

Manifestações Cardíacas nas Doenças Neuromusculares

Sílvia Álvares¹

RESUMO

As distrofias musculares são um grupo heterogéneo de doenças que se associam a alterações cardíacas (cardiomiopatia, arritmias), que podem ser determinantes no prognóstico destes doentes.

O objectivo desta revisão foi apresentar as manifestações cardíacas de várias doenças neuromusculares, a estratégia actual de tratamento e as recomendações para a periodicidade e modo de avaliação cardíaca.

Palavras-chave: distrofias musculares; criança; cardiomiopatia; arritmias; defeitos de condução; seguimento cardíaco.

Nascer e Crescer 2010; 19(2): 109-115

INTRODUÇÃO

A grande maioria das doenças neuromusculares associa-se a alterações cardíacas que são responsáveis por elevada morbidade e mortalidade. Constituem um grupo heterogéneo de doenças, causadas por anomalias dos genes que codificam várias proteínas com funções diferentes na célula muscular. Algumas destas proteínas são componentes da membrana da célula muscular, outras do envelope nuclear ou podem ser enzimas específicas do músculo⁽¹⁾.

As manifestações cardíacas dependem do tipo da doença e possivelmente da localização da anomalia genética, envolvendo geralmente o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica e arritmias (Quadro I)⁽²⁾.

AVALIAÇÃO CARDÍACA EM DOENTES COM Distrofia Muscular

A avaliação cardíaca deve ser efectuada em todas as crianças com doença neuromuscular com atingimento cardíaco. A Academia Americana de Pediatria estabeleceu recomendações para o seguimento cardíaco nos vários tipos de doença⁽³⁾. A avaliação cardíaca inclui uma história clínica e um exame físico pormenorizados para identificar sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (IC) e arritmias. É difícil valorizar os sintomas e sinais de IC em doentes com fraqueza muscular generalizada. A perda de peso, tosse, náusea, vômitos, ortopneia e aumento da fadiga podem representar sinais de falência cardíaca e devem ser investigados. Queixas de síncope ou tonturas e taquicardia ou palpitações podem ser sinais de bradi ou taquiarritmias⁽⁴⁾.

O electrocardiograma e ecocardiograma devem ser efectuados como parte da avaliação inicial. A Monitorização Electrocardiográfica Ambulatória Contínua (MEAC-Holter) é recomendada em doenças associadas a perturbações do ritmo e da condução.

Em doentes com má janela ecocardiográfica, devido às deformidades esqueléticas, pode ser necessário recorrer à ressonância magnética cardíaca para uma avaliação mais exacta da disfunção ventricular.

Os peptídeos natriuréticos (BNP e NT-proBNP) são usados frequentemente nos adultos para distinguir a doença pulmonar da insuficiência cardíaca. Conquanto os estudos nesta população sejam escassos, estes marcadores bioquímicos podem ser úteis na abordagem diagnóstica e seguimento dos doentes⁽⁴⁾.

Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

É a forma mais frequente de distrofia muscular com uma incidência de 1:3500 nados vivos do sexo masculino e uma prevalência de 1:100 000 homens. O envolvimento cardíaco é frequente, mas os sintomas estão habitualmente ausentes, devido às limitações musculoesqueléticas dos doentes. O desenvolvimento de cardiomiopatia (CMP) geralmente precede o aparecimento de sintomas sendo importante a sua identificação precoce. A avaliação cardíaca é recomendada entre os 6 e os 10 anos, ou à data da apresentação, e a periodicidade de avaliação deve ser de 2/2 anos até aos 10 anos e posteriormente anualmente ou mais frequente dependendo das alterações encontradas⁽³⁾.

As alterações electrocardiográficas estão já presentes antes dos 10 anos de idade e são variadas: ondas R elevadas e uma relação R/S anormal nas precordiais direitas, ondas Q profundas em D1, aVL, V5 e V6⁽⁵⁾. A partir dos 10 anos, desenvolve-se o processo cardiomiopático; aos 14 o ecocardiograma mostra CMP dilatada em 50% dos doentes (Figura 1), dos quais 36% são sintomáticos. Acima dos 18 anos de idade praticamente todos os doentes apresentam CMP (57% sintomáticos)⁽⁶⁾.

O tratamento inicial preconizado da CMP na DMD são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Estudos recentes mostraram benefício adicional com a adição do beta bloqueante Carvedilol, à semelhança do que ocorre em adultos com cardiomiopatia dilatada⁽⁷⁾. O uso de beta bloqueante em 22 doentes com DMD mostrou uma melhoria ligeira, mas estatisticamente significativa, da fracção de ejeção avaliada por ressonância magnética⁽⁸⁾.

¹ Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Maria Pia – CHP

Estes fármacos diminuem os sintomas de insuficiência cardíaca, melhoram a fracção de ejeção e o estado neuro-hormonal. Quando iniciados precocemente no curso da disfunção cardíaca podem também diminuir a progressão das alterações cardíacas⁽⁹⁾, embora não haja consenso em torno desta questão. Continua a ser controversa a utilização dos IECA em doentes ainda com função ventricular esquerda dentro da normalidade⁽²⁾. Em 2005 Duboc e al, num estudo

com 57 doentes com DMD, mostraram uma resposta favorável à terapêutica com perindopril ao fim de um seguimento de cinco anos⁽¹⁰⁾. Os mesmos autores, verificaram uma menor mortalidade nos indivíduos randomizados inicialmente a perindopril, após um seguimento de dez anos⁽¹¹⁾. Também Ramaciotti investigou a utilização de enalapril na disfunção ventricular esquerda em doentes com DMD e encontrou uma melhoria da fracção de ejeção em 43% dos doentes⁽¹²⁾.

Como é prática habitual, os inotrópicos e diuréticos estão também indicados na insuficiência cardíaca descompensada⁽⁴⁾. Também deverá ser ponderada a introdução de anticoagulação / antiagregantes planetários, nos doentes com disfunção cardíaca severa, como prevenção de eventos tromboembólicos sistémicos^(3,4).

Até recentemente os doentes com DMD faleciam entre os 15 e os 20 anos de idade por complicações respirató-

Quadro I - Manifestações cardíacas em diferentes doenças neuromusculares

Doença	Mutação genética	Manifestações cardíacas	Idade de início das manifestações cardíacas	Sintomas cardíacos	Meios de diagnóstico	Terapêutica
DM Duchenne	Distrofina	Frequentes CMP dilatada	Pouco frequente antes dos 10 anos	Ausentes habitualmente	Exame clínico ECG Eco Rx tórax BNP/NT Pro BNP	Sintomático para a insuficiência cardíaca
DM de Becker	Distrofina	Frequentes CMP dilatada/	Pouco frequente em crianças. Adolescência ou adulto jovem	Os sintomas cardíacos podem ser o quadro de apresentação	Exame clínico ECG Eco Rx tórax BNP/NT Pro BNP	Sintomático para a insuficiência cardíaca Transplante cardíaco
DM Emery-Dreifus (forma autossómica dominante)	Lamina A/C	Disfunção do nó sinusal FA frequente Arritmias V Incidência de CMP variável	Geralmente 2ª década mas pode surgir na infância	Síncope, pré-síncope, palpitações, dispneia, intolerância ao esforço	Exame clínico ECG Holter Eco	Colocação de pace-maker CDI Antiarrítmicos Anticoagulação (FA) Tca sintomática para a insuficiência cardíaca
DM Emery-Dreifuss Ligada ao Cromossoma X	Emerina	Defeitos de Condução Arritmias V e SV CMP rara	Adolescente, adulto jovem	Síncope, pré-síncope, palpitações, dispneia, intolerância ao esforço	Exame clínico ECG Holter Eco	Colocação de pace-maker Antiarrítmicos Anticoagulação (FA)
Distrofia Miotónica	DMPK	Frequentes Alterações da condução Arritmias SV e V Disfunção miocárdica rara	Arritmias graves na infância Envolvimento cardíaco geralmente mais progressivo do que o muscular	Frequentemente sem sintomas Morte súbita em 10-30% Bradicardia e taquicardia sintomáticas	Exame clínico ECG Holter Eco	Colocação de pace-maker EEF se sintomas de bradicardia e Holter normal. Antiarrítmicos (taquiarrítmias)
Ataxia de Friedreich	Frataxina	Frequentes CMP hipertrófica. Pode progredir para CMP dilatada Arritmias V	Pouco frequente antes dos 5 anos	Sintomas cardíacos ausentes ou ligeiros	Exame clínico ECG Eco	Alguma evidência que a idebenona pode reduzir o grau de hipertrofia cardíaca

Abreviaturas: CDI- cardiodesfibrilador implantável; CMP- cardiomiopatia; ECG- electrocardiograma; ECO- ecocardiograma; EEF- estudo electrofisiológico; FA - fibrilação auricular; Rx-radiografia;Tca- terapêutica; V- ventricular (Adaptado de: English KM, Gibbs JL.Cardiac monitoring and treatment for children and olescents with neuromuscular disorders. Dev Med Child Neurol. 2006;48(3):231-5).

rias, ICC ou arritmias. Com a evolução dos meios terapêuticos, nomeadamente as técnicas de ventilação não invasiva, registou-se um aumento da esperança de vida na DMD. A disfunção cardíaca é observada mais frequentemente e a insuficiência cardíaca crónica é uma das causas de morte mais importante⁽¹³⁾, o que despertou um maior interesse na vigilância e seguimento cardiovascular desta patologia.

Os doentes em tratamento com corticoides devem ter um seguimento cardíaco mais frequente com monitorização da tensão arterial e peso.

Relativamente às arritmias, estas são frequentes, nomeadamente extrasístoles ventriculares, podendo ocorrer associadas à disfunção ventricular. Quando identificadas pode haver indicação para terapêutica médica. A implantação de cardiodesfibrilador (CDI) é dificultada pelas alterações músculo-esqueléticas e pela atrofia muscular.

Distrofia Muscular de Becker (DMB)

A incidência de DMB é de 1:18450 NV do sexo masculino. É causada por níveis reduzidos ou variantes anormais de distrofina e não à sua ausência. Embora a distribuição da fraqueza muscular seja semelhante à DMD, a idade de início da sintomatologia muscular é variável, podendo surgir manifestações aos 12 anos, conquanto habitualmente ocorram mais tarde. Na DMB o grau de envolvimento cardíaco é desproporcionado relativamente ao atingimento do músculo esquelético. Cerca dos 20 anos, 50% dos doentes têm alterações electrocardiográficas e aos 30 anos, 40% apresentam cardiomiopatia na ecocardiografia⁽¹⁴⁾; 70% desenvolve insuficiência cardíaca congestiva (ICC) acima dos 40 anos de idade⁽⁴⁾. Podem ocorrer arritmias ventriculares, tal como na DMD.

A avaliação cardíaca na DMB é recomendada aos 10 anos, ou à data do

diagnóstico e posteriormente anual, de 2/2 anos ou mais frequente conforme a evolução clínica.

O tratamento médico da IC é sobreponível ao que foi descrito anteriormente para a DMD. O transplante cardíaco e o "pacing" biventricular foram utilizados em alguns doentes. A colocação de CDI está indicada na presença de arritmias ventriculares graves^(4,6,9,14).

Mulheres Portadoras de DMD ou DMB

Estão descritas alterações cardíacas em mulheres heterozigotas para a DMD e DMB, embora o desenvolvimento de insuficiência cardíaca seja raro. A avaliação cardíaca (incluindo ECG e ecocardiograma) deverá realizar-se entre os 16 e 25 anos, ou mais cedo na presença de sintomas. A periodicidade de avaliação é recomendada de 5 em 5 anos a partir dos 25 anos de idade⁽³⁾.

Distrofia muscular de Emery Dreifuss

A distrofia muscular de Emery Dreifuss (EDMD) pode ocorrer como uma doença recessiva ligada ao cromossoma X (XL-EDMD), causada por uma mutação no gene que codifica a proteína emerina, ou como autossómica dominante (AD-EDMD) originada por uma mutação no gene da lamina⁽⁶⁾.

Na XL-EDMD a doença inicia-se na infância, mas tem uma progressão lenta. As manifestações cardíacas traduzem-se pela ocorrência frequente de bradicardia (entre os 20 e os 40 anos), evoluindo para bloqueio aurículo-ventricular (Figura 2). As arritmias são mais frequentes que as alterações cardiomiopáticas. A fibrilação auricular e flutter auriculares são comuns, obrigando a medicação antiarritmica e a hipocoagulação no caso de fibrilação. Pode haver indicação para a implantação de pace-maker por bradiarritmia. Actualmente recomenda-se a implantação de pacemaker em doentes assintomáticos que mostram sinais de doença do nó sinusal ou do nó aurículo ventricular. A avaliação cardíaca deve ser feita na altura do diagnóstico (incluindo ECG, ecocardiografia e Holter), repetindo-se anualmente a realização de ECG e Holter. A ecocar-

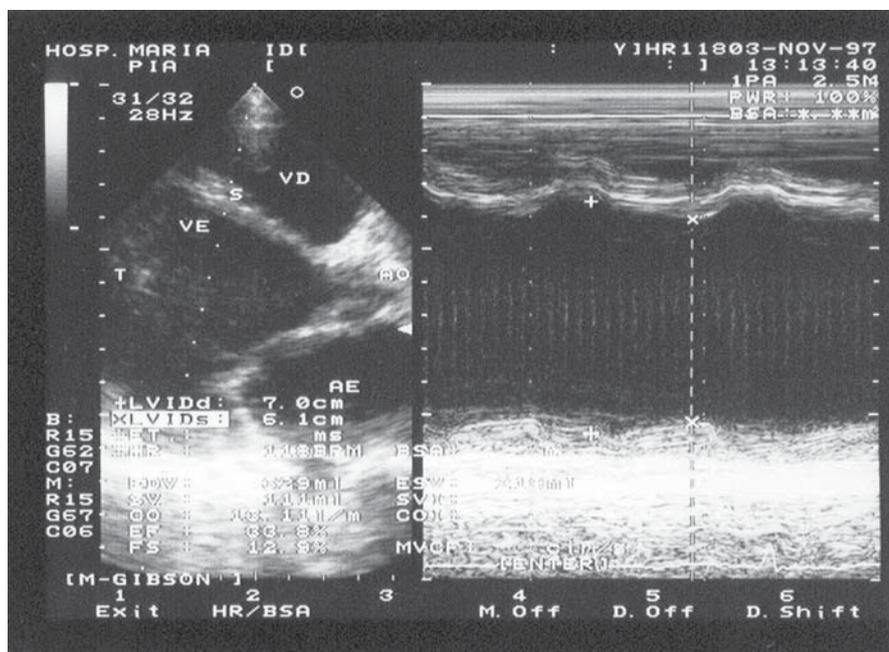


Figura 1 - Ecocardiograma bidimensional/modo M (eixo longo para-esternal) – CMP dilatada do VE num doente com Distrofia Muscular de Duchenne: observa-se dilatação do ventrículo esquerdo e hipomotilidade global, com fracção de ejeção de cerca de 34%; no interior do VE é visível uma imagem ecodensa (T) correspondendo a um trombo intracardíaco.

Legenda: CMP – cardiomiopatia; AE – aurícula esquerda; AO – aorta; S – septo interventricular; VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo; T – trombo intracardíaco

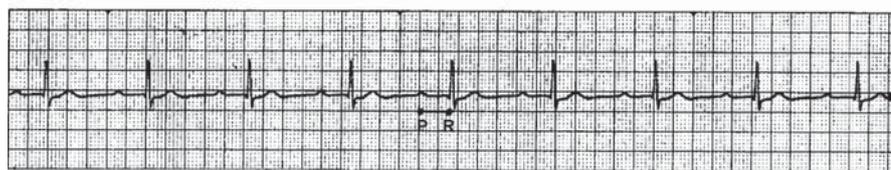


Figura 2 - Bloqueio AV 1º grau - prolongamento anormal do intervalo PR (maior que 0,20 s) mantendo-se a relação 1:1 entre P e QRS.

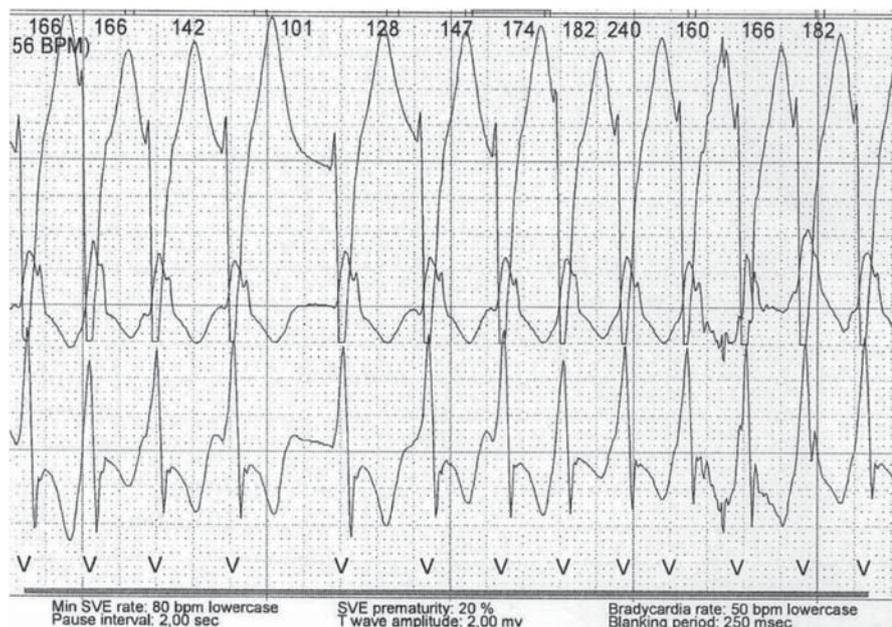


Figura 3 - Traçado de Holter – período de taquicardia ventricular

diografia deverá ser efectuada quando entendido necessário.

Na AD- EDDM (laminopatias) a variabilidade fenotípica é maior do que na XL-EDDM. Há disfunção do ventrículo esquerdo, que progride com a idade, paralelamente às alterações do ritmo: arritmias ventriculares e supraventriculares (Figura 3) (sendo a abordagem semelhante à anterior) e alterações da condução. Podem existir alterações cardíacas graves com envolvimento músculo-esquelético ligeiro. Recomenda-se a implantação de pace-maker na presença de doença do nó sinusal ou aurículo-ventricular. A incidência de morte súbita é elevada e não parece ser reduzida pela implantação de pace-maker, o que sugere uma causa arritmogénica ventricular. Deverá ser pon-

derada a implantação de um CDI perante a necessidade de pace-maker.

A insuficiência cardíaca é tratada como habitualmente; se são usados os betabloqueantes, deve haver uma monitorização frequente da situação clínica⁽⁶⁾.

A avaliação cardíaca deve ser feita na altura do diagnóstico (incluindo ECG, ecocardiografia e Holter), repetindo-se anualmente ou mais frequente se necessário.

Distrofia muscular das cinturas

Actualmente estão reconhecidas vários subtipos geneticamente diferentes de distrofia muscular das cinturas (LGMD), cuja hereditariedade é recessiva em 90% dos casos ou autossómica dominante nos restantes.

As manifestações cardíacas são específicas da doença, daí a importância do diagnóstico genético exacto. Surgem com maior frequência nas sarcogliconopatias (LFMD2C a 2F), sobretudo sob a forma de cardiomiopatia. A incidência de arritmias é baixa. As arritmias e alterações da condução são mais prevalentes nas formas autossómicas dominante. A monitorização cardíaca depende do diagnóstico genético, mas é recomendado que as sarcogliconopatias e a LGMD2I tenham um seguimento como preconizado para a DMD e DMB^(6,16,17).

DISTROFIA MIOTÓNICA

A distrofia muscular miotónica é a forma mais frequente de distrofia muscular nos adultos, com uma prevalência de 2-14:100 000 indivíduos e incidência de 1:8000 NV. É devida a expansão na repetição dos trinucleotídeos citosina, timina e guanina (CTG) do gene proteínico situado no cromossoma 19. Estão identificadas duas variantes, a tipo 1 (DM1), mais frequente, e a tipo 2 (DM2), só recentemente classificada.

Na DM1 podem reconhecer-se três formas: uma forma congénita com manifestações cardíacas graves neonatais: cardiomiopatia hipertrófica, miocárdio não compactado, alterações do ritmo e morte súbita; uma forma leve que se detecta acima dos 50 anos e está associada a fraqueza muscular ligeira e uma expectativa de vida normal; e a forma clássica, mais frequente, que se manifesta entre os 20-40 anos^(4,6).

As manifestações cardíacas na DM1 são frequentes e ocorrem sob a forma de arritmias supraventriculares em 25% dos doentes (flutter e fibrilação auricular, taquicardia auricular) e ventriculares (taquicