

Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy

Citation for published version (APA):

de Die-Smulders, C. E. M. (2000). Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy. Maastricht: Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2000

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Myotonic dystrophy (DM) is an autosomal dominant disorder, characterised by the occurrence of myotonia and muscle weakness in conjunction with systemic complications. The severity of DM is extremely variable and related to the age at onset and duration of symptoms. Follow-up studies are difficult to perform, due to the slow progression of the disease. In 1955 several DM patients and their families, originating from the Southern part of Limburg, were described by the neurologist de Jong. This data-collection was extended and continued and was the basis for the long-term clinical and genetic studies described in this thesis.

In **chapter 1** a summary of the clinical features in DM is given. Muscular weakness primarily involves the facial, neck and distal limb muscles. In time, the proximal muscles of the extremities will also be affected. Complications of various organ systems may occur, such as cataract, cardiac rhythm disturbances, respiratory problems and gastrointestinal symptoms. These systemic difficulties are of main importance in management and prognosis of the disease. In children with DM mental retardation is common. Based on age at onset and predominant symptoms four disease types can be recognised: mild, adult, childhood-onset and congenital type.

Chapter 2 deals with the results of a study on the childhood type of DM. In Chapter 2.1 the clinical and genetic aspects are discussed. The childhood type is characterised by learning and speech problems in combination with various somatic problems, such as chronic fatigue, slowness and abdominal complaints. The general outlook was poor with respect to independent living and working. After the age of 40 walking problems and serious dysarthria became evident. The childhood type was transmitted by mothers (57%) or fathers (43%), one third of the parents were either asymptomatic or only mildly affected. In chapters 2.2 and 2.3 the cognitive and behavioural profile is described. Mean full-scale IQ was 80, without significant difference between verbal and performal IQ. Behavioural problems, such as withdrawal, social - and attention difficulties, were present in 1/3 of the subjects. In half of the children a child-psychiatric diagnosis was made, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and (separation) anxiety disorder were most frequent.

Chapter 3 addresses the results of a study on age and causes of death in 83 patients with adult-onset type of DM. The survival to the age of 65 years was markedly reduced, with a median survival of 60 years. Pneumonia and cardiac arrhythmias were the most frequent causes of death (31% and 29% respectively). Half of the patients were wheelchairbound shortly before death.

In **chapter 4** an overview of the trinucleotide repeat disorders is given. The recently delineated mechanism of trinucleotide repeat expansion is responsible for a number of (mainly neurological) diseases, such as fragile X syndrome, myotonic dystrophy, Huntington's disease or the dominant ataxias. Instability and parental sex effects are characteristic upon transmission.

Literature data on the genetics of DM are summarised in **chapter 5**. DM is caused by an expanded CTG repeat in the DMPK (myotonic dystrophy protein kinase) gene on the long arm of chromosome 19. The inheritance of DM is characterised by anticipation, a progressive earlier age at onset in successive generations, accompanied by increasing expansion of the CTG repeat. The molecular mechanism by which the CTG expansion causes DM is still unknown. Various hypotheses including alterations in DMPK expression, a negative effect on the transcription of neighbouring genes, or alterations in RNA metabolism are all being actively pursued, without definitive solutions.

Chapter 6 comprises a summary on the literature of the epidemiology and the origin of the DM mutation. The prevalence of DM differs considerably between various ethnic groups. Linkage studies point to a common origin of most DM cases. It has been suggested that all cases originate from just a few ancestral mutations. Normal sized "premutated" repeats may gradually increase over many generations until a critical limit for instability and clinical expression is reached. The explanation for the high prevalence of DM, despite its low reproductive fitness, is presumably due to this continued supplement of new cases from the "gene pool".

Chapter 7 concerns a follow-up study of a 5 generation DM family. Clinical anticipation appeared to be a relentless process, occurring in all affected branches of the family. Gene loss in the patients of the youngest generations was complete, owing to infertility of the male patients with adult-onset disease and the lack of procreation of mentally retarded patients. We conclude that it is

highly likely that the gene will be eliminated from this family within one generation.

