

# Spennuvisnun (Dystrophia Myotonica): almennt yfirlit og algengi á Íslandi

## Ágrip

Gerður  
Leifsdóttir<sup>1</sup>

LÆKNANEMI

John Benedíksz<sup>2</sup>

LÆKNIR

Guðjón  
Jóhannesson<sup>2</sup>

LÆKNIR†

Jón Jóhannes  
Jónsson<sup>1,2</sup>

LÆKNIR

Sigurlaug Svein-  
björnsdóttir<sup>1,2</sup>

LÆKNIR

**Tilgangur:** Að kanna algengi spennuvisnunar (Dystrophia Myotonica, DM) á Íslandi.

**Efniviður og aðferðir:** Skimun var gerð á íslenskum sjúklingum með vöðvavisnunargreiningar á Landspítala, hjá taugalæknum, taugalífeðlisfræðingum, barnalæknum og endurhæfingarlæknum. Upplýsinga var aflað úr sjúkraskrár varðandi aldur, kyn, aldur við byrjun einkenna, einkenni og ættarsögu um DM.

**Niðurstöður:** Alls fundust 82 einstaklingar með staðfesta DM-greiningu og var algengið á Íslandi 28,2/10<sup>5</sup>. 26% sjúklinga höfðu meðfætt form sjúkdómsins. Meðalaldur við byrjun einkenna var 27,5 ára hjá þeim, sem ekki höfðu meðfædda formið (bil 5-70 ára) og meðalaldur við rannsókn var 43,5 ára fyrir allan hópinn (bil 1-85 ára). Sjúkdómurinn var heldur algengari meðal kvenna, 44 konur á móti 38 körlum. Könnun á innbyrðis skyldleika sjúklinga leiddi í ljós að sjúkdómurinn finnst meðal 10 íslenskra fjölskyldna.

**Ályktun:** Spennuvisnun er algengari á Íslandi en sýnt hefur fram á í flestum þeim faraldsfræðirannsóknunum sem gerðar hafa verið erlendis. Í þessari rannsókn fannst þrefalt herra algengi en í rannsókn Kjartans Guðmundssonar frá árunum 1954-64 og hlutfall sjúklinga með meðfædda spennuvisnun var sjöfalt herra en í rannsókn hans. Líklega má rekja herra algengi til betri greiningar á sjúkdómnum við tilkomu erfðarannsóknna og meiri árvekni fyrir erfðasjúkdómum meðal lækna hérlendis.

## Inngangur

Spennuvisnun er algengasti vöðvavisnunarjúkdómurinn (dystrophia muscularis) í fullorðnum. Þótt sjúkdómurinn flokkist undir vöðvasjúkdóma er hann í raun fjölkerfasjúkdómur og klínísk sjúkdómsmyndin fjölbreytileg. Meðal einkenna eru vöðvaherpingur (myotonia), framsækin vöðvyrnun og kraftleysi, hjartaleiðni- og hjartagallar, skýmyndun á augasteini (cataract), vitsmunaskerðing og ýmis innkirtlavandamál. Ekki fá allir áberandi klínísk einkenni og stök einkenni koma fram í mismiklum mæli. Sjúkdómurinn erfist A-litnings ríkjandi (autosomal dominant) og einkenni leggjast jafnt á bæði kyn (1).

## ENGLISH SUMMARY

Leifsdóttir G, Benedíksz JEGB, Jóhannesson G†, Jónsson JJ, Sveinbjörnsdóttir S

### Prevalence of Myotonic Dystrophy in Iceland

Læknablaðið 2005; 91: 829-34

**Objective:** Epidemiologic studies of Myotonic Dystrophy (Dystrophic Myotony, DM) have shown variable regional prevalence from 0,46 to 189/10<sup>5</sup>. We carried out a total population survey of DM in Iceland in 2004 having Oct. 31 as the day of prevalence.

**Material and methods:** Patients were collected from multiple sources, including Landspítali University Hospital registry and through contact with neurologists, neuropaediatricians, paediatricians and rehabilitation specialists. All EMGs of DM patients were reviewed. Information was gathered about age, age of onset, family history of DM and clinical symptoms.

**Results:** Eighty-two patients were ascertained giving a crude prevalence of 28,2/10<sup>5</sup>. The prevalence of the congenital form of DM was 7,9/10<sup>5</sup> (23 patients, 26%). Affected females outnumbered males with a gender ratio of 1.2:1 (NS). Mean age of onset of symptoms for those, who didn't have the congenital form was 27,5 years (range 5-70 years). Ten families with DM were identified and all prevalent patients belonged to those families.

