

Cardiale complicaties van myotone dystrofie

T R E F W O O R D E N

CARDIALE AFWIJKINGEN, GELEIDINGSSTOORNISSEN, MYOTONE DYSTROFIE TYPE 1, RITMESTOORNISSEN

C.G. Faber, L. Corsel, P. Meens,
C.E.M. de Die-Smulders en Y.M. Pinto

Samenvatting

Myotone dystrofie type 1 is een erfelijke spierdystrofie waarbij vele andere organen aangedaan kunnen zijn. Cardiale betrokkenheid kan leiden tot ernstige morbiditeit en mortaliteit, ook bij patiënten die nog weinig andere verschijnselen hebben. Ongeveer éénderde van de patiënten overlijdt aan een cardiale oorzaak. Geleidingsstoornissen en hartritmestoornissen komen het meest frequent voor, maar er zijn eveneens aanwijzingen dat cardiomyopathie een rol speelt.

Regelmatige cardiale follow-up en behandeling zijn belangrijk, omdat op deze wijze plotse dood kan worden voorkomen. Bij ernstige geleidingsstoornissen bestaat een indicatie voor een pacemaker, terwijl patiënten met (ventriculaire) aritmieën gebaat kunnen zijn met plaatsing van een intracardiale defibrillator.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2005;106:207-12)

Inleiding

Myotone dystrofie type 1 (DM1) of de ziekte van Steinert is een autosomaal dominant erfelijke aandoening, die gekenmerkt wordt door myotonie en progressieve spierzwakte. Daarnaast kunnen ook vele andere organen zoals het hart, de tractus digestivus, de zintuigen en het centrale zenuwstelsel aangedaan zijn.¹ DM1 is de meest voorkomende erfelijke spierziekte bij volwassenen. De prevalentie varieert van ongeveer 1:8.000 in West-Europa en Noord-Amerika tot 1:20.000 in Japan. DM1 behoort tot de trinucleotiderepeatziekten,

waarbij het aantal herhalingen van een cytosine-thymine-guanine (CTG)-triplet in het myotone-dystrofieproteïnekinase (DMPK)-gen is toegenomen.² Het aantal CTG-herhalingen neemt in de regel toe bij de overdracht van ouder op kind, wat de ernstigere uiting bij nakomelingen van een aangedane ouder (anticipatie) verklaart.^{3,4} Er is een omgekeerde correlatie tussen de repeatlengte en de beginleeftijd van de ziekte.

Bij myotone dystrofie type 2 (DM2 of proximale myotone myopathie: PROMM) komt vooral proximale spierzwakte voor. DM2 presenteert zich voornamelijk op de volwassen leeftijd en ontbeert de ernstige congenitale vorm zoals die bij DM1 voorkomt. Bij DM2 zijn er ook systemische verschijnselen zoals cataract en hartritmestoornissen. De aandoening wordt veroorzaakt door een instabiele CCTG-repeat in het *ZNF9*-gen op chromosoom 3 en is veel zeldzamer dan DM1.

Klinisch beeld en beloop

De klinische presentatie kan van patiënt tot patiënt zeer verschillen, van oudere mensen met preseniel cataract als enige uiting tot baby's met levensbedreigende spierzwakte. Klinisch worden vier ziekte typen onderscheiden: het 'milde' type, het volwassen type, het kindertype en het congenitale (aangeboren) type. Het beloop van de ziekte is onder andere afhankelijk van de leeftijd waarop de eerste symptomen zijn opgetreden.

Het 'milde' type begint na het 50^e levensjaar met cataract. Soms komt ook matige spierzwakte voor, vooral in het gelaat, en geringe of subklinische myotonie.