In **chapter 8** aspects of the unusual inheritance of DM are discussed. A rare case of paternal transmission of congenital DM is described (chapter 8.1), completed by an overview of the sex related effects on transmission of the congenital type. The almost exclusive maternal inheritance of congenital DM can only partly be explained by the behaviour of the unstable repeat upon transmission. Two cases of complete reversal of the DM mutation into the normal range, are presented in chapter 8.2. In both cases the father was the transmitting parent.

Finally, in **chapter 9** the results of the study are discussed and some future perspectives are given.

Samenvatting

Myotone dystrofie is een autosomaal dominant overervende spierziekte, die gekenmerkt wordt door het optreden van myotonie (een vertraagde relaxatie van de spieren na aanspanning) en spierzwakte, in combinatie met afwijkingen van diverse andere organen. De ernst van de aandoening kan van patiënt tot patiënt sterk verschillen en hangt onder andere af van de beginleeftijd en de ziekteduur. Vervolgstudies zijn moeilijk uit te voeren, omdat de aandoening zeer langzaam progressief is. In 1955 werden een groot aantal myotone dystrofie patiënten en hun familieleden, allen afkomstig uit Zuid-Limburg, beschreven in het proefschrift van de Jong, destijds neuroloog te Heerlen. Deze gegevens verzameling is sindsdien voortgezet en uitgebreid, en vormt de basis voor het klinisch en genetisch vervolgonderzoek, wat in dit proefschrift beschreven wordt.

In **hoofdstuk 1** wordt een samenvatting van de klinische verschijnselen gegeven. In de beginfase van de ziekte zijn met name de gelaatsspieren, de halsspieren en de distale arm- en beenspieren aangedaan. Later worden ook de bovenbeen- en bovenarmspieren zwak. Symptomen van andere orgaansystemen, zoals staar, hartritme stoornissen, ademhalings- en darmproblemen, treden vaak op. Deze orgaancomplicaties zijn meestal bepalend voor de prognose en dienen adequaat behandeld te worden. Kinderen met myotone dystrofie hebben vaak een verstandelijke handicap. Men kan myotone dystrofie onderverdelen in 4 typen, elk met hun eigen beginleeftijd en symptomatologie: het milde type, het volwassen type, het kindertype en het congenitale type.

Hoofdstuk 2 is een verslag van een onderzoek naar het kindertype van myotone dystrofie. De klinische en genetische aspecten worden belicht in hoofdstuk 2.1. Leer- en spraakproblemen zijn kenmerkend voor de kindervorm. In combinatie hiermee komen een aantal andere problemen voor, zoals chronische moeheid, traagheid en buikklachten. Ook de toekomstverwachtingen werden nagegaan. Geen van de oudere patiënten bleek in staat tot een zelfstandig leven of had een normale baan. Loopproblemen en ernstige spraakproblemen traden op na het 40^{ste} levensjaar. De ziekte kon zowel door aangedane moeders (57%) als door aangedane vaders (43%) worden overgedragen. Opvallend daarbij was dat 1/3 van de aangedane ouders wel gendrager waren, maar geen of slechts milde symptomen had. Ook het cognitief functioneren werd onderzocht en de

kinderen ondergingen een psychologisch onderzoek. Het gemiddelde intelligentiequotiënt (IQ) was 80, er werd geen verschil gevonden tussen verbaal en perfoormaal IQ. Eenderde van de onderzochte kinderen had gedragsproblemen, zoals zich terugtrekken, sociale- en concentratieproblemen. Daarnaast kon bij de helft van de kinderen een kinderpsychiatrische diagnose worden gesteld. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) en angststoornissen kwamen het meest frequent voor.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten beschreven van een onderzoek naar de leeftijd en de oorzaak van overlijden bij de volwassen vorm van myotone dystrofie. De overleving tot 65-jarige leeftijd is duidelijk korter. Slechts de helft van de patiënten werd 60 jaar of ouder. De meest voorkomende doodsoorzaken waren pneumonie (longontsteking) en acute hartdood door hartritmestoornissen (31% en 29% respectievelijk). De helft van de patiënten was rolstoelgebonden in de jaren voor hun overlijden.