**Conclusion:** The prevalence of DM is high in Iceland and higher than generally reported. This study showed a three times higher total prevalence and a seven times higher prevalence of congenital DM than found in a previous study in Iceland. We believe that this increase in prevalence probably reflects increased awareness of inherited diseases in neonates and better detection of patients who have mild symptoms.

**Keywords:** myotonic dystrophy, epidemiology, prevalence.

**Correspondence:** Sigurlaug Sveinbjörnsdóttir, [sigur@slandspitali.is](mailto:sigur@slandspitali.is)

Þótt lengi hafi verið ljóst að sjúkdómurinn er erfðasjúkdómur voru orsakir hans óljósar þar til stökkbreytingu var lýst í erfðaeftni sjúklinga á árinu 1992 (2-4). Genið var nefnd DMPK og stökkbreytingin í því sem veldur sjúkdómnum einkennist af fjölgun á óstöðugum endurteknum CTG þrínúkleótíða röðum á litningi 19 (DM1). Á árinu 2001 var lýst annarri stökkbreytingu á litningi 3 meðal lítills hluta sjúklinga og nefnist

<sup>1</sup>Háskóli Íslands, Læknadeild  
<sup>2</sup>Landspítali

Fyrirspurnir og bréfaskipti:  
Sigurlaug Sveinbjörnsdóttir,  
sérfræðingur í heila- og  
taugasjúkdómum,  
Landspítala Fossvogi, 108  
Reykjavík.  
Sími: 543 5711, fax: 543 2339.  
[sigur@slandspitali.is](mailto:sigur@slandspitali.is)

**Lykilord:** spennuvisnun, faraldsfræði, algengi, erfðir.

Tafla I. Klínísk einkenni DM1 (1).	
Líffærakerfi/líffæri með einkenni	Einkenni
Augu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skýmyndun á augasteini (cataract)</li> <li>• Breytingar á lit sjónhimnu</li> </ul>
Innkirtlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rýrnun á eistum</li> <li>• Insúlínviðnám</li> <li>• Vanstarfsemi heiladinguls</li> <li>• Ofstarfsemi kalkkirtla</li> </ul>
Húð	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enniskalli</li> <li>• Pilomatricoma/kölluð útþekjuæxli</li> </ul>
Hjarta og æðakerfi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hjartaleiðnigallar</li> <li>• Míturlokuframfall</li> <li>• Lágþrýstingur</li> </ul>
Öndunaræri	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Öndunarerfiðleikar vegna rýrnunar á öndunarvöðvum</li> </ul>
Meltingarvegur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kyngingarvandamál</li> <li>• Meltingarvandamál</li> <li>• Lélegar þarmahreyfingar</li> </ul>
Taugakerfi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skerðing á vitsmunum</li> <li>• Vöðvahefingur, máttleysi, rýrnarir</li> <li>• Heyrnarleysi</li> </ul>
Ónæmiskerfi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minnkað magn mótefna og ýmissa „complement þátta“ í sermi</li> </ul>

sú sjúkdómgerð DM2 eða PROMM (proxymal myotonic myopathy). Í DM2 verður samsvarandi fjölgun á endurteknum CCTG fjórúkleótíðum (5). Í báðum tilvikum leiðir erfðagallinn til framleiðslu á gölluðu RNA sem myndar klumpa inni í frumukjörnum. Rannsóknir benda meðal annars til þess að hið gallaða RNA hafi eitruverkun á vöðvafrumum með því að trufla kjarnastarfsemi þeirra (6). Er spennuvisnun fyrsti sjúkdómurinn sem vitað er að komi fram vegna myndunar á óeðlilegu RNA. Lýst hefur verið spennuvisnunar-einkennum hjá örfáum einstaklingum sem hvorki hafa DM1 eða DM2 stökkbreytingarnar sem bendir til þess að fleiri stökkbreytingar geti valdið einkennum spennuvisnunar (7).

DM1 hefur löngum verið skipt í þrjár gerðir eftir alvarleika sjúkdómseinkenna, það er í væga, klassíska og meðfædda gerð (1). Í vægu gerðinni eru sjúklingarnir með lítil einkenni sem koma seint á ævinni. Þeir geta haft eingöngu skýmyndun á augasteini, sykursýki eða væg einkenni um vöðvahefing. Hjá þessum einstaklingum greinist sjúkdómurinn oft í kjölfar greiningar á ættingja með alvarlegri sjúkdómseinkenni. Sjúklingar með klassíska spennuvisnun hafa oft áberandi einkenni frá þverrákóttum vöðvum, vöðvarýrnarir og kraftleysi sem aðallega er er að finna í fjarlægum útlímavöðvum eða í háls-, andlits- og tyggingarvöðvum. Í töflu I er að finna yfirlit helstu einkenna sem fram geta komið hjá sjúklingum með klassísku gerðina. Í meðfæddri spennuvisnun fæðast börnin með einkenni sjúkdómsins, gjarnan kraftlítil og með slappa vöðvaspennu. Öndunarbílun dregur hluta þeirra til dauða, en þau börn sem lifa fá

smám saman aukna hreyfgetu þrátt fyrir fram-sækin vöðvaeinkenni líkt og í klassísku gerðinni. Ríflega helmingur þessara barna býr við vitsmunaskerðingu (1).

