

Rijedak slučaj bolesnika s miotoničkom distrofijom tipa 1 i multiplom sklerozom – prikaz slučaja

A Rare Case of a Patient with Myotonic Dystrophy Type 1 and Multiple Sclerosis – a Case Report

Matea Prenc^{1*}, Dolores Janko Labinac², Lorena Radolović Prenc², Mirjana Flegarić Bradić¹

¹ KBC Sestre Milosrdnice, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Zagreb, Hrvatska

² Opća bolnica Pula, Djelatnost za neurologiju, Pula, Hrvatska

Sažetak. Cilj: Prikazati bolesnika s iznimno rijetkom združenom pojavnosti miotoničke distrofije tipa 1 i multiple skleroze. Miotonička distrofija tipa 1 najčešća je nasljedna mišićna distrofija u odraslih osoba, dok je multipla skleroza demijelinizacijska autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava uzrokovana međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika. Istodobna pojavnost ovih dviju bolesti opisana je kod samo jednog slučaja u svjetskoj literaturi. **Prikaz slučaja:** 31-godišnji muškarac javlja se s ponavljajućim epizodama spastične ljevostrane hemipareze, ataksije, dizartrije i diplopije uz mentalno nazadovanje i napredovanje mišićne atrofije. DNA analiza, uz pozitivnu obiteljsku anamnezu i EMNG nalaz, potvrdila je da pacijent boluje od miotoničke distrofije tipa 1, no produljeni vidni evocirani potencijali, prisutnost oligoklonalnih traka imunoglobulina G u likvoru i MR nalaz mozga upućivali su na multiplu sklerozu. Primjenom kortikosteroidne terapije neki su se simptomi povukli te se stanje pacijenta poboljšalo. **Zaključak:** Svi klinički i laboratorijski nalazi upućuju na to da pacijent boluje od obiju navedenih bolesti. Ovaj izrazito rijedak slučaj zasigurno može pobuditi znanstveni i stručni interes.

Ključne riječi: miotonička distrofija; multipla skleroza; oligoklonalne trake

Abstract. Aim: To present a patient with an extremely rare combination of myotonic dystrophy 1 and multiple sclerosis. Myotonic dystrophy type 1 is the most common inherited muscular dystrophy in adults, while multiple sclerosis is a demyelinating autoimmune disease of the central nervous system caused by the interaction of genetic and environmental factors. The co-occurrence of these two diseases has only been described in one case in world literature. **Case report:** A 31-year-old male patient presented with repeated episodes of spastic left hemiparesis, ataxia, dysarthria, and diplopia, as well as mental deterioration and progressive muscle atrophy. DNA analysis revealed myotonic dystrophy 1, delayed visual evoked potentials, the presence of oligoclonal bands of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid, and MRI findings of the brain were suggestive of multiple sclerosis. After administration of corticosteroids, the patient's condition improved, and some symptoms resolved. **Conclusion:** All clinical and laboratory findings suggest that the patient suffers from both listed diseases. Since this is an extremely rare case, it can certainly arouse scientific and professional interest.

Keywords: Multiple Sclerosis; Myotonic Dystrophy; Oligoclonal Bands

*Dopisni autor:

Matea Prenc, dr. med.
KBC Sestre Milosrdnice, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb,
Hrvatska
E-mail: prenc.matea2@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Miotonička distrofija tipa 1 (MD 1) je monogenska, autosomno dominantna, multisistemska bolest u kojoj se uz distrofiju mišića tipične distribucije i mitoniju javljaju mentalna deterioracija, katarakta, frontalna ćelavost, endokrini poremećaji, smetnje srčane provodljivosti, hipogonadizam, gastrointestinalni poremećaji i ubrzani katabolizam imunoglobulina^{1,2}. MD 1 najčešće se javlja u odraslih, i to tipično u dobi od 15. do 40. godine života. Mutacija specifična za MD 1 nestabilno je vezivanje citozin-timin-gvanin (CTG) trinukleotida u regiji gena za miotonin-protein kinazu (engl. *Myotonic Dystrophy Protein Kinase*; DMPK) smještenog na dugom kraku 19. kromosoma (19q 13.3)^{3,4}. U zdravih pojedinaca broj ponavljanja CTG tripleta je polimorfan i takvi normalni aleli imaju 5-34 ponavljanja koja se stabilno prenose iz generacije u generaciju. Aleli s 35-49 CTG ponavljanja su tzv. premutacijski aleli, koji kod nosilaca ne uzrokuju simptome bolesti, ali nose rizik za potomstvo uslijed mogućeg porasta broja CTG tripleta. Patogene varijante imaju više od 49 CTG ponavljanja uz međugeneracijsku nestabilnost i tendenciju porasta iz generacije u generaciju^{5,6}. Abnormalne duljine CTG ponavljanja mogu doseći i nekoliko tisuća, posebice u osoba s kongenitalnom miotoničkom distrofijom tipa 1. Visoka prevalencija MD 1 (18,1 na 100 000 stanovnika) u Hrvatskoj nađena je u Istri^{7,8}.

Multipla skleroza (MS) je demijelinizacijska autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava uzrokovana međudjelovanjem genetskih i okolišnih faktora. Mnogobrojna genetička istraživanja, posebice cijelogenomske asocijacijske studije, potvrdila su utjecaj brojnih genetičkih varijanti unutar HLA regije, kao i nekih izvan HLA područja, na podložnost za MS. S druge pak strane, istraživanja okolišnih čimbenika pokazala su cijeli raspon mogućih rizičnih utjecaja, od nedostatka vitamina D, virusa EBV, soli, pušenja, indeksa tjelesne mase (engl. *body mass indeks*; BMI), smanjene fizičke aktivnosti, na pojavnost MS-a. Ukupna prevalencija MS-a u Hrvatskoj je 143,8 na 100 000 stanovnika, a kod muškaraca se većinom javlja između 40. i 49. godine života^{9,10}.

Istodobno pojavljivanje miotoničke distrofije tipa 1 i multiple skleroze iznimno je rijetko te je zabilježeno svega jednom u dosadašnjoj literaturi¹¹.

PRIKAZ SLUČAJA

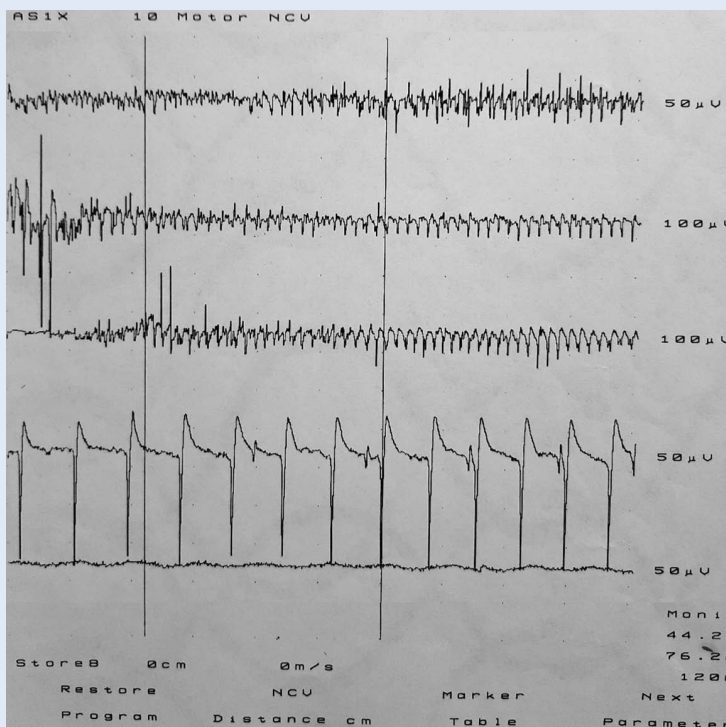
Tridesetjednogodišnji pacijent, po zanimanju fizički radnik u Istri, prvi se put javlja neurologu s prolaznom epizodom utrnulosti lijeve ruke koja je spontano regresirala tijekom dva tjedna. Nakon devet mjeseci pacijent zamjećuje ljevostranu slabost uz trnjenje i dvoslike. Kliničkim pregledom uočavaju se izražena miopatija mišića lica, frontalna ćelavost, distalna slabost ruku i poteškoće u otpuštanju stiska šake. Mišićnom perkusijom po-

