

Dystrofia mięśniowa typu Emery'ego-Dreifussa – spojrzenie kardiologa

Emery-Dreifuss muscular dystrophy – a cardiologist's perspective

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna w Warszawie

Adres do korespondencji: Michał Marchel, I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna w Warszawie, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: 022 599 21 70, e-mail: michal.marchel@amwaw.edu.pl, <http://www.amwaw.edu.pl/cardiology>

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Dystrofia mięśniowa typu Emery'ego-Dreifussa (EDMD) charakteryzuje się m.in. różnego stopnia zajęciem mięśnia sercowego. Pacjenci pozostają nierzadko bezobjawowi mimo istotnego uszkodzenia mięśnia sercowego. Kardiomiopatia towarzysząca EDMD może przebiegać z niegroźnymi nadkomorowymi zaburzeniami rytmu, zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego wymagającymi niejednokrotnie implantacji układu stymulującego, różnego stopnia bezobjawową dysfunkcją skurczową. Zajęcie mięśnia sercowego może być przyczyną nagłego zgonu. Pytanie o różnice w obrazie kardiologicznym pacjentów z EDMD rozwijającym się na podłożu dwóch różnych defektów genetycznych o odmiennym typie dziedziczenia wciąż pozostaje otwarte. W pracy uwzględniono najnowsze dane dotyczące powikłań kardiologicznych u pacjentów z EDMD, dyskutowano możliwości prewencji i terapii kardiomiopatii towarzyszącej chorobie, jak również zaprezentowano powikłania kardiologiczne w perspektywie innych laminopatii. Podkreślono znaczenie kompleksowej opieki i interdyscyplinarności zagadnienia.

SŁOWA KLUCZOWE: dystrofia mięśniowa typu Emery'ego-Dreifussa, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, laminopatie

Summary

Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is characterized by various degrees of cardiac involvement. It concerns clinically asymptomatic patients, patients with arrhythmia, and patients with heart failure due to systolic dysfunction. Cardiomyopathy due to EDMD may lead to sudden cardiac death. The variations in the clinical picture of cardiomyopathy in the two forms of EDMD with regard to the type of inheritance are still unclear. The following paper discusses the most recent papers concerning cardiac complications in EDMD and possibilities of their prevention and therapy. Various cardiologic complications in context of different laminopathies have been presented. It lays particular emphasis on the comprehensiveness of treatment and the interdisciplinary nature of the issue.

KEY WORDS: Emery-Dreifuss muscular dystrophy, cardiomyopathy, arrhythmias, heart failure, laminopathies

WPROWADZENIE

Dystrofie mięśniowe charakteryzują się postępującym osłabieniem i zanikiem mięśni szkieletowych. W kontekście strukturalnego i czynnościowego podobieństwa komórek mięśni obwodowych i kardiomiocytów nie jest niczym zaskakującym, że

w przebiegu dystrofii mięśniowych nierzadko ulega zajęciu również mięsień sercowy. Oczywiście, istniejące różnice między komórkami mięśni szkieletowych a kardiomiocytami w zakresie obciążenia, ostatecznego efektu nawet identycznej mutacji, nie zawsze identycznych izoform poszczególnych białek, a także możliwości kompensacji określonych niedoborów sprawiają, że obraz

Brak uchwytnych zaburzeń, objawów pochodzenia sercowego
Nadkomorowe zaburzenia rytmu (tachykardia zatokowa, pobudzenia dodatkowe, migotanie przedsionków, wygaszenie czynności elektrycznej przedsionków, zastępcze rytmy węzłowe)
Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy I i II stopnia, blok całkowity)
Komorowe zaburzenia rytmu (pobudzenia dodatkowe, nieutralone częstokurcze komorowe)
Bezobjawowa dysfunkcja skurczowa
Kardiomiopatia nierozstrzeniowa (upośledzona funkcja skurczowa lewej komory przy braku jej istotnego powiększenia)
Kardiomiopatia rozstrzeniowa
Pełnoobjawowa niewydolność serca
Kardiomiopatia restrykcyjna
Skrajna niewydolność serca wymagająca transplantacji
Nagły zgon sercowy

Tabela 1. Manifestacja kliniczna zmian w mięśniu sercowym u pacjentów z EDMD

kardiologiczny chorych z dystrofiami mięśniowymi jest bardzo różnorodny, a stopień fenotypowej ekspresji nawet identycznego defektu bardzo zmienny.

Najczęstszą postacią dystrofii jest dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a (DMD) oraz jej alleliczna forma – dystrofia typu Beckera (BMD). Opisano ponadto postać dystrofii związaną również z defektem w genie dystrofiny, charakteryzującą się minimalnym zajęciem mięśni obwodowych, ale istotnym zajęciem mięśnia sercowego pod postacią kardiomiopatii rozstrzeniowej sprzężonej z chromosomem X.

OBRAZ KARDIOLOGICZNY PACJENTÓW Z DYSTROFIĄ TYPU EMERY'EGO-DREIFUSSA

Dystrofia mięśniowa typu Emery'ego-Dreifussa (EDMD) charakteryzuje się stosunkowo łagodnie postępującym osłabieniem mięśni i wczesnym pojawianiem się przykurczy. Nie stwierdza się w tej postaci przerostu prawdziwego czy rzekomego mięśni łydek ani upośledzenia umysłowego. Osoczowe stężenia kinazy kreatynowej są istotnie podwyższone, choć w znacznie mniejszym stopniu niż w przypadku DMD czy BMD. Ponadto typowe dla EDMD jest różnego stopnia zajęcie mięśnia sercowego, występujące u chorych bezobjawowych, pacjentów z niegroźnymi nadkomorowymi zaburzeniami rytmu, pa-

cientów z zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego wymagających niejednokrotnie implantacji układu stymulującego, chorych z różnego stopnia bezobjawową dysfunkcją skurczową oraz pacjentów z pełnoobjawową kardiomiopatią rozstrzeniową i zaawansowaną niewydolnością serca wymagających nawet transplantacji serca (tabela 1). Opisywano również przypadki nagłych zgonów sercowych w tej grupie.

POSTĘPUJĄCY CHARAKTER ZMIAN KARDIOLOGICZNYCH

U pacjentów z dystrofią mięśniową typu Emery'ego-Dreifussa ryzyko zaburzeń rytmu wzrasta z wiekiem; w początkowym okresie mają one charakter zespołu bradykardia-tachykardia, pierwotnie jeszcze bez zaburzeń hemodynamicznych. Zazwyczaj kolejno rejestrowane są: bradykardia zatokowa, zahamowania zatokowe oraz dołączające się nadkomorowe zaburzenia rytmu – od pojedynczych pobudzeń dodatkowych i zwiększonej gotowości do ich wyzwania, poprzez tachyarytmie nadkomorowe, napadowe migotanie przedsionków z tendencją do ich utrwalania się, aż do epizodów tzw. „ciszy elektrycznej” przedsionków.

Objawy kliniczne u chorych z zaburzeniami rytmu w zespole EDMD występują stosunkowo późno. Zwraca uwagę brak objawów klinicznych pomimo bardzo wolnej

XR-EDMD (związana z defektem w <i>STA</i>)	AD-EDMD (związana z defektem w <i>LMNA</i>)
Dominują zaburzenia przewodnictwa	Dominuje dysfunkcja skurczowa
Wcześniejsze objęcie procesem mięśnia przedsionków	Wcześniejsze objęcie procesem mięśnia komór
Dłużej zachowana prawidłowa wielkość lewej komory, nawet przy obecnych zaburzeniach kurczliwości	Wcześniejszej pojawiająca się rozstrzeń lewej komory
Nagły zgon sercowy wynikający raczej z napadowego bloku całkowitego	Nagły zgon wtórny raczej do groźnych zaburzeń rytmu w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej
Wskazane wczesna diagnostyka w kierunku bradyarytmii i implantacja stymulatora serca	Do rozważenia implantacja wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora

Tabela 2. Różnorodność obrazu kardiologicznego w dwóch różnych postaciach EDMD

czynności serca. Pośrednio może to świadczyć o dobrej jeszcze funkcji skurczowej lewej komory w okresie już zaawansowanej patologii w obrębie przedsionków.

Początkowo fenotyp dystrofii typu Emery'ego-Dreifussa przypisywano wyłącznie niedoborom emeryny, białka otoczki jądrowej kodowanego przez gen zlokalizowany na chromosomie X (*STA*). Było to zgodne z obserwowanym od dawna typem dziedziczenia sprzężonego z chromosomem X⁽¹⁾. Wkrótce zidentyfikowano postać choroby dziedziczoną autosomalnie dominująco, odnotowując jednocześnie przypadki choroby u kobiet. W tej postaci defekt genetyczny dotyczył chromosomu 1. (1q21.2-21.3) i skutkował brakiem białka otoczki jądrowej – laminy A/C (gen *LMNA*)⁽²⁾. Pytanie o różnice w obrazie kardiologicznym pacjentów z EDMD rozwijającym się na podłożu dwóch różnych defektów genetycznych o odmiennym typie dziedziczenia wciąż pozostaje otwarte (tabela 2). Wyrażony jest pogląd, że w grupie chorych z EDMD na podłożu laminopatii ryzyko nagłego zgonu w mechanizmie tachyarytmii jest większe i należy w tej grupie stosować wszczepialne kardiowertery-defibrylatory, być może z opcją stymulacji resynchronizującej w prewencji nagłego zgonu sercowego. W tabeli 3 przedstawiono propozycję diagnostyki i leczenia kardiologicznego chorych z rozpoznaną EDMD.

OBECNY STAN WIEDZY

Wciąż brak jest pełnych danych dotyczących funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u pacjentów z EDMD. Duży wkład w badania tego zagadnienia ma polska grupa naukowców pod przewodnictwem prof. I. Hausmanowej-Petrusewicz. W badaniu Dramińskiej i wsp.⁽³⁾ oceniono czynność lewej komory w grupie 27 pacjentów z potwierdzoną genetycznie dystrofią mięśniową typu Emery'ego-Dreifussa. W 23 przypadkach była to postać sprzężona z X, u 4 chorych defekt dotyczył genu *LMNA*. U 20 pacjentów stwierdzono rytm zatokowy, podczas gdy 7 miało migotanie przedsionków, ewentualnie implantowany stymulator serca. Grupę kontrolną w tym badaniu stanowiło 16 zdrowych ochotników, w tym samym wieku. Średni wymiar końcowo-rozkurczowy lewej komory nie różnił się między grupami, choć u trzech pacjentów z EDMD ujawniono istotne powięk-

szenie lewej komory. Co ciekawe, stwierdzono wyższy indeks masy lewej komory u chorych z EDMD w porównaniu z grupą kontrolną. U jednej piątej wykazano istotną dysfunkcję skurczową, przy czym frakcja wyrzutowa lewej komory była istotnie mniejsza w grupie z EDMD. Wszyscy chorzy z istotnym upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory charakteryzowali się typem dziedziczenia sprzężonego z X, u wszystkich pacjentów z EDMD na podłożu laminopatii stwierdzono zachowaną funkcję skurczową lewej komory.

Najbardziej wyczerpującej odpowiedzi na pytanie o obraz kardiomiopatii u pacjentów z EDMD rozwijającej się na podłożu laminopatii udzielił Sanna i wsp.⁽⁴⁾ W cytowanym badaniu poddano średnio 29-miesięcznej obserwacji 10 niespokrewnionych pacjentów z EDMD na podłożu laminopatii. U 5 z nich w okresie obserwacji stwierdzono progresję zmian w sercu. Jeden chory z utrwalonym migotaniem przedsionków oraz implantowanym stymulatorem serca z powodu objawowej bradykardii zmarł nagle. U 4 chorych stwierdzono postępującą dysfunkcję skurczową lewej komory. Spektrum nadkomorowych zaburzeń rytmu było bardzo szerokie: od utrwalonego migotania przedsionków, przez nietypowe napadowe trzepotanie przedsionków, częstoskurcze przedsionkowe, po kompletny brak czynności elektrycznej przedsionków z zastępczym rytmem węzłowym. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono migotanie przedsionków na początku obserwacji, ujawniono postępującą dysfunkcję mięśnia sercowego. U jednego chorego, u którego rozwinęła się ciężka niewydolność serca, wykryto dodatkowo nieutrwalone częstoskurcze komorowe i ostatecznie zmieniono rodzaj stymulacji na stymulację dwukomorową – resynchronizującą. Co ciekawe, u tego pacjenta ciężkiej dysfunkcji skurczowej lewej komory nie towarzyszyła rozstrzeń jej jamy, odnotowano prawidłowe wymiar końcowo-rozkurczowy i objętość końcowo-rozkurczową. U dwóch kolejnych badanych nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości, mimo że od wystąpienia objawów neurologicznych upłynęło w jednym przypadku 13, a w drugim 43 lata. U jednego z nich dziedziczenie miało charakter autosomalnie recesywny, co pozwoliło na wysunięcie przypuszczenia, że ta forma EDMD związana jest z łagodniejszą postacią kardiomiopatii. Nie dysponujemy jak dotąd innymi danymi potwierdzającymi takie przypuszczenia.

Badanie EKG metodą Holtera co 12 miesięcy

Badanie echokardiograficzne co 12 miesięcy

Ocena stężeń peptydów natriuretycznych typu B (BNP) we wczesnej diagnostyce dysfunkcji skurczowej lewej komory co 12 miesięcy

Prewencja rozwoju dysfunkcji skurczowej lewej komory z zastosowaniem inhibitorów ACE

Prewencja rozwoju dysfunkcji skurczowej lewej komory z zastosowaniem beta-adrenolityków (u pacjentów zabezpieczonych stałą stymulacją)

Rozważenie wskazań do zastosowania stymulacji dwukomorowej – resynchronizującej

Implantacja kardiowertera-defibrylatora w prewencji pierwotnej nagłego zgonu sercowego

Tabela 3. Propozycja diagnostyki i leczenia kardiologicznego chorych z rozpoznaną EDMD

Również obraz kardiologiczny pacjentów z EDMD rozwijającą się na podłożu emerynopatii jest niejednorodny. Ciekawy przyczynek do dyskusji na temat wpływu charakteru mutacji na przebieg schorzenia stanowi ostatnio opublikowane doniesienie Sakaty i wsp.⁽⁵⁾ Autorzy omówili przypadki EDMD w dwóch rodzinach – w sumie 16 nosicieli mutacji w 6. eksonie genu *STA*. Bradyarytmie wymagającą implantacji układu stymulującego stwierdzono u wszystkich 7 mężczyzn nosicieli mutacji i u 2 z 9 kobiet. Trzech mężczyzn, u których nie implantowano stymulatora, zmarło nagle. W tej rodzinie nikt z męskich nosicieli mutacji nie miał wcześniej zdiagnozowanej dystrofii mięśniowej. Autorzy sugerują, że ta właśnie lokalizacja mutacji w obrębie 6. eksonu w *STA* może skutkować bardzo łagodnym fenotypem neurologicznym i współistniejącym „złośliwym” przebiegiem kardiologicznym.

Należy podkreślić, że u około 20-30% pacjentów z fenotypem klinicznym EDMD nie udaje się zidentyfikować nieprawidłowości genetycznych ani w zakresie *STA*, ani *LMNA*. Stąd też w wielu ośrodkach trwają intensywne prace nad identyfikacją podłoża genetycznego występowania fenotypu EDMD u tych chorych. Muntoni i wsp.⁽⁶⁾ opisali dwa niezwykle interesujące przypadki nietypowo ciężkiego przebiegu EDMD. U chłopca z rodziny, w której uprzednio potwierdzono EDMD na podłożu emerynopatii o typie dziedziczenia sprzężonego z chromosomem X, przebieg choroby był jednak nietypowy, a zajęcie układu nerwowo-mięśniowego szybko postępujące. W wieku 11 lat wystąpiły zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego wymagające implantacji stymulatora serca, a w kilka lat później złożone komorowe zaburzenia rytmu oraz ciężka postać kardiomiopatii rozstrzeniowej przebiegająca z pełnoobjawową niewydolnością serca. U pacjenta wykryto współistnienie dwóch nowych mutacji w *LMNA*. Drugi przypadek dotyczył chłopca z potwierdzoną EDMD na podłożu laminopatii o nietypowym przebiegu, u którego zidentyfikowano równocześnie mutację w genie desminy.

LAMINOPATIE, NOWE PERSPEKTYWY KARDIOLOGII

Gen kodujący laminę A/C – *LMNA* znajduje się na długim ramieniu 1. chromosomu (1q21.2-21.3), a dwie

izofornie tego samego białka – laminy A i C powstają na drodze alternatywnego składania. Laminy A i C należą do V rodzaju filamentów pośrednich stabilizujących błonę jądrową⁽⁷⁾. Jak dotąd opisano 7 różnych zespołów chorobowych na podłożu laminopatii (tabela 4), w tym m.in. dystrofię mięśniową typu Emery’ego-Dreifussa – postać dziedziczną autosomalnie dominującą (AD-EDMD), izolowaną kardiomiopatię rozstrzeniową z zaburzeniami przewodnictwa (CMD1A), dystrofię mięśniową – obręczowo-kończynową postacią AD z towarzyszącymi zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (AD-LGMD1B).

Pacjenci z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) na podłożu laminopatii charakteryzują się zwykle łagodną rozstrzenią z ciężkimi zaburzeniami funkcji skurczowej, zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, arytmiami pochodzenia przede wszystkim przedsionkowego – u chorych z tą postacią DCM rokowanie jest gorsze w porównaniu z grupą chorych z DCM na innym podłożu⁽⁸⁾. Niedawne opisanie postaci częściowej rodzinnej lipodystrofii wywołanej przez mutację w obrębie *LMNA* (hipertrofia mięśni szkieletowych bez cech dystrofii z częściowym zanikiem podskórnej tkanki tłuszczowej), w której obecne są również zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej (hiperlipidemia i insulinooporność rozwijająca się w młodym wieku), rodzi przypuszczenia występowania podobnego typu zaburzeń u pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu laminopatii. Powiązanie tych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z genem warunkującym również prawidłową czynność skurczową miocytów, w tym kardiomiocytów, wydaje się szczególnie ciekawe.

Należy podkreślić, że defekt w *LMNA* odpowiedzialny jest co najwyżej za około 5-6% wszystkich przypadków izolowanej idiopatycznej kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM)⁽⁸⁾ i za podobny procent (3-5%) przypadków innych genetycznie uwarunkowanych chorób serca⁽⁹⁾. W przypadku DCM udało się do tej pory zidentyfikować mutacje 10 różnych białek związanych z nieprawidłowościami przekazywania siły do zrębu komórkowego i macierzy pozakomórkowej, nieprawidłowościami wytwarzania siły oraz brakiem stabilności błony jądrowej (dystrofina, desmina, lamina A/C, aktyna sercowa, tafazylna, łańcuch ciężki beta-miozyny sercowej, sercowa troponina T, alfa-tropomiozyna, delta-sarkoglikan,

Dystrofia mięśniowa typu Emery’ego-Dreifussa – postać dziedziczna autosomalnie dominująca (AD-EDMD)

Kardiomiopatia rozstrzeniowa z zaburzeniami przewodnictwa (CMD1A)

Dystrofia mięśniowa – obręczowo-kończynowa postać AD z towarzyszącymi zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (AD-LGMD1B)

Rodzinna częściowa lipodystrofia typu Dunnigana (FPLD)

Neuropatia aksonalna Charcota-Marie’a-Tootha typu 2., postać AR (AR-CMT2)

Mandibuloacral dysplasia

Progeria typu Hutchinsona-Gilforda

tityna). Wiele tych białek jest doskonale znanych neurologom, im też zawdzięczamy wiedzę na temat roli tychże w procesach wewnątrzkomórkowych.

PODSUMOWANIE

Zagadnienia diagnostyki kardiologicznej pacjentów z dystrofiami mięśniowymi stają się przedmiotem coraz to nowych dyskusji, poświęca się im coraz więcej miejsca w piśmiennictwie i programach konferencji kardiologicznych. Pod koniec 2005 roku doczekały się nawet odrębnych wytycznych opracowanych przez sekcję kardiologiczną American Academy of Pediatrics, poświęconych opiece nad chorymi z dystrofiami typu Duchenne'a i Beckera⁽¹⁰⁾. Podobne opracowanie powstaje obecnie w warunkach polskich pod patronatem konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii. Postępy prac specjalnie w tym celu powołanej grupy roboczej można śledzić za pośrednictwem strony internetowej konsultanta – www.amwaw.edu.pl/kkk.

Postęp, jaki na naszych oczach dokonuje się w badaniach nad podłożem genetycznym chorób określanych mianem dystrofii mięśniowych, doskonale widoczny na przykładzie badań nad laminopatiami, potwierdza wagę kompleksowej opieki nad chorym z dystrofią mięśniową oraz wybitnie interdyscyplinarny charakter tych zagadnień, wymagających współpracy neurologów, kardiologów oraz pediatrów. Na przykładzie schorzeń określanych wspólnym mianem laminopatii (tabela 4) widać, jak trudno na obecnym etapie wiedzy jest znaleźć wspólny mianownik dla wszystkich tych chorób, poza identycznym podłożem genetycznym. W nieodległej przyszłości może właśnie ono stanowić będzie podstawę klasyfikacji chorób, zastępując klasyczne klasyfikacje fenotypowe. Pacjenci będą kierowani przez neurologów do kardiologa, ale też odwrotnie – chorzy z pierwotnie rozpoznaną chorobą mięśnia sercowego będą poddawani oce-

nie neurologicznej pod kątem występowania wrodzonych zaburzeń obwodowego układu nerwowo-mięśniowego.

PIŚMIENNICTWO:

1. Emery A.E.: Emery-Dreifuss syndrome. *J. Med. Genet.* 1989; 26: 637-641.
2. Lin F., Worman H.J.: Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 16321-16326.
3. Dramińska A., Kuch-Wocial A., Szulc M. i wsp.: Echocardiographic assessment of left ventricular morphology and function in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Int. J. Cardiol.* 2005; 102: 207-210.
4. Sanna T., Dello Russo A., Toniolo D. i wsp.: Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 2227-2236.
5. Sakata K., Shimizu M., Ino H. i wsp.: High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the *STA* gene. *Circulation* 2005; 111: 3352-3358.
6. Muntoni F., Bonne G., Goldfarb L.G. i wsp.: Disease severity in dominant Emery Dreifuss is increased by mutations in both emerin and desmin proteins. *Brain* 2006; 129 (cz. 5): 1260-1268.
7. Manilal S., Sewry C.A., Pereboev A. i wsp.: Distribution of emerin and lamins in the heart and implications for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 353-359.
8. Taylor M.R., Fain P.R., Sinagra G. i wsp.: Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group: Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 771-780.
9. Vytopil M., Benedetti S., Ricci E. i wsp.: Mutation analysis of the lamin A/C gene (*LMNA*) among patients with different cardiomyopathy phenotypes. *J. Med. Genet.* 2003; 40: e132.
10. Klitzner T.S., Beekman R.H., Galio F.M. i wsp.: American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery: Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; 116: 1569-1573.