Þessi viðtekna gamla flokkun eftir klínískum einkennum á sér samsvörun í sameindaerfðafræði því alvarleiki sjúkdómssmyndarinnar byggir að nokkru leyti á fjölda endurtekinna CTG þrínúkleótíða í erfðaeftinu (8). Í heilbrigðum einstaklingum er eðlilegt að hafa 5-37 þrístæður á litningi 19. Séu þrínúkleótíðaraðirnar fleiri en 37 en færri en 50 eru viðkomandi einkennalausir, en eiga á hættu að eignast börn með lengri þrínúkleótíðaraðir vegna óstöðugleika þeirra. Séu þrínúkleótíðaraðirnar 50 eða fleiri koma sjúkdómseinkenni fram og fer það að hluta eftir lengd þeirra á hvaða aldri og í hve ríkum mæli það gerist. Fjöldi endurtekinna þrínúkleótíðaraða hefur tilhneigingu til að aukast á milli kynslóða (2) svo að alvarleiki einkenna eykst með hverri kynslóð (4, 9, 10). Slíkur erfðamáti er kallaður væntingaræfðir (anticipation) og sést í þeim tilvikum þar sem stökkbreyting stafar af aukningu á endurteknum þrínúkleótíðum. Ævilíkur sjúklinga eru háðar aldri við byrjun einkenna og eru talsvert skertar hjá þeim sem hafa meðfætt þrínúkleótíð en eðlilegar hjá þeim sem hafa lítil einkenni (11). Í DM2 er klínísk sjúkdómssmynd örllítið frábrugðin þeirri, sem fram kemur í DM1 með vægari einkennum. Vöðvahefingur er lítil eða jafnvel enginn og vöðvaþvinnunin sjálf í nærlægum (proximal) fremur en fjarlægum vöðvum (12). Fjórúkleótíðafjölgunin á litningi 3 er oft mun meiri en þrínúkleótíðafjölgunin í DM1, þrátt fyrir vægari sjúkdómseinkenni (5). Vitsmunaskerðing fylgir ekki þessum sjúkdómi og ekki er til meðfætt form af honum en sjúkdómseinkenni beggja gerða eru nægjanlega lík til þess að erfitt getur verið að greina á milli þeirra án DNA rannsókna (13-16).

Algengi DM á Íslandi var rannsakað á árinu 2004 og var verkefnið að hluta þriðja árs lækna-nemaverkefni við Háskóla Íslands en heildar-markmið rannsóknarinnar var að skoða faralds- og erfðafræði DM. Fyrstu niðurstöðum þeirrar rannsóknar er lýst í þessari grein.

### Aðferðir

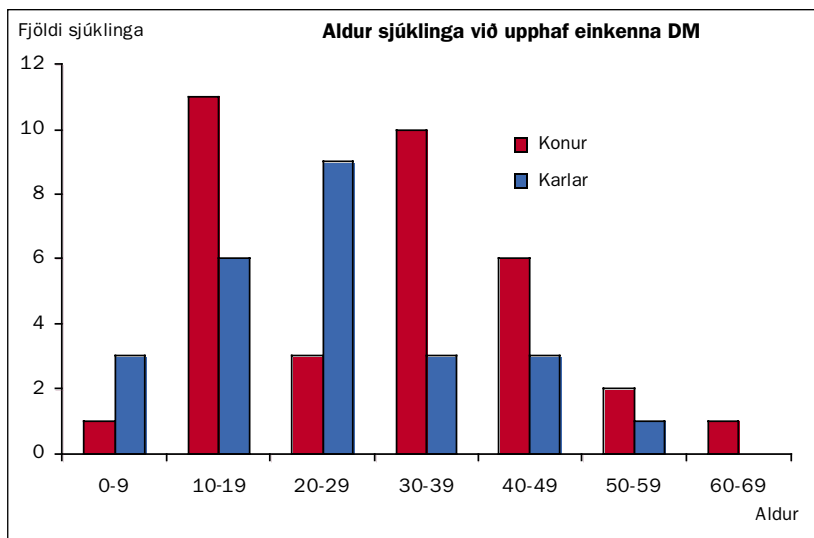
Rannsóknin byggir að hluta á eldri upplýsingum sem tveir rannsakenda (JEGB, GJ) söfnuðu um DM-fjölskyldur á Íslandi fyrir 1990. Ferðaðist annar þeirra meðal annars um landið allt til þess að skoða sjúklinga sem búsettir voru utan Reykjavíkur. Klínískar upplýsingar og ættar-tré sem rakin höfðu verið í fyrri rannsókn voru nýtt. Að fengnum leyfum frá Vísindasíðanefnd HTR og Persónuvernd var gerð leit í tölvukerf-