In **hoofdstuk 4** wordt een overzicht gegeven van de zogenaamde trinucleotide-repeatziekten. Bij deze aandoeningen is er sprake van een "verlenging" van een gedeelte van het gen, door toename van het aantal trinucleotiden. Dit mechanisme is pas vanaf het begin van de jaren 90 bekend, en komt vooral voor bij neurologische ziekten, zoals het fragiele X syndroom, myotone dystrofie, de ziekte van Huntington en de dominante ataxiën. De trinucleotide repeats erven instabiel over van generatie op generatie, meestal worden zij langer. Daarnaast is er vaak een verschil tussen moederlijke en vaderlijke overerving.

Hoofdstuk 5 betreft een overzicht van de huidige genetische kennis over myotone dystrofie. Myotone dystrofie wordt veroorzaakt door een expansie (toename) van het aantal CTG repeats in het myotone dystrofie-gen. Dit gen wordt ook wel myotone dystrofie-proteïne-kinase genoemd, en is gelegen op de lange arm van chromosoom 19. Karakteristiek bij de overerving van myotone dystrofie is het optreden van anticipatie, d.w.z. een vroeger ziektebegin gepaard gaande met ernstiger ziekteverschijnselen in opeenvolgende generaties, wat wordt veroorzaakt door een toename van het aantal CTG repeats in elke volgende generatie. Hoe de CTG repeat myotone dystrofie veroorzaakt, dus de aard van het moleculaire mechanisme, is nog niet opgehelderd. Men veronderstelt dat de toename van het aantal CTG repeats leidt tot een vermindering van de eiwitaanmaak. Andere hypotheses zijn dat de activiteit van

naburige genen beïnvloed wordt of dat er veranderingen optreden van het RNA metabolisme.

In **hoofdstuk 6** wordt een samenvatting gegeven van de epidemiologische aspecten en de theoretische kennis omtrent de origine van myotone dystrofie. De prevalentie van myotone dystrofie is heel verschillend, wanneer men een aantal rassen vergelijkt. Bij genetisch koppelingsonderzoek zijn er aanwijzingen gevonden dat de meeste myotone dystrofie patiënten afstammen van 1 of enkele voorouders. Verondersteld wordt dat "gepremuteerde" normale genen geleidelijk langer worden, wat vele generaties in beslag neemt, totdat een kritische grens wordt bereikt en het gen instabiel wordt, met als gevolg dat er klinische verschijnselen zullen gaan optreden. De meest waarschijnlijke verklaring voor het frequente voorkomen van myotone dystrofie in de populatie, ondanks de beperkte voortplanting van patiënten, is dat er steeds nieuwe patiënten ontstaan uit dit "genetische reservoir".

In **hoofdstuk 7** wordt een vervolgonderzoek beschreven van een grote familie met myotone dystrofie. Het bleek mogelijk de gegevens te verzamelen van 5 generaties patiënten. Anticipatie trad op in alle aangedane takken van de familie. De patiënten in de jongere generaties bleken zich niet voort te planten ten gevolge van hun verstandelijke handicap (47%) of onvruchtbaarheid van mannen met het volwassen type (35%). Dit zal hoogstwaarschijnlijk leiden tot het verdwijnen van het gen uit deze familie binnen 1 generatie.

Aspecten van de bijzondere overerving van myotone dystrofie zijn het onderwerp van **hoofdstuk 8**. Het congenitale type wordt vrijwel altijd door een aangedane moeder doorgegeven. Een familie waarin een vader met myotone dystrofie een kind kreeg met het congenitale type wordt beschreven in hoofdstuk 8.1. Er is op dit moment nog geen sluitende verklaring voor het vrijwel niet voorkomen van deze vaderlijke overdracht, de beperkte mogelijkheid tot verlenging van de CTG repeat bij vaderlijke transmissie speelt een rol. Twee casus van een terugmutatie van het myotone dystrofie gen, tot in de normale range, zijn het onderwerp van hoofdstuk 8.2. In beide gevallen was de vader de ouder die het gen doorgaf.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van de studie besproken en bediscussieerd, tevens worden een aantal nog openstaande vragen en mogelijkheden voor toekomstig onderzoek aangegeven.