Bij het volwassen type neemt de spierzwakte slechts geleidelijk toe. Na 20-30 jaar ontstaat ook proximale spierzwakte en ongeveer de helft van de patiënten wordt in de laatste jaren voor het overlijden rolstoelafhankelijk.⁵ De myotonie kan verdwijnen wanneer de spierzwakte toeneemt. In de loop van de tijd treden ook orgaancomplicaties op zoals cataract, hartritmestoornissen, slikproblemen, vertraagde maagontleding, buikpijn, obstipatie en/of diarree, en mentale stoornissen. Deze laatste bestaan uit apathie, verlies van initiatief en een toegenomen slaapzucht en zijn één van de meest onderschatte problemen van de aandoening.⁶ De

meeste patiënten overlijden tussen de 45 en 65 jaar met een mediane leeftijd van 60 jaar.⁵

Leer-, gedrags- en spraakproblemen zijn het belangrijkste kenmerk van het kindertype. Spierzwakte ontwikkelt zich geleidelijk en andere orgaancomplicaties treden later op, wat vergelijkbaar is met het volwassen type. Op latere leeftijd kan een ernstige dysartrie ontstaan.⁷

Het congenitale type wordt gekenmerkt door prenataal aanwezige spierzwakte en na de geboorte ademhalings- en slikproblemen, en contracturen. Van de kinderen met het congenitale type overlijdt 10-15% in de eerste levensmaanden. Wanneer de kinderen deze eerste periode overleven, is de motorische ontwikkeling vertraagd maar de hypotonie verbetert geleidelijk en vrijwel alle kinderen kunnen uiteindelijk zelfstandig lopen. Toename van spierzwakte treedt pas op vanaf de puberteit. De meeste kinderen zijn matig ernstig mentaal geretardeerd, leren wel spreken, kunnen zichzelf verzorgen, maar doorgaans leren ze niet te lezen of te schrijven.

Cardiale complicaties van DM1

Betrokkenheid van de hartspier bij DM1 is één van de meest frequente systemische complicaties van DM1 en is een belangrijke prognostische variabele. Ongeveer één derde van de patiënten overlijdt aan een cardiale oorzaak.^{5,8} Hoewel de kans op cardiale complicaties in de loop van de tijd toeneemt, kunnen zich ook bij patiënten die slechts 'mild' zijn aangedaan ernstige hartritme stoornissen voordoen, soms zelfs als eerste teken van de ziekte. Er bestaat geen duidelijke correlatie tussen CTG-repeatlengte en het optreden van cardiale afwijkingen.⁹ Mogelijk is er echter wel een verband met de leeftijd waarop zich voor het eerst ECG-afwijkingen voordoen.¹⁰

Hoewel zeldzaam, kan bij kinderen eveneens plotse dood voorkomen.¹ Bij patiënten met congenitale DM1, die een mediane overleving hebben van 35-40 jaar, is het percentage dat overlijdt aan een cardiale oorzaak ook ongeveer 30% en niet gerelateerd aan de duur of de ernst van de ziekte.^{5,8}

Geleidingsstoornissen

Geleidingsstoornissen worden het meest frequent gezien (atrioventriculair, intraventriculair). De geleidingsstoornissen zijn in de loop van de tijd progressief en maken plaatsing van een pacemaker bij een deel van de patiënten noodzakelijk.¹¹ De meest voorkomende geleidingsstoornissen zijn toe-

name van het PR-interval op het ECG, een verlengde duur van het QRS-complex en een bundel-takblok. Geleidingsstoornissen kunnen bradycardie veroorzaken en dit kan leiden tot wegrakingen of bijna-wegrakingen.

Aritmieën

Atriale aritmieën zoals atriumflutter en atriumfibrilleren, komen vaak voor. Ventriculaire aritmieën zijn zeldzamer, maar kunnen levensbedreigend zijn. Ritmestoornissen zijn een belangrijke doodsoorzaak bij DM1-patiënten en kunnen aanleiding geven tot plotse hartdood, ook bij jonge patiënten en zelfs bij kinderen.⁹ Een plotse collaps bij een DM1-patiënt moet worden beschouwd als het gevolg van een mogelijke ritmestoornis, waarvoor nadere analyse gerechtvaardigd is.