um Landspítala að sjúklingum sem fengið höfðu vöðvavísunargreiningar (ICD-9: 359.0, 359.1, 359.2, 359.8, 359.9. ICD-10: G71.0, G71.1G71.2, G71.3, G71.8, G71.9). Leitað var jafnframt til allra starfandi taugalækna, barnalækna og endurhæfingarlækna sem talið var að hefðu annast þennan sjúklingahóp í gegnum tíðina og þeir beðnir um aðstoð við leitina. Sjúkragögn á Landspítala svo og niðurstöður vöðvarafrita (EMG) voru yfirfarin í því skyni að meta áreiðanleika sjúkdómsgreiningarinnar. Fengnar voru niðurstöður erfðaat-hugana sem gerðar hafa verið á íslenskum sjúklingum á síðustu árum. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina ef þeir höfðu eitthvert af eftirfarandi auðkennum: 1) staðfest erfðamörk sjúkdómsins, 2) klínísk einkenni um vöðvaþerping með eða án annarra sjúkdómseinkenna og greiningu staðfesta af tauga- eða barnalækni, 3) fjölskyldusögu um DM og væg einkenni, svo sem skýmyndun á augasteini, og ljóst var að sjúkdómurinn hafði erfst til afkomenda í gegnum viðkomandi. Sjúklingar voru útilokaðir frá rannsókninni þegar sjúkragögn bentu til annarra vöðvavísunargreininga. Þrjú rannsakenda (JEB, GJ, SS) höfðu skoðað ríflega helming sjúklinga sem voru á lífi þegar rannsóknin var gerð.

Til að reikna út heildaralengi var aflað upplýsinga frá Hagstofu Íslands um fjölda Íslendinga þann 31. desember 2003 (290.570 manns). Upplýsingar varðandi aldur, kyn, einkenni, ættarsögu og aldur við byrjun einkenna voru fengnar úr sjúkraskrár viðkomandi, tölvuskráðar og síðan dulkóðaðar fyrir frekari úrvinnslu. Niðurstöður voru miðaðar við algengið þann 31.10. 2004. Við fyrri rannsókn höfðu áttartré sjúklinga verið kortlögð með því að styðjast við ættfræðibækur og ýmis þjóðskjöl. Frekari ættakning var gerð með aðstoð erfðaræðinefndar Háskóla Íslands.

### Niðurstöður

Fjögurhundruð og þrjú einstaklingar fundust sem grunur lék á að hefðu vöðvavísun af einhverjum toga. Yfirferð sjúkragagna þeirra leiddi í ljós að 273 höfðu aðra vöðvavísunarsjúkdóma eða höfðu verið ranglega greindir. Alls fundust 130 lifandi og látnir einstaklingar með staðfestar greiningar á DM. Af þeim voru 82 á lífi, 44 konur og 38 karlar (kynjahlutfall 1,2:1, ekki marktækur munur). Heildaralengi sjúkdómsins reyndist vera  $28,2/10^5$ . 23 sjúklingar (26%) höfðu meðfæddu gerðina, það er  $7,9/10^5$ . Meðalaldur sjúklinga við upphaf einkenna var 27,5 ára (bil: 5-70 ára - meðfædda gerðin ekki talin með). Meðalaldur alls hópsins við rannsókn var 43,5 ára (bil: 1-85 ára). Mynd 1 sýnir aldursdreifingu við byrjun einkenna



**Mynd 1.** Aldur við byrjun einkenna hjá körlum og konum með DM. Meðfædda formið ekki talið með.

**Tafla II.** Klínísk einkenni hjá 82 íslenskum sjúklingum með DM.

Einkenni	Fjöldi sjúklinga með einkenni	Fjöldi sjúklinga án einkenna/vantar upplýsingar um
Skýmyndun á augasteini	19	15/48
Hjartaleiðnitruflanir	27	12/43
Opinmyntur	28	14/40
Öndunartruflanir	30	11/41
Innkirtlatruflanir	33	17/32
Nefmælggi	42	18/22
Vitsmunaskerðing	37	15/30
Há kollvik/ennisskalli	34	19/29
Rýrnun á Sternomastoid vöðvum	48	13/21
Sigin augnlok (ptosis)	49	14/19
Slappir andlitsvöðvar	49	15/18
Vöðvaþerpingur (myotonia)	73	0/9
Staðfest ættarsaga um DM	82	0/0

hjá þeim sjúklingum sem ekki höfðu meðfæddu gerðina.