Istodobno pojavljivanje miotoničke distrofije tipa 1 i multiple skleroze zabilježeno je svega jednom u dosadašnjoj literaturi. Moguća je zajednička genska podloga na dugom kraku 19. kromosoma ili patološki imunološki odgovor prisutan u objema bolestima.

tvrdeni su miotoni fenomeni u mišićima lica i ekstremiteta. Prisutni su klinički znaci blaže mentalne deterioracije te internuklearne oftalmoplegije. Kožni trbušni refleksi se ne izazivaju. Evidentna je ljevostrana spastična hemipareza uz pojačane mišićne reflekse do klonusa.

Rezultati krvnih pretraga bili su normalni izuzev blaže povišenih vrijednosti ukupne kreatin-fosfokinaze (225 U/L, (RV 24-170 U/L)). Serumska koncentracija imunoglobulina G (IgG) bila je blago snižena (4,105 g/L, (RV 8-17 g/L)), dok je koncentracija IgG u cerebrospinalnom likvoru (CSL) bila povišena (44 mg/L, (RV < 40 mg/L)). Serumske i likvorske koncentracije imunoglobulina A (IgA) i imunoglobulina M (IgM) bile su normalne. Učinjeni su probirni testovi za autoimuni vaskulitis i koagulopatiju, izmjerene su vrijednosti vitamina B12, folata, laktata te markeri virusa hepatitisa A, B i C. Svi navedeni nalazi bili su uredni. Testirana su antitijela na *Borrelia burgdorferi*, *brucellu*, *sypilis* i HIV te ostale neurotropne viruse (herpes simpleks tipa 1 i 2, adenovirus, citomegalovirus, Epstein-Barrov virus) u serumu i likvoru te su svi nalazi bili negativni. Kultura stolice na *Campylobacter* također je bila negativna. Analizom CSL-a nađeno je 16/3 stanica po mililitru (76 % limfociti, 18 % monociti i 6 % plazma-stanice), povišene vrijednosti ukupnih proteina (0,53 g/L, (RV 0,17-0,37 g/L)) i povišene vrijednosti IgG (44 mg/L,

(RV < 40 mg/L)). Izoelektrično fokusiranje CSL-a pokazalo je prisustvo oligoklonalnih traka (engl. *Oligoclonal Bands*; OCBs) imunoglobulina G. Nalaz elektrokardiografije te RTG snimke lubanje i organa prsišta nisu pokazali patoloških promjena. Latencije P100 vidnih evociranih potencijala (VEP) obostrano su bile produžene (P100 desno 111 ms, lijevo 115 ms, (RV $100 \pm 0,5$)). Slušni evocirani potencijal moždanog debla (engl. *Brainstem Auditory Evoked Response*; BAER) pokazao je produljenu latenciju vala V (6,2 ms, (RV $5,8 \pm 0,2$)). Elektroencefalogram je bio uredan. Elektromiografija (EMG) je tijekom uvođenja elektrode, postaktivacijski i u perkusiji uz spontanu aktivnost serijskih repetitivnih izbijanja pretežno fibrilarnog tipa, pokazala i znakove miopatije u nizu mišićnih skupina uz blaži gubitak motornih neurona u distalnim mišićima gornjih i donjih ekstremiteta (Slika 1). Elektroneurografija (*n. peroneus*, *n. tibialis*, *n. medianus*, *n. ulnaris*) pokazala je smanjene amplitude motornih neurona uz normalne latencije i brzine provodljivosti. Odgovori osjetnih živaca (*n. medianus*, *n. ulnaris*, *n. suralis*) bili su unutar normalnih vrijednosti izuzev blago usporenih brzina provodljivosti *n. suralis* (35 m/s), što govori u prilog početnoj osjetnoj neuropatiji.