Cardiomyopathie

Over het voorkomen van cardiomyopathie bestaat nog discussie.¹ Decompensatio cordis is zeldzaam bij DM1 en afwijkingen bij echocardiografie worden in verschillende studies in zeer wisselende frequentie gevonden.^{12,13} Dit heeft ertoe geleid dat sommigen het voorkomen van cardiomyopathie betwijfelen. De ventriculaire aritmieën die kunnen optreden, alsmede de cardiale fibrose bij postmortemonderzoek, wijzen in elk geval op betrokkenheid van het myocardium.¹⁴

Pathogenese

De precieze pathogenese van DM1 is nog niet volledig duidelijk. Het *DMPK*-gen bevindt zich op de lange arm van chromosoom 19 op positie q13. Het gen bestaat uit 15 exonen en heeft een lengte van 13 kilobasen. De verlengde CTG-repeat bevindt zich in het 3' niet-coderende deel van het *DMPK*-gen en is instabiel op weefselniveau en bij overerving.¹⁵ De laatste jaren is gebleken dat vooral het gemuteerde *DMPK*-mRNA een belangrijke rol speelt in de moleculaire pathogenese van DM1.¹⁶ Het mRNA dat afgeschreven wordt van het gemuteerde *DMPK*-gen bevat een abnormaal lange cytosine-uracil-guanine (CUG)-repeat. Het gemuteerde mRNA hoopt zich op in de celkern en vormt daar 'RNA-foci'. In de celkern bindt het gemuteerde *DMPK*-mRNA zich aan het CUG-bindende eiwit (CUG 'binding protein': CUG-BP). Het wegvangen van dit CUG-BP leidt tot een gestoorde RNA-splicing van een aantal andere genen zoals de insulinereceptor, het cardiale troponine T, het spierchloridekanaalgen

en het *TAU*-gen.¹⁷ Mutaties in het cardiale troponine T kunnen leiden tot hypertrofische cardiomyopathie. De vraag of de betrokkenheid van het cardiale troponine T bij DM1 meespeelt bij de cardiale verschijnselen, is nog niet beantwoord.

Daarnaast is er ook een verminderde hoeveelheid van het DMPK-eiwit, dat vooral voorkomt in skelet-, hart- en gladspierweefsel. Dit leidt niet direct tot een verminderde productie van mRNA, omdat de verlengde repeat zich buiten het coderende deel van het gen bevindt. De ophoping van gemuteerd mRNA in de kern heeft echter tot gevolg dat de hoeveelheid DMPK-mRNA dat in het cytoplasma terechtkomt, afneemt en dus de hoeveelheid DMPK-eiwit uiteindelijk verminderd is. Homozygote en heterozygote *Dmpk*-knockoutmuismodellen, die een afwezig of verminderde DMPK-productie hebben, vertonen beide cardiale geleidingsstoornissen die vergelijkbaar zijn met die bij DM1-patiënten.^{18,19}

Ten slotte kan er ook een beïnvloeding zijn door de CTG-repeatexpansie van nabijgelegen genen zoals *SIX5* en *DMWD*. Bij *Six5*-deficiënte muizen werden ook cardiale geleidingsstoornissen gevonden.²⁰

Aanvullend onderzoek

ECG

ECG-afwijkingen, vaak AV-geleidingsstoornissen, worden frequent gezien (tot 80%).²¹ Bij kinderen met het kindertype en het congenitale type van DM1 komen ECG-afwijkingen ook vaak voor, met name sinusbradycardie, AV- en intraventriculaire geleidingsstoornissen.^{22,23}

24-uurs ECG/Holter

Een 24-uurs ECG-registratie laat bij een deel van de patiënten met een normaal uitgang-ECG wel afwijkingen zien, met name atriale en ventriculaire ritmestoornissen.^{24,25} Holter-onderzoek kan derhalve een bruikbare aanvulling zijn op het routine-ECG.

Echocardiografie

Sommige auteurs vonden geen duidelijke echoafwijkingen bij 59 onderzochte patiënten,¹² terwijl anderen bij bijna 20% (van 382 patiënten) linker-ventrikelhypertrofie vonden en hartfalen bij 1,8% van de patiënten.¹³

Cardiaal MRI

Cardiaal MRI-onderzoek bij 32 patiënten toonde een relatie tussen 'fatty infiltration' en induceerbare

tachycardieën bij elektrofysiologisch onderzoek (EFO). Dit is eveneens een aanwijzing voor de rol van een cardiomyopathie bij het ontstaan van deze ritmestoornissen.²⁶ Mogelijk dat MRI-onderzoek sensitiever is voor het aantonen van aantasting van het myocard dan echocardiografie, maar de exacte plaats van de MRI bij de follow-up van DM1-patiënten is nog niet duidelijk.

