes volt, a kontroll-echokardiográfias vizsgálatok sem mutattak érdemi változást. Ezt követően a páciens 7 évvel később került ismételt kardiológiai osztályos felvételre cardialis rizikóstratifikáció céljából végzett invazív szív-elektrofiziológiai vizsgálat miatt, mely egy prospektív vizsgálatba való bekerülés kapcsán vált indokolttá. A felvételkor készült laborvizsgálat során érdemi eltérés nem mutatkozott. Invazív szív-elektrofiziológiai vizsgálata során katéterpozicionálás közben hemodinamikai megingást, eszméletvesztést okozó kamrafibilláció lépett fel, emiatt defibrilláció vált szükségessé, ami sikeresen terminálta a ritmuszavart. Az ismert alapbetegségre, továbbá az invazív elektrofiziológiai vizsgálat során fellépő malignus kamrai ritmuszavarra való tekintettel a korábban implantált pacemakerelektrodák mellé sokkelektroda került beültetésre, míg a korábbi pacemakerekészüléket pacemakerfunkció mellett defibrillátorfunkcióval is bíró ICD-re (ICD, Itevia 7 DR-T; Biotronik, Berlin, Németország) cseréltük. A 1 éves ambuláns ICD-kontrollvizsgálat során a készülék eseményjelzője 22, lezajlott malignus arrhythmiával járó epizódot mutatott. A monomorfi kamrai tachycardiás epizódokat a beültetett készülék 20 esetben felülvezérléssel („anti-tachycardia pacing”) szüntette meg, 2 alkalommal pedig defibrillátorsokk leadásával állt vissza a sinusrhythmus. A beteg a ritmuszavarokat szédülésként élte meg, hemodinamikai összeomlás egy alkalommal sem jelentkezett. Az ICD-sokkütéseket követően a korábbi orvosi utasításokat figyelmen kívül hagyva nem jelentkezett soron kívül Klinikánkon. A béta-blokkoló dózisának maximalizálása történt, az ezt követő 1 évben nem lépett fel arrhythmia.

Megbeszélés

A DM gyakori, felnőttkori, multisisztémás érintettséggel járó, autoszomális domináns módon öröklődő izombetegség [1]. A betegek első tünetei jellemzően a második–negyedik évtizedben kezdődnek izomgyengeséggel és skeletális myotoniával. A betegség multisisztémás kórkép: a vázizomrendszer eltérései mellett ismertek légzőrendszeri (pharyngooesophagealis gyengeség, a légzőizmok gyengesége, alveolaris hypoventilatio), endokrinológiai (primer hypogonadismus, testicularis atrophia, inzulinrezisztencia), szemészeti (cataracta), gastrointestinalis (hasi fájdalom, puffadás, konstipáció, hasmenés) és kardiológiai (ingerületvezetési zavarok, pitvari és malignus kamrai ritmuszavarok, szívelégtelenség) manifesztációk is. A betegség relatív gyakorisága ellenére 2015-ig nem készült átfogó tanulmány és ajánlás a betegségben szenvedők kardiológiai kivizsgálására,

rizikóbecslésére és gondozására vonatkozóan. A 2015-ben megjelent szisztematikus közlemény összegezte az addig elérhető, DM-ben szenvedő betegek kardiológiai gondozása során nyert tapasztalatokat. Ezek alapján a szerzők a DM-betegek kardiológiai kivizsgálására vonatkozóan tették közzé javaslatukat, különös tekintettel a vezetési zavarokhoz és a ritmuszavarokhoz kapcsolódó szövődmények megelőzésére [5]. Az ajánlás szerint a DM-mel diagnosztizált betegeknél dokumentált tartós kamrai tachycardia vagy csökkent balkamra-funkció (ejekciós frakció <35%) fennállása esetén ICD-beültetés szükséges, mindemellett invazív elektrofiziológiai vizsgálat során fellépő malignus kamrai ritmuszavar esetén is megfontolandó a készülékbeültetés [5]. Egy 2011-ben publikált, multicentrikus prospektív vizsgálatban 406 DM-beteg utánkövetését végezték. A 9,5 év átlagos utánkövetési periódusban a bevont betegek 15%-a (62 beteg) esett át vérnyomás-monitorizálás melletti ICD-beültetésre; az ICD-vel élő betegek 14%-ában jelentkezett malignus kamrai ritmuszavar. A szerzők konklúziója alapján az ICD-implatáció előnyben részesítendő azon betegeknél, akiknél iniciaisan magasabb a hirtelen szívhalál fellépésének, illetve a malignus kamrai ritmuszavarok kialakulásának veszélye [6]. 2016-ban publikált közleményükben *Russo és mtsai* is ICD-implatáció szükségességét vetették fel DM-ben szenvedő betegpopulációban spontán fellépő vagy invazív elektrofiziológiai vizsgálat során indukált malignus kamrai ritmuszavar esetén [7].

Következtetés

Betegünk esete rávilágít arra, hogy az invazív elektrofiziológiai vizsgálat fontos módszer a kamrai ritmuszavarok előfordulását tekintve, a magas rizikó csoportba tartozó betegek felismerésére. Ezen betegek azonosítása és ezt követően az ICD beültetése kiemelten fontos a malignus kamrai ritmuszavarokhoz köthető hirtelen szívhalál megelőzése szempontjából.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: K. P.: A kézirat megszüvegezése, az invazív elektrofiziológiai vizsgálat elvégzése. F. E.: Részvétel az invazív elektrofiziológiai vizsgálatban. D. D.: Irodalomkutatás. P. E.: A kézirat szakmai véleményezése, a neurológiai vizsgálatok elvégzése. F. R.: A szívuultrahang-vizsgálat elvégzése, szakmai véleményezés. T. D.: A kézirat megszüvegezése. M. F.: Irodalomkutatás. L. E.: A kézirat lektorálása, szakmai véleményezése. V. D.: Részvétel a neurológiai vizsgálatokban. S. T.: A kézirat lektorálása, szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, et al. Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2014; 43: 259–268.
- [2] Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658–1662.
- [3] Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, et al. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002; 88: 665–670.
- [4] Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2688–2697.
- [5] Lau JK, Sy RW, Corbett A, et al. Myotonic dystrophy and the heart: a systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol*. 2015; 184: 600–608.
- [6] Bhakta D, Shen C, Kron J, et al. Pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator use in a US myotonic dystrophy type 1 population. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011; 22: 1369–1375.
- [7] Russo V, Rago A, Nigro G. Sudden cardiac death in neuromuscular disorders: time to establish shared protocols for cardiac pacing. *Int J Cardiol*. 2016; 207: 284–285.

(Kupó Péter dr.,
Pécs, Ifjúság út 13., 7624
e-mail: peter.kupo@gmail.com)