Eldri gögn sýndu að sjúklingarnir tilheyrðu 25 fjölskyldum en frekari ættakning leiddi í ljós að fjölskyldurnar voru alls 10. Í einni fjölskyldu hafði erfðagallinn komið frá Bretlandi en aðrar fjölskyldur voru alfarið af íslenskum uppruna. Nokkrar upplýsingar varðandi klínísk sjúkdómseinkenni voru tiltækar fyrir tæplega 90% sjúklinganna og eru þær sýndar í töflu II. Erfðarannsóknir hjá 28 einstaklingum sem tilheyrðu DM-fjölskyldum sýndu CTG þrínúkleótíða raðir á litningi 19 hjá 12 einstaklingum, þar af höfðu tveir fyrirboðastökkbreytingu en 10 lengri keðjumyndanir í erfðafninu, allt frá 141-1508 þrínúkleótíða raðir.

### Umræða

Heildaralengi DM á Íslandi ( $28,2/10^5$ ) er hærri en

**Tafla III. Samanburður á algengi DM1 í nokkrum löndum.**

Heimild	Staður	Ár	Fjöldi/10 <sup>5</sup>
Hsiao KM, et al. (30)	Taívan	2003	0,46
Araki S, et al. (22)	Japan	1983	2,0
Pinessi L, et al. (31)	Tórínó, Ítalíu	1982	2,1
Mostacciolo ML, et al. (33)	Veneto, Ítalíu	1975	3,6
Emery AE. (34)	Allur heimurinn	1991	5,0
Monckton G, et al. (32)	Alberta, Kanada	1979	5,6
Siciliano G, et al. (36)	NA- og Mið-Ítalía	2001	9,3
Guðmundsson K. (17)	Ísland	1968	9,6
Burcet J, et al. (28)	Mallorca, Spáni	1992	11,0
Magee A, et al. (29)	N-Írland	1999	12,0
Turnpenny P, et al. (24)	Grampian, Skotlandi	1994	13,4
Lotz BP, et al. (27)	Transvaal, S-Afríku	1985	14,3
Segel R, et al. (26)	Ísrael	2003	15,7
Medica I, et al. (25)	Istria, Króatíu	1998	18,1
Lopez DM, et al. (20)	Guipuzcoa, Spáni	1993	26,5
Peterlin B, et al. (23)	Króatía	1996	27,0
Leifsdóttir G, et al.	Ísland	2004	28,2
Rolander A, et al. (35)	Norrboten, Svíþjóð	1961	36,5
Olofsson B-O, et al. (19)	Norrboten, Svíþjóð	1988	70,0
Chen K, et al. (21)	Guam	1968	76,3
Mathieu J, et al. (18)	Quebec, Kanada	1992	189,0

víða gerist, og þessi rannsókn sýnir þrefalt hærra algengi en fyrri faraldsfræðirannsókn Kjartans Guðmundssonar á árunum 1954-63 sem fann algengið  $9,6/10^5$  (17). Það algengi er í meðallagi miðað við erlendar rannsóknir. Tiltölulega fáar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar í heiminum og eru flestar þeirra eldri en 10 ára. Hafa þær sýnt algengi allt frá  $0,46/10^5$  í rannsókn frá Taiwan frá árinu 2003 til  $189/10^5$  í rannsókn frá Quebec frá árinu 1990 (18-36) (tafla III). Þrjár rannsóknir skera sig úr hvað snertir hátt algengi, frá Quebec (18), Guam (21) og Norður-Svíþjóð (19). Hugsanlega er sjúkdómurinn bundinn kynþáttum því rannsóknir hafa leitt í ljós að óstöðugar þrínúkleótíða raðir á litningi 19 virðast ekki finnast meðal afrískra blökkumanna og eðlileg keðjulengd í erfðafni þeirra virðist mun styttri en meðal annarra kynþátta (37, 38). Hafa menn leitt líkur að því að stökkbreytingin hafi fyrst komið fram eftir að frummaðurinn fluttist frá Afríku til annarra heimsálfa.

Algengi meðfæddrar spennuvisunar var sjöfalt hærra í þessari rannsókn en fannst við rannsókn Kjartans ( $7,9/10^5$  m.v.  $1,07/10^5$ ) (17). Líkleg skýring þykir sú að núverandi rannsókn nái til fleiri einkennalítilla sjúklinga en rannsókn hans. Þá þykir líklegt að hærra algengi meðfædda formsins endurspeglir þá þróun sem orðið hefur í ung-barnalækningum á síðustu áratugum ásamt betri

greiningaraðferðum á meðfæddum erfðasjúkdómum. Þótt lengi hafi verið ljóst að sjúkdómurinn sé ríkjandi erfðasjúkdómur hefur nýtilkomin þekking á erfðagallanum leitt til meiri árvekni fyrir mismunandi klínískum birtingarmyndum hans í þeim fjölskyldum þar sem hann greinist. Einkenni meðfædda formsins skarast við marga aðra sjúkdóma og vangreining á nýburum hefur verið vandamál í gegnum tíðina. Í þessari rannsókn leiddi greining á nýbura í einu tilviki til greiningar á nokkrum einstaklingum sem raunar tilheyrðu þekktari fjölskyldu með sjúkdóminn.

Á heimsvísu var hlutfall meðfæddrar spennuvisunar á Íslandi óvenju hátt (26%). Eldri rannsóknir hafa sagt þetta vera um 10% (34). Flestar erlendu samanburðarrannsóknanna eru þó tiltölulega gamlar og líklegt að aðstæður til greiningar meðal nýbura séu almennt breyttar í dag vegna framfara í DNA-kortlagningu og meiri árvekni fyrir þessum sjúkdómi. Þess má geta til samanburðar að ein rannsókn frá Noregi frá árinu 1988 (39) sýndi algengið meðal barna vera  $1,22/10^5$ , það er svipað og fannst við rannsókn Kjartans enda báðar rannsókir gerðar fyrir tíma erfðagreiningar á sjúkdómnum. Líkt og þessi rannsókn hafa þrjár aðrar faraldsfræðirannsóknir sýnt verulega hækkun á algengi DM innan sama svæðis við endurtekna faraldsfræðirannsókn eftir að erfðagreining varð möguleg (19, 29, 36). Önnur möguleg skýring á háu hlutfalli DM1 sjúklinga með meðfæddu gerðina á Íslandi er hugsanleg vangreining meðal fullorðinna, sérstaklega einstaklinga með vægu gerðina. Það þykir ólíklegt í ljósi þess hve algengið var hátt í þessari rannsókn og hve aðferðir við sjúklingleit voru ýtarlegar.

Þá er hugsanlegt að tíðni á mikilli fjölgun CTG þrínúkleótíða endurtekninga hjá börnum kvenna með DM1 sé óvenju há á Íslandi. Frekari rannsóknir á því sviði gætu varpað athyglisverðu ljósi á erfðir sjúkdómsins.

Einungis fjórar rannsóknir hafa sýnt hærra algengi en þessi rannsókn (18, 19, 21, 35), þar af eru tvær frá sama svæði í Norður-Svíþjóð (19, 35). Tvær aðrar rannsóknir hafa sýnt svipað algengi og þessi (20, 23) (tafla III). Hafa ber í huga að faraldsfræðileg kortlagning á DM í heiminum er ófullkomin og að ríkjandi erfðasjúkdómar eru líklegir til þess að sýna svæðabundið algengi. Þessi rannsókn og rannsókn Kjartans eru einu heilþjóðarrannsóknirnar sem gerðar hafa verið þótt tvær rannsóknir sem taka til heilla eyja, frá Mallorca (24) og Guam (21), hafi sýnt óvenju hátt algengi sem gæti bent til erfðaeinangrunar.

Engar vísbendingar fundust um að DM2 væri til á Íslandi þótt ekki sé útilokað að sú stökkbreyting finnst hérlendis þar sem ekki er búið að erfða-

greina allar fjölskyldurnar og klínísk aðgreining getur verið strembin. Alls hafa 28 einstaklingar úr íslenskum fjölskyldum verið prófaðir fyrir DM1. Af þeim höfðu tveir fyrirboðastökkbreytingu en 10 lengri keðjumyndun í erfðaeftinu, allt frá 141-1508. Fjórir sjúklingar hafa verið prófaðir fyrir DM2 en enginn hefur greinst með þá stökkbreytingu. Skoðun taugalækna eða barnalækna lá fyrir varðandi nær alla sjúklingana, og klínísk einkenni þóttu samkvæmt lýsingu ekki benda til annars en að um DM1 væri að ræða.