Elektrofysiologisch onderzoek

Bij EFO wordt met een catheteristatieprocedure onderzocht of en op welke plaats ritmestoornissen induceerbaar zijn. EFO is een bruikbaar onderzoek om (asymptomatische) AV-geleidingsstoornissen en aritmieën op te sporen.^{9,27} Eerder onderzoek toonde bij EFO induceerbare atriale ritmestoornissen, die overeenkomen met de AV-geleidingsstoornissen, bij 41% van de patiënten. Bij 18% konden ventriculaire aritmieën worden opgewekt, juist vaker op jongere leeftijd.^{9,11}

Eigen data

In Maastricht wordt al vele jaren een register bijgehouden van DM1-patiënten.⁵ In een cohort van 414 patiënten zijn 175 patiënten tijdens de follow-upperiode van 20 jaar overleden. Bij 113 (65%) patiënten kon de doodsoorzaak worden achterhaald. Bij 40 patiënten (35%) bleek sprake te zijn van een gedocumenteerde plotse dood, vaak op jonge leeftijd. Opvallend is dat 9 van deze patiënten plots overleden, ondanks een geïmplanteerde pacemaker. Zeventig procent van de patiënten met het volwassen type DM1 had een afwijkend ECG. Bij het kinder- en congenitale type op volwassen leeftijd (gemiddeld 33 jaar oud) was dit 63% (n=27). De ECG-afwijkingen namen in de loop van de tijd toe. Met name het PR-interval en de breedte van het QRS-complex namen in 5 jaar tijd significant toe. Echocardiografieafwijkingen werden bij 61% van de 51 patiënten met het volwassen type DM1 gezien, vooral een toename van linkeratriumdiameter, linkerventrikelmassa, linkerventrikelend diastolische en systolische diameter. Deze afwijkingen waren in de loop van de tijd eveneens progressief. Van de 22 patiënten met het congenitale of kindertype DM1 had 37% afwijkingen, waarbij vooral de linkerventrikelmassa toenam. Deze afwijkingen bij echocardiografie suggereren eveneens dat er niet alleen een aantasting is van het geleidingsstelsel, maar dat er ook een cardiomyopathie kan ontstaan met daarvoor ventriculaire ritmestoornissen.

Behandeling en begeleiding

Er bestaat consensus dat regelmatige cardiale controle noodzakelijk is bij DM1-patiënten, maar er is onduidelijkheid over de frequentie van onderzoek en over welk aanvullend onderzoek verricht moet worden.¹ Vaak wordt een jaarlijks ECG geadviseerd maar aritmieën, die aanvankelijk vaak asymptomatisch zijn, kunnen met een ECG gemist worden. Dit is de reden dat naast een jaarlijks ECG eens per 2 jaar een Holter-registratie (indien er tenminste geen klachten zijn) en eens per 3-5 jaar een echocardiografie wordt geadviseerd.¹¹ Wanneer het ECG afwijkingen laat zien (PR>0,20 s, QRS>0,12 s, sinusdysfunctie, paroxysmaal AV-blok) bestaat er een indicatie voor een EFO.¹¹

Bij symptomatische patiënten (met (pre-)syncope, duizeligheid, hartkloppingen of tachycardie) is een Holter-registratie geïndiceerd. Indien de diagnose niet duidelijk is, moet een EFO worden overwogen.¹¹ Indicaties voor pacemakerimplantatie zijn een hooggradig AV-blok, met of zonder symptomen²⁸ of indien er bij EFO een duidelijk verlengd His-ventriculair interval (>70 ms) wordt gevonden.²⁹ Een pacemaker beschermt echter niet tegen (ventriculaire) tachycardieën. Lazarus et al. vonden in een studie met een follow-upduur van gemiddeld 53 maanden dat er bij meer dan 80% van de patiënten met een pacemaker episodes waren van brady- of tachycardieën.²⁹ Ventriculaire tachyarritmie deed zich voor bij 26% van de patiënten.

Indien ventriculaire ritmestoornissen zijn vastgesteld, of wanneer deze bij EFO kunnen worden opgewekt, dient een intracardiale defibrillator (ICD) overwogen te worden.

Toekomstig wetenschappelijk onderzoek

Cardiale complicaties, en vooral aritmieën, vormen een belangrijke doodsoorzaak bij DM1-patiënten. Dit geldt ook voor patiënten die slechts 'milde' neuromusculaire problemen hebben.^{5,8,30} Er zijn nog onvoldoende data uit wetenschappelijk onderzoek om tot een consensus te komen over het beste beleid bij DM1-patiënten. Welk aanvullend onderzoek dient te gebeuren, met welke frequentie, vanaf welke leeftijd, wat het juiste moment voor plaatsing van een pacemaker of ICD is: toekomstig wetenschappelijk onderzoek moet antwoord geven op deze vragen. Eveneens is onduidelijk wat het beleid moet zijn bij patiënten met het 'milde' type, hoewel ook voor deze patiënten geldt dat de ernst van de ziekte niet gerelateerd is aan het voorkomen van

cardiale complicaties.

Totdat meer gegevens uit onderzoek bekend zijn, verdient het aanbeveling om DM1-patiënten systematisch te controleren, temeer daar het meeste aanvullend onderzoek niet-invasief is en cardiale mortaliteit hoogstwaarschijnlijk voorkomen kan worden.

Conclusie

Cardiale complicaties komen frequent voor bij DM1-patiënten en ruim éénderde overlijdt hieraan op relatief jonge leeftijd. Het meest frequent komen geleidings- en ritmestoornissen voor maar er zijn ook aanwijzingen dat een cardiomyopathie een rol kan spelen.

Een pacemaker biedt goede bescherming in geval van een AV-blok. Regelmatige cardiale follow-up is noodzakelijk, waarbij in ieder geval een ECG, een Holter-registratie en een echocardiografie verricht dienen te worden. Bij verdenking op ritmestoornissen heeft EFO een plaats en dient plaatsing van een ICD te worden overwogen.

Referenties

1. Harper PS. *Myotonic dystrophy*. 3rd ed. London: Saunders; 2001.
2. Harley HG, Rundle SA, Reardon W, Myring J, Crow S, Brook JD, et al. Unstable DNA sequence in myotonic dystrophy. *Lancet* 1992;339:1125-8.
3. Höweler CJ, Busch HF, Geraedts JP, Niermeijer MF, Staal A. Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* 1989;112:779-97.
4. Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1993;52:1164-74.
5. De Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998;121:1557-63.
6. Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy—forgotten aspects of an often neglected condition. *Curr Opin Neurol* 1997;10:399-401.
7. De Die-Smulders CEM. Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy [dissertation]. Maastricht: Maastricht University; 2000.
8. 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.
9. Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Junien C, Coste J, et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation

- 1 Iedere patiënt met myotone dystrofie type 1 dient jaarlijks gecontroleerd te worden, waarbij in ieder geval gevraagd moet worden naar verschijnselen van (bijna) flauwvallen, duizeligheid of hartkloppingen.
- 2 Bij cardiaal asymptomatische patiënten wordt jaarlijks een ECG gemaakt, éénmaal per twee jaar een Holter-registratie en éénmaal per drie jaar een echocardiografie.
- 3 Bij symptomatische patiënten of indien het aanvullende onderzoek afwijkingen laat zien, moet elektrofysiologisch onderzoek worden overwogen.
- 4 Bij patiënten met een AV-blok moet plaatsing van een pacemaker worden overwogen.
- 5 Aanwijzingen voor ventriculaire tachyaritmieën zijn een indicatie voor het plaatsen van een intracardiale defibrillator.

in myotonic dystrophy. Circulation 1999;99:1041-6.

