

# Presentatie van Myotone Dystrofie type 1 en type 2 in een vijf-generatie familie

Gepubliceerd: 15-10-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Met dit onderzoek willen we deze 5-generatie familie genetisch in kaart brengen en daarmee de aanwezigheid van MD1 en MD2 objectiveren. We willen nagaan of er familieleden zijn met beide aandoeningen en inzicht krijgen in het fenotype en het...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                         |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening                               |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36875

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Presentatie van MD1 en 2 in een 5-generatie familie

## Aandoening

- Overige aandoening
- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

### Synoniemen aandoening

de ziekte van Steinert // de ziekte van Ricker, Proximale Myotone Myopathie

### Aandoening

multisysteemaandoeningen

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

**Overige ondersteuning:** onderzoeksbudget afdeling neuromusculaire ziekten

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** fenotype, myotone dystrofie type 1 (PROMM), myotone dystrofie type 1 (Steinert), stamboom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het verkregen bloed zal worden onderzocht op het DMPK-gen op chromosoom 19 (MD11) en het ZNF9-gen op chromosoom 3 (MD2).

### Secundaire uitkomstmaten

- De uitkomst van de volgende in het bloed te verrichten bepalingen: CK, TSH, fT4,  $\gamma$ -GT, glucose, FSH, LH.
- De uitkomst van klinisch neurologisch onderzoek

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Introductie en achtergrond

De myotone dystrofieën (MD) zijn autosomaal dominant overervende multisysteem aandoeningen. Er zijn op dit moment twee typen myotone dystrofie bekend: myotone dystrofie type 1 (MD1) en myotone dystrofie type 2 (MD2). Beide aandoeningen worden primair gekarakteriseerd door myotonie en progressieve spierzwakte. Naast het vóórkomen van young-onset-cataract, cardiale geleidingsstoornissen, diabetes mellitus, gastrointestinale klachten en cognitieve stoornissen bij beide aandoeningen bestaan er ook duidelijke verschillen tussen MD1 en MD2. Overmatige slaperigheid overdag bijvoorbeeld, een frequent voorkomend symptoom in MD1, komt niet voor bij MD2 [Tieleman 2010]. De ernstige congenitale vorm van MD1 is afwezig bij MD2. Myotone Dystrofie type 1 wordt veroorzaakt door een trinucleotide (CTG) repeat in het DMPK (dystrophia myotonica protein kinase) gen op chromosoom 19q13.3. Dit gen werd ontdekt in 1992 [Brook 1992; Mahadevan 1992]. Het aantal

CTG-repeats in een stabiel niet-pathogeen DMPK-allel varieert tussen de 5 en 36. Een allel dat meer dan 36 repeats bevat kan instabiel worden overgedragen. In het algemeen geldt dat een hoger aantal CTG-repeats in opvolgende generaties binnen een familie correspondeert met een vroeger begin van de ziekte (anticipatie) en met een ernstiger fenotype [Harley 1993]. Het geslacht van de ouder speelt een belangrijke rol in de mate van intergenerationele instabiliteit van de CTG-repeat. De toename van CTG-repeats is over het algemeen hoger bij maternale transmissie vergeleken met paternale transmissie [Lavedan 1993].

Myotone Dystrofie type 2 is klinisch ontdekt in 1994 onder de naam Proximale Myotone Myopathie (PROMM) [Ricker 1994]. Een belangrijk verschil met MD1 is dat MD2 met name gelokaliseerd is in de proximale spieren in plaats van in de distale spieren, en dat er frequent sprake is van spierpijn in de aangedane musculatuur. Daarnaast is er minder vaak sprake van cognitieve stoornissen en betrokkenheid van de aangezichtsspieren. Het genetisch defect van MD2 is in 2001 opgehelderd en bestaat uit een tetranucleotide (CCTG) repeat in intron 1 van het zinc finger protein 9 (ZNF9) gen op chromosoom 3q21.3 [Liquori 2001]. Bij MD2 patiënten is het aantal repeats in het verlengde CCTG extreem variabel, variërend van 75 tot 11.000 repeats, met een gemiddelde van 5.000 [Liquori 2001]. In tegenstelling tot bij MD1 is er geen significante correlatie tussen de beginleeftijd van MD2 en het aantal CCTG-repeats [Ranum 2002].