Skert frjósemi er talin hluti klínískra einkenna í DM1 og má finna því margar ástæður, svo sem ófrjósemi hjá körlum, aukna tíðni fósturláta, aukinn ungbarnadauða, vitsmunaskerðingu ásamt öðrum sjúkdómseinkennum sem leitt geta til verulegrar fötlunar á unga aldri, auk röskunar á innkirtlastarfsemi í sjúkdómnum. Kom á óvart hve frjósemi var mikil hjá eldri kynslóð sumra fjölskyldnanna þar sem barnafjöldi var allt að 11 sem líklega endurspeglar stuttar þrínúkleótíða keðjur í erfðaefti viðkomandi.

Við teljum líklegt að flestallir íslenskir sjúklingar með augljós einkenni DM hafi verið teknir með í þessari rannsókn og því sennilegt að hún endurspeglar vel heildargengi spennuvisnunar á Íslandi að því marki sem hægt er að kortleggja sjúkdóminn án sérstakrar klínískrar skoðunar á bæði sjúklingum og nákomnum ættingjum þeirra. Slíkt var ekki hluti af þessari rannsókn. Þá er hugsanlegt að stökkbreytinguna megi rekja til sameiginlegs föfður í nú af þeim 10 fjölskyldum sem fundist hafa í rannsókninni, líkt og sýnt var fram á í Quebec þar sem hæsta algengi hefur fundist og reyndist unnt að tengja fjölskyldurnar þegar farið var 350 ár aftur í tímann (18). Ekki er heldur ljóst hvort sjúkdómvaldandi stökkbreytingar komi fram hjá hópi einstaklinga með fyrirboðastökkbreytingu með vægan óstöðugleika. Slíkir einstaklingar eru einkennalausir, en stökkbreytinging getur í kynslóðanna rás leitt til enn frekari aukningar á CTG endurteknum þrínúkleótíðaröðum og meðfylgjandi sjúkdómseinkennum. Eiginleikar vægrar fyrirboðastökkbreytingar eru ekki þekktir en á Íslandi gætu verið kjöraðstæður til rannsókna á því vegna möguleika á ættrakningu og aðgengi að einkennalausum einstaklingum sem tilheyrja stórum ættum. Frekari rannsóknir eru fyrirhugaðar á ættfræði og erfðum þessara sjúklinga.

Að lokum þykir rétt að benda á að reglubundið fyrirbyggjandi eftirlit með þessum sjúklingahópi væri æskilegt vegna innkirtla- og hjartavandamála sem gjarnan fylgja sjúkdómnum.

## Þakkir

Við þökkum öllum sérfræðilæknum sem aðstoðuðu við söfnun upplýsinga um sjúklingahópinn. Ritari taugadeildar Landspítala, Eiríka Urbancic, fær sérstakar þakkir fyrir aðstoð við verkefnið. Rannsóknin var styrkt af vísindasjóði Landspítala á árinu 2004.

## Heimildir

1. Harper PS. Myotonic Dystrophy. WB Saunders Company 1989; 2.
2. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of the trinucleotide CTG repeat at 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799-808.
3. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992; 255: 1256-8.
4. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992; 255: 1253-5.
5. Liquori CL, Ricker K, Mosely ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CTTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864-7.
6. Mankodi A, Logigian E, Callahan L, McClain C, White R, Henderson D, et al. Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science* 2000; 289: 1769.
7. Mankodi A, Thornton CA. Myotonic Syndromes. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 545-52.
8. Zatz M, Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Marie SK, Vainzof M, Pavanello RC. Analysis of the CTG repeat in skeletal muscle of young and adult myotonic dystrophy patients: when does the expansion occur? *Hum Mol Genet* 1995; 4: 401-6.
9. Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ, et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in Myotonic Dystrophy. *Nature* 1992; 355: 545-6.
10. Hunter A, Tsilfidis C, Mettler G, Jacob P, Mahadevan M, Surh L, Korneluk R. The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in Myotonic Dystrophy. *J Med Genet* 1992; 29: 774-9.
11. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658-62.
12. Udd B, Krahe R, Walgren-Petersen Falck B, Kalimo H. Proximal myotonic dystrophy-a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss, and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic disorders. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 217-28.
13. Ricker K, Koch M, Lehman-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448-52.
14. Ricker K, Koch M, Lehman-Horn F, Pongratz D, Speich N, Reiners K, et al. Proximal myotonic myopathy. Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1995; 52: 25-31.
15. Sander HW, Tavoulares GP, Chokroverti S. Heat sensitive myotonia in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1996; 47: 956-62.
16. Ricker K. Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. *J Neurol* 1999; 246: 334-8.
17. Gudmundsson KR. The prevalence of some neurological diseases in Iceland. *Acta Neurol Scand* 1968; 44: 57-69.
18. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C. Genealogical Reconstruction of Myotonic Dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean Area (Quebec, Canada). *Neurology* 1992; 40: 839-42.
19. Olofsson BO, Forsberg H, Andersson S, Bjerle P, Henriksson A, Wedin I. Electrocardiographic Findings in Myotonic Dystrophy. *Br H J* 1988; 59:47-52.
20. Lopez De Munain A, Blanco A, Emparanza JI, Poza JJ, Maso JF, Marti A, et al. Prevalence of Myotonic Dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Neurology* 1993; 43:1573-6.
21. Chen K, Brody JA, Kurland LT. Patterns of neurologic diseases of Guam. *Arch Neurol* 1968; 19: 573-8.

22. Araki S, Uchino M, Kumamoto T. Prevalence studies of Multiple Sclerosis, Myasthenia Gravis, and Myopathies in Kumamoto District, Japan. *Neuroepidemiol* 1987; 6: 120-9.
23. Peterlin B, Medica I, Ladovae E, Batageli M, Piljan S. Cataract patients and potential carriers of myotonic dystrophy mutations. *Eur J Hum Genet* 1996; 4: 119.
24. Turnpenny P, Clark C, Kelly K. Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, Intergenerational deficit and correlation with CTG amplification. *J Med Genet* 1994; 31: 300-5.
25. Medica I, Markovic D, Peterlin B. Characteristics Of Myotonic Dystrophy in Istria: Molecular Genetics Approach-Mutation Analysis. *Acta Neurol Scand* 1998; 22: 477-84.
26. Segel R, Silverstein S, Lerer I, Kahana E, Meir R, Sagi M, et al. Prevalence of Myotonic Dystrophy en Israeli Jews Communities: Internal Community Variation and Founder Premutations. *Am J Med Genet* 2003; 119: 273-8.
27. Lotz BP, van der Meyden CD. Myotonic Dystrophy. Part I. A Genealogical Study in the Northern Transvaal. *S Afr Med J* 1985; 17: 812-4.
28. Burcet J, Canellas F, Cavaller G, Vich M. Epidemiologic Study of Myotonic Dystrophy on the Island of Mallorca. *Neurology* 1992; 7: 61-4.
29. Magee A, Nevin NC. The Epidemiology of Myotonic Dystrophy in Northern Ireland. *Comm Genet* 1999; 2: 179-83.
30. Hsiao KM, Chen SS, Li SY, Chiang SY, Lin HM, Pan H, et al. Epidemiological and genetic studies of myotonic dystrophy type 1 in Taiwan. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 283-9.
31. Pinessi L, Bergamini L, Kantello R, Di Tizio C. Myotonia congenita and myotonic dystrophy: descriptive epidemiological investigation in Turin, Italy (1955-1979). *Ital J Neurol Sci* 1982; 3: 207-10.
32. Monckton G, Hoskin V, Warren S. Prevalence and incidence of muscular dystrophy in Alberta, Canada. *Clin Genet* 1982; 21: 19-24.
33. Mostacciolo ML, Barbujandi G, Armani M, Danieli GA, Angelini C. Genetic Epidemiology of Myotonic Dystrophy. *Genetic Epidemiol* 1987; 4: 289-98.
34. Emery AEH. Population Frequencies of Inherited Neuromuscular Diseases-A World Survey. *Neuromusc Disord* 1991; 1: 19-29.
35. Rolander A, Floderus S. Dystrophia myotonica in the Norbotten district. *Svensk Lakartidn* 1961; 58: 648-52.
36. Siciliano G, Manca ML, Gennarelli G, Angelini C, Rocchi A, Ludice A, et al. Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: re-appraisal after genetic diagnosis. *Clin Genet* 2001; 59: 344-349.
37. Goldman A, Ramsay M, Jenkins T. Absence of myotonic dystrophy in Southern African negroids is associated with a significantly lower number of CTG trinucleid repeats. *J Med Genet* 1994; 31: 37-40.
38. Tishkoff SA, Goldman A, Calafell F, Speed WC, Deinard B, Bonne-Tamir B, et al. A global haplotype analysis of the myotonic dystrophy locus: Implications for the evolution of modern Humans. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1389-402.
39. Tanksrud SE, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in Southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnoses with special reference to „non Duchenne“ muscular dystrophy. *Clin Genet* 1988; 34: 145-52.