10. Antonini G, Giubilei F, Mammarella A, Amicucci P, Fiorelli M, Gragnani F, et al. Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: correlation with CTG repeats. *Neurology 2000;55:1207-9.*

11. Duboc D, Eymard B, Damian MS. Cardiac management of myotonic dystrophy. In: Harper PS, Van Engelen BGM, Eymard B, Wilcox DE, editors. *Myotonic dystrophy. Present management, future therapy.* New York: Oxford University Press; 2004. p. 85-93.

12. Badano L, Autore C, Fragola PV, Picelli A, Antonini G, Vichi R, et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol 1993;71:987-91.*

13. Bhakta D, Lowe MR, Groh WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am Heart J 2004;147:224-7.*

14. Nguyen HH, Wolfe JT 3rd, Holmes DR Jr., Edwards WD. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol 1988;11:662-71.*

15. Groenen P, Wieringa B. Expanding complexity in myotonic dystrophy. *Bioessays 1998;20:901-12.*

16. Nagamitsu S, Ashizawa T. Myotonic dystrophies. *Adv Neurol 2002;88:293-314.*

17. Ranum LP, Day JW. Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. *Am J Hum Genet 2004;74:793-804.*

18. Berul CI, Maguire CT, Aronovitz MJ, Greenwood J, Miller C, Gehrmann J, et al. DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. *J Clin Invest 1999;103:R1-7.*

19. Saba S, Vanderbrink BA, Luciano B, Aronovitz MJ, Berul CI, Reddy S, et al. Localization of the sites of conduction abnormalities in a mouse model of myotonic dystrophy.

J Cardiovasc Electrophysiol 1999;10:1214-20.

20. Wakimoto H, Maguire CT, Sherwood MC, Vargas MM, Sarkar PS, Han J, et al. Characterization of cardiac conduction system abnormalities in mice with targeted disruption of Six5 gene. *J Interv Card Electrophysiol 2002;7:127-35.*

21. Church SC. The heart in myotonia atrophica. *Arch Intern Med 1967;119:176-81.*

22. Forsberg H, Olofsson BO, Eriksson A, Andersson S. Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. *Br Heart J 1990;63:119-21.*

23. Morgenlander JC, Nobria V, Saba Z. EKG abnormalities in pediatric patients with myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol 1993;9:124-6.*

24. Fragola PV, Luzi M, Calo L, Antonini G, Borzi M, Frongillo D, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol 1994;74:1070-2.*

25. Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res 1997;33:13-22.*

26. Vignaux O, Lazarus A, Varin J, Coste J, Carlier P, Argaud C, et al. Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiologic test

findings: initial results. Radiology 2002;224:231-5.

27. Griggs RC, Davis RJ, Anderson DC, Dove JT. Cardiac conduction in myotonic dystrophy. *Am J Med 1975;59:37-42.*

28. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation*

2002;106:2145-61.

29. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1645-52.

30. Melacini P, Buja G, Fasoli G, Angelini C, Armani M, Scognamiglio R, et al. The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight-year follow-up in 17 patients. *Clin Cardiol* 1988;11:231-8.

Ontvangen 9 maart 2005, geaccepteerd 13 juni 2005.

Correspondentieadres auteurs:

Mw. dr. C.G. Faber, neuroloog
Mw. drs. L. Corsel, student Geneeskunde
Drs. P Meens, student Geneeskunde
Mw. dr. C.E.M. de Die-Smulders, klinisch geneticus
Dr. Y.M. Pinto, cardioloog

Academisch ziekenhuis Maastricht
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Tel: 043 387 50 59
E-mail: c.faber@neurologie.azm.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.



Het Diabetes Fonds zoekt 3000 nieuwe collectanten. Dat is hard nodig met 65.000 nieuwe patiënten per jaar. Met slechts 2 uur van uw tijd kunt u mee helpen aan de oplossing... De collectebussen staan klaar.

Be: (033) 422 65 20
of ga naar www.diabetesfonds.nl

**ZONDER UW HULP
KOMEN WE NERGENS**



CBF
VOOR
GOEDE DOELLEN