Slika 1. Elektromiografija (EMG), *m. tibialis anterior* – serija tipičnih miotoničkih izbijanja

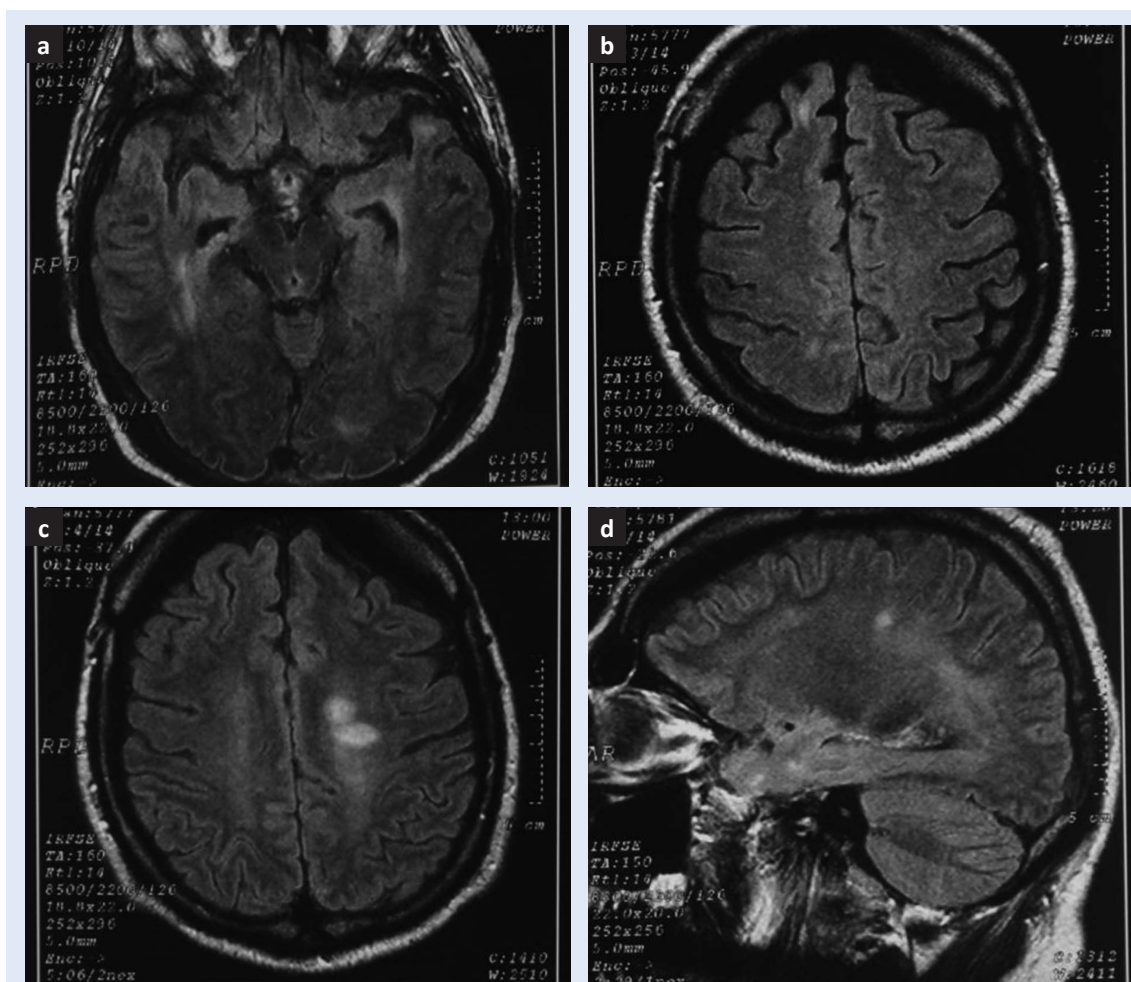
DNA analiza, koristeći tehnologiju lančane reakcije polimeraze (engl. *Polymerase Chain Reaction*; PCR) i hibridizaciju po Southernu, pokazala je jedan uredan alel s 12 CTG tripleta i jedan mutirani alel s više od 259 CTG tripleta, oba u području gena DMPK. Kod pacijentove majke utvrđen je jedan normalan alel s 5 CTG tripleta i jedan mutirani alel s više od 218 CTG tripleta u području gena DMPK.

MR mozga prikazao je konfluirajuće multifokalne hiperintenzivne lezije u mjerenoj snimci T2 (engl. *Weighted Image*; T2WI) i FLAIR (engl. *Fluid Attenuated Inversion Recovery*) sekvenciji lookalizirane u periventrikularnoj bijeloj tvari te jukstakortikalno u frontalnim, parijetalnim i temporalnim režnjevima, izraženije na lijevoj strani, u desnoj hemisferi malog mozga te u moždanom deblu. Izgledom i distribucijom opisane promjene odgovarale su demijelinizacijskim lezijama karakterističnim za MS (Slika 2).

Nakon primjene kortikosteroidne terapije (*Methylprednisolon*, 1000 mg tijekom tri dana) stanje pacijenta se poboljšalo s regresijom hemipareze i diplopije, a uz zaostale simptome miotonične miopatije, mišićne atrofije i poremećaja mentalnih funkcija. Pacijent je otpušten, a nakon godine dana ponovno se javlja epizoda lijevostrane hemipareze i ataksije s daljnjom progresijom mišićne atrofije i kognitivne deterioracije i djelomičnim poboljšanjem stanja nakon ponavljane primjene kortikosteroidne terapije. Na sljedećoj kontroli nakon šest mjeseci ne registrišu se novi simptomi ili znakovi, nakon čega se pacijent nije javljao na daljnje kontrole niti je provodio liječenje.

RASPRAVA

MD 1 je nasljedna mišićna bolest u većini slučajeva povezana sa serumskom hipogamaglobulinemijom. Smanjenje koncentracije serumskog imunoglobulina G posljedično sistemskom hiperkatabolizmu kod pacijenata s miotoničkom distrofijom tipa 1 prvi je put uočeno 1956. godine^{12,13}. MS je stečena demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava kod koje je u 95 % klinički sigurnih slučajeva prisutna intratekalna sinteza OCBs imunoglobulina G u CSL-u^{14,15}. Kod pacijenta prikazanog u ovom slučaju zabilježena je serumska hipogamaglobulinemija, a analizom



Slika 2. MR FLAIR – tipične demijelinizacijske lezije MS-a: a) periventrikularno, b) jukstakortikalno, c) konfluirajuće lezije u centralnoj bijeloj tvari i d) perikalozalno

CSL-a blaga proteinorahija uz povišen omjer imunoglobulina G. Sistemska hipopogamaglobulinemija uvjetovana je hiperkatabolizmom imunoglobulina G. Budući da je koncentracija imunoglobulina G unutar središnjeg živčanog sustava neovisna o sistemske koncentraciji dokle god je krvno-moždana barijera intaktna, koncentracija imunoglobulina G u CSL-u je zbog lokalne sinteze povišena. Slični su rezultati ranije opisani u literaturi¹¹.

Prikladno korištenje neuroradioloških tehnika, osobito MR-a omogućuje da se s velikom sigurnošću na osnovi određenih dijagnostičkih kriterija MS izdvoji iz skupine ostalih sličnih demijelinizacijskih patologija. U miotoničkoj distrofiji tipa 1 davno su opisane strukturalne promjene mozga^{16, 17}. Novija istraživanja uz pomoć MR-a mozga u velikom broju pacijenata oboljelih od miotoničke distrofije tipa 1 potvrđuju difuzno raspoređene hiperintenzivne promjene u supratentorijalnoj

bijeloj tvari u T2WI i FLAIR-u¹⁸, pri čemu je više od polovine lokalizirano supkortikalno ili u centralnoj bijeloj tvari. Promjenama je simetrično zahvaćena bijela tvar objiju hemisfera, uz čestu pojavnost ventrikulomegalije progresivnog tijeka¹⁹. Incidencija lezija najveća je u temporalnim režnjevima, dok infratentorijalna lokalizacija lezija nije zabilježena kod pacijenata s miotoničkom distrofijom tipa 1²⁰.

MD 1 vrijedan je model bolesti bijele tvari koja se očituje uzorkom homogenih supkortikalnih lezija rijetkih u drugim stanjima. Proširenost lezija u korelaciji je s kognitivnim deficitom kompatibilnim sa supkortikalnom demencijom²¹⁻²³. Značajna kognitivna disfunkcija zapažena je kod lezija koje zahvaćaju bijelu tvar neposredno supkortikalno, ali ne i kod isključivo periventrikularno lokaliziranih lezija²⁴⁻²⁶. Neuroradiološki i neuropatološki nalazi u ranijim istraživanjima sugeriraju da su promje-

ne bijele tvari i u miotoničkoj distrofiji tipa 1 posljedica sporog demijelinizacijskog procesa²⁷⁻²⁹. Promjene bijele tvari mozga prisutne u većine pacijenata koji boluju od MS-a, na MR pregledu vide se kao hiperintenzivne lezije koje su u većini slučajeva periventrikularne distribucije, no mogući su i konfluirajući periventrikularni plakovi sa širenjem u centralnu bijelu tvar te pojedinačne jukstakortikalne lezije²⁸. Tipičan periventrikularni poremećaj bijele tvari opisan je kao model u MS-u. Cerebralna atrofija se u multiploj sklerozi rijetko vidi^{21, 22}.

Miotonička distrofija tipa 1 povezana je sa serumskom hipogamaglobulinemijom, a multipla skleroza s povišenom koncentracijom imunoglobulina G u likvoru zbog lokalne sinteze. Promjene bijele tvari kod miotoničke distrofije tipa 1 lokalizirane su supkortikalno supratentorijalno, a kod multiple skleroze periventrikularno supratentorijalno i infratentorijalno. Kognitivni poremećaj uzrokovan je supkortikalnim lezijama.

U multiploj sklerozi lezije bijele tvari pretežito su periventrikularne, a u miotoničkoj distrofiji tipa 1 supkortikalne i uglavnom neinfantorijalne. MR mozga prikazanog pacijenta pokazuje demijelinizacijske lezije različite starosti, smještene pretežno periventrikularno, ali i infratentorijalno, bez prisustva moždane atrofije ili hidrocefalusa, a koje su po osebujnoj „razasutosti u vremenu i prostoru“, karakteristične za MS.

Korelacija multiple skleroze i miotoničke distrofije tipa 1 pokazuje da su za poremećaj kognitivnih funkcija značajne lezije smještene supkortikalno, što je vjerojatno posljedica oštećenja asocijativnih vlakana u supkortikalnim lezijama. Kognitivni poremećaj u objema bolestima kompatibilan je sa supkortikalnom demencijom²³. U studiji o multiploj sklerozi opisana je korelacija poremećaja kognitivnih funkcija i lezija bijele tvari, ali signifikantna povezanost nije dokazana^{21, 22}.

Iako je pojavnost obiju bolesti u istog bolesnika rijetka, nedavna istraživanja u prilog su mogućoj zajedničkoj genskoj podlozi^{30, 31}. MD 1 je autosomno dominantna neuromuskularna bolest uzrokovana ekspanzijom nestabilnog CTG ponavljanja lokaliziranog u nekodirajućoj sekvenciji gena za DMPK na dugom kraku 19. kromosoma. Posljed-

ica ponavljajuće ekspanzije je patološko prekrajanje i prijenos produkata DMPK, što dovodi do smanjene razine DMPK proteina³². Multipli molekularni mehanizam genske ekspresije ne uključuje samo DMPK nego i druge dodatne gene. Ekspresija bolesti na raznim je nivoima i multisistemska. MS je složena bolest s više od dvije stotine gena uključenih u njezin nastanak³³, a jedan od najkonzistentnijih nalaza jest povezanost s HLA (*Human Leucocyte Antigen*), molekulom tipa II, HLA-DRB1*1501-DQB1*0602³⁴⁻³⁷. Smatra se da uz regiju HLA još 20 – 100 genetskih varijanti može biti odgovorno u pridonošenju riziku za nastanak multiple skleroze³⁸, a razmatra se i uloga inačice alela na kromosomu 19q13³⁹⁻⁴⁵.

ZAKLJUČAK

Ovaj slučaj prikazuje rijedak primjer udruženog pojavljivanja miotoničke distrofije i multiple skleroze kod istog pacijenta. Iako je teško zaključivati o zajedničkom faktoru odgovornom za ovakvu pojavnost, jedna od hipoteza jest da upalne stanice pronađene u mišićima pacijenata oboljelih od miotoničke distrofije tipa 1 predstavljaju patološki imunološki odgovor, koji je prisutan i u multiploj sklerozi te povećava sklonost za razvoj obiju bolesti²⁵.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Harper PS. Myotonic dystrophy. 2nd Edition. London: WB Saunders Co, 1989;11–21.
2. Delin S, Pavić L, Sasso A, Barbić I, Krakar G, Nađ I. Kongenitalna miotonička distrofija -prikaz bolesnika. *Pediatr Croat* 2014;58:278–282.
3. Hageman ATM, Gabreels FJM, Liem KD, Renkawek K, Boon JM. Congenital myotonic dystrophy, a report of thirteen cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* 1993;1156:95–101.
4. Sato S, Nakamura M, Cho DH, Tapscott SJ, Ozaki H, Kawakami K. Identification of transcriptional targets for Six5: implication for the pathogenesis of myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2002;11:1045–1058.
5. Canki-Klain N. Diagnostic strategy of genetic muscle disease in Croatia. *Neurol Croat* 2004;53:120–121.
6. Ristić S, Marković D, Janko D, Kružić M. Fenomen antipacije kod pacijenata s miotoničkom distrofijom. *Medicina* 1989;25:117–119.
7. Medica I, Marković D, Peterlin B. Genetic epidemiology of myotonic dystrophy in Istria, Croatia. *Acta Neurol Scand* 2009;95:164–166.
8. Ristić S, Janko D, Marković D, Kružić M. Kliničko-genetička ekspresija motoničke distrofije u Istri. *Lijec Vjesn* 1989; 111:301–304.

9. Benjak T, Štefanić V, Draušnik Ž, Cerovečki I, Roginić D, Habek M et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J* 2018;59:65–70.
10. Materljan E, Sepčić J. Epidemiology of multiple sclerosis in Croatia. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:192–198.
11. Terrence CF. Myotonic dystrophy and multiple sclerosis. *J Neurol* 1976;213:305–308.
12. Lowenthal A, van Sande M, Karcher D. The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the CSF gamma globulins. *J Neurochem* 1960;6:51–56.
13. Wochner RD, Drews G, Strober W, Waldmann TA. Accelerated breakdown of immunoglobulin catabolism. *J Clin Invest* 1966;45:321–329.
14. Miller JR, Burke A, Bever CT. Occurens of oligoclonal bands in multiple sclerosis and other diseases. *Ann Neurol* 1983;13:53–58.
15. Link H, Muller R. Immunoglobulins in multiple sclerosis and infections of the nervous system. *Arch Neurol* 1971;25:326–344.
16. Glantz RH, Wright MS, Huckman MS, Garron DC, Siegel IM. Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1988;45:36–37.
17. Gerard G, Weisberg L. MRI periventricular lesions in adults. *Neurology* 1986;36:998–1001.
18. Fierro B, Daniele O, Akoiso A, Buffa D, La Bua V, Oliveri M et al. Neurophysiological and radiological findings in myotonic dystrophy patients. *Eur J Neurol* 1998;5:89–94.
19. Conforti R, de Cristofaro M, Cristofaro A, Brogna B, Sardaro A, Tedeschi G et al. Brain MRI abnormalities in the adult form of myotonic dystrophy type 1: A longitudinal case series study. *Neuroradiol J* 2016;29:36–45.
20. Leddy S, Serra L, Esposito D, Vizzotto C, Giulietti G. Lesion distribution and substrate of white matter damage in myotonic dystrophy type 1: Comparison with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin* 2021;29:102562.
21. Ron MA, Callanan NM, Warrington EW. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med* 1991;2:59–68.
22. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unvergyat F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frequency, patterns and prediction. *Neurology* 1991;41:685–691.
23. Bird TD, Follet C, Griep E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1983;46:971–980.
24. Plank C. MS: ALS, MS, MD-What s the difference? *Am J Nursc* 1980;80:282–283.
25. Glantz RH, Wright RB, Huckman MS, Garron DC, Siegel IM. Central nervous system magnetic resonance imaging findings in myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1988;45:36–38.
26. Bonetti A, Koivisto K, Pirttila T, Elovara I, Reunanen M, Laksonen M et al. A follow-up study of chromosome 19q13 in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 2009;208:119–124.
27. Ono S, Takahashi K, Fukuoka Y. Intracytoplasmic inclusion bodies of the substantia nigra in myotonic dystrophy: immunohistochemical observations. *J Neurol Sci* 1997;148:193–198.
28. Damian MS, Schilling G, Bachmann G, Simon C, Stoppler S, Dorndorf W. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand* 1994;90:430–436.
29. Krahe R, Ashizawa T, Abruzzese C, Roader E, Carango P, Giacanelli M et al. Effect of myotonic dystrophy trinucleotide repeat expansion on DMPK transcription and processing. *Genomics* 1995;28:1–14.
30. Mishra SK, Currier RD, Smith EE, Malhotra C, Benin J, Hudson JM. Facioscapulohumeral dystrophy associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984;41:570–571.
31. Greer JM. The role of HLA in MS susceptibility and phenotype. *Curr Top Behav Neurosci* 2015;26:1–27.
32. Becker KG, Simon RM, Bailey-Wilson RM, Frwidlin B, Bidison WE, Mc Farland H et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9979–9984.
33. Yeo TW, Jager PL, Gregory SG, Barcellos LF, Walton A, Goris A et al. A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007;61:228–236.
34. Mamedov A, Vorobyeva N, Filimonova I, Zakhaova M, Kiselev I, Bashinskaya V. Protective allele for multiple sclerosis HLA-DRB1* 01:01 provides kinetic discrimination of myelin and exogenous antigens peptides. *Front Immunol* 2020;10:3088.
35. Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 1991;38:1–15.
36. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, Saarela J, Dyment DA, Tiislar M et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nature Genet* 2005;37:1108–1112.
37. Habek M, Brinar V, Borovečki F. Genes associated with multiple sclerosis: 15 and counting. *Genes Immun* 2010;11:397–405.
38. Habek M, Borovečki F, Brinar V. Genomics in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:621–624.
39. Saarela J, Schoenberg FM, Chen D, Finnila S, Parkkonen M, Kuokkanen S et al. Fine mapping of a multiple sclerosis locus to 2.5 Mb on chromosome 17q 22-q24. *Hum Mol Genet* 2002;11:2257–2267.
40. Lucotte GL, French MS. Consortium Confirmation of a gene for multiple sclerosis to chromosome 19q13.3. *Genet Couns* 2002;13:133–138.
41. Margaret A, Pericak V, Jaqueline B, Rimmler JB, Martin ER, Garcia ME Linkage and association analysis of chromosome 19q13 in multile sclerosis. *Neurogenetics* 2001;3:195–201.
42. Barcellos LF, Thomson G, Carrington M, Schafer J, Begovich AB, Lin P. Chromosome 19 single locus and multilocus haplotype associations with multiple sclerosis. Evidence of a new susceptibility locus in Caucasian and Chinese patients. *JAMA* 1997;278:1256–1261.
43. Reunanen K, Finnila S, Laaksonen M, Sumelahti ML, Wilkstrom J. Chromosome 19q13 and multiple sclerosis susceptibility in Finland: a linkage and two stage association study. *J Neuroimmunol* 2002;126:134–142.
44. Bonetti A, Koivisto K, Pirttila T, Elovara I, Reunanen M, Laaksonen M et al. A follow-up study of chromosome 19q13 in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol* 2009 208;119–124.
45. Pericak-Vance MA, Rimmlere JB, Martin ER, Haines JL, Garcia ME, Oksenberg JR et al. Linkage and association analysis of chromosome 19q13 in multiple sclerosis. *Neurogenetics* 2000;3:195–201.