Hoe verklaren nu deze DNA-defecten de ziektebeelden MD1 en MD2? Normaal gesproken wordt DNA door transcriptie overgeschreven naar pre-mRNA. Dit pre-mRNA wordt via verschillende processen, waaronder RNA-processing en splicing, omgezet in mRNA. Daarna volgt translatie, waarbij mRNA wordt vertaald in een keten van aminozuren, die een eiwit vormen (zie figuur 1). Bij MD ontstaat bij de transcriptie van het defecte gen het verkeerde pre-mRNA, namelijk met een verlengde CUG-repeat bij MD1 en een verlengde CCUG-repeat bij MD2. Dit gemuteerde pre-mRNA vormt met bepaalde eiwitten onoplosbare complexen waardoor stapeling in de celkern optreedt. Het is direct toxisch doordat het leidt tot een veranderde activiteit van splicingsfactoren (waaronder CUG-BP en MBNL1) die nodig zijn bij de vorming van mRNA-transcripts van andere eiwitten. Hierdoor vindt onder andere een abnormale splicing plaats van het pre-mRNA dat opteert voor het chloridekanaal CLCN1, wat in spiercellen leidt tot myotonie. Ook de splicing van andere eiwitten kan niet meer correct plaatsvinden, waaronder die van insulinereceptoren (wat diabetes mellitus veroorzaakt) en troponine T (mogelijk hartritmestoornissen) (zie figuur 2) [Turner 2010].

Of Myotone Dystrofie type 1 en type 2 samen kunnen voorkomen is niet bekend en ook niet te voorspellen. De combinatie van de aanwezigheid van de extreem lange CCUG-repeat in het ZNF9-gen op chromosoom 3 en de lange CTG-repeat in het DMPK-gen op chromosoom 19 in de celkern zou lethaal kunnen zijn en kunnen leiden tot vroege, spontane abortus.

Op dit moment zijn er in de literatuur geen personen beschreven met beide aandoeningen. Mocht de combinatie van de twee typen MD bestaan, dan zou het zeer interessant zijn om het fenotype te bestuderen, gezien de overlap maar

juist ook de verschillen tussen beide ziekten.

In Nederland is recent een grote familie bekend geworden waarin zowel MD1 als MD2 voorkomt, en op DNA-niveau is bewezen. Het betreft een 5-generatie familie, waarvan genetisch materiaal beschikbaar is van mensen uit geboortjaar 1918 of later (i.e. de tweede tot en met de vijfde generatie). De derde generatie bestaat uit 14 siblings, de vierde generatie uit 35 personen. Tot op heden werd bij geen van hen beide diagnoses (MD1 en MD2) gesteld. Ook is het aantal spontane abortussen niet bekend.

Op grond van de statistiek is bij een kwart van de 14 personen van de derde generatie beiden typen MD te verwachten. Het feit dat tot dusver bij geen van de familieleden zowel MD1 als MD2 is gevonden, zou het gevolg kunnen zijn van de mogelijke letaliteit van de combinatie van beide genetische aandoeningen. Een tweede mogelijke reden is dat - indien er één van beide neuromusculaire ziekten wordt gediagnosticeerd - men alle symptomen toeschrijft aan deze ene ziekte, en de zoektocht naar een tweede ziekte niet wordt ingezet.

## **Doel van het onderzoek**

Met dit onderzoek willen we deze 5-generatie familie genetisch in kaart brengen en daarmee de aanwezigheid van MD1 en MD2 objectiveren. We willen nagaan of er familieleden zijn met beide aandoeningen en inzicht krijgen in het fenotype en het overervingpatroon van beide ziekten in deze familie. Met deze informatie kunnen in de toekomst op basis van het klinisch beeld betere voorspellingen gedaan worden over de aanwezigheid van MD1 en/of MD2, en kunnen deze patiënten optimaal worden behandeld en begeleid. Wellicht vinden we geen familieleden met beide aandoeningen maar zijn er juist aanwijzingen zijn dat de combinatie van beide aandoeningen lethaal is. Ook dit is bij de begeleiding van patiënten belangrijke informatie.

Van ieder familielid zal voor participatie in het onderzoek schriftelijke informed consent worden gevraagd. Indien de diagnose MD1 en/of MD2 gesteld wordt en patiënt aangegeven heeft dat hij/zij de uitslag wil weten, dan wordt hij/zij telefonisch benaderd voor een afspraak. Tijdens dit aparte consult zal de uitslag medegedeeld worden, en zal er indien de patiënt één van beide ziekten heeft direct gestart worden met begeleiding en de symptomatische behandeling hiervan.

## **Onderzoeksvraag**

Hoe vaak komen de aandoeningen MD1 en MD2 voor bij patiënten van deze 5-generatie familie?

## **Subvraagstellingen:**

- \* Wat is het fenotype van patiënten met zowel MD1 als MD2?
- \* Wat is het overervingpatroon bij patiënten met zowel MD1 als MD2?
- \* Is de aanwezigheid van zowel de MD1- als de MD2-mutatie lethaal?

## **Relevantie**

Door de familie genetisch in kaart te brengen en te onderzoeken of er

familieleden zijn met MD1 en MD2 kan worden onderzocht wat het fenotype en overervingpatroon is van beide aandoeningen. Deze informatie kan worden ingezet om patiënten optimaal te behandelen en begeleiden.

## **Onderzoeksopzet**

### Protocol

Één van de leden van de vierde generatie van bovenbeschreven familie is in het UMC St. Radboud bekend en heeft aangegeven deel te willen nemen aan wetenschappelijk onderzoek. Via deze proband zullen wij proberen de overige familieleden te bereiken. Zij zullen telefonisch worden benaderd voor uitleg over het onderzoek, en worden gevraagd voor deelname aan het onderzoek. Indien zij hiertoe bereid zijn, zal een informatiebrief opgestuurd worden, waarna ze een week later telefonisch benaderd zullen worden voor definitieve toestemming voor deelname.

Het onderzoek zal op één dag gepland worden. De patiënten komen naar het ziekenhuis, waar eerst een korte anamnese afgenomen zal worden. Vervolgens zal lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek plaats vinden.

### Data analyse

Beschrijving van de frequenties van vóórkomen van DM1 en/of DM2 en het bijpassende fenotype.

### Tijdsplanning en inbedding

Totale duur: 4 maanden.

Start: Q3 2012.

Week 0-2: inlezen literatuur.

Week 2-12: patiënten telefonisch en schriftelijk benaderen, onderzoeksuitvoering.

Week 13-16: data analyse en rapportage.

Rapportage: Q4 2012.

## **Inschatting van belasting en risico**

Belasting en risico's voor de proefpersonen

Eventuele complicaties van een venapunctie zijn: hematoomvorming, nabloeding, infectieverschijnselen, duizeligheid en een accidentele arteriepunctie. Er zijn geen risico's verbonden aan een consult bij de arts.

Patiënten kunnen gebruik maken van een reiskostenvergoeding.

Patiënten kunnen zich desgewenst op ieder tijdstip gedurende de studie terugtrekken zonder dat dit voor hen consequenties heeft en met iedere denkbare reden.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 10  
Nijmegen 6525 GA  
NL

### Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 10  
Nijmegen 6525 GA  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- persoon van de betreffende 5-generatie familie
- leeftijd groter of gelijk aan 18 jaar.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

leeftijd < 18 jaar

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2012

Aantal proefpersonen: 15

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

| Register | ID             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL41136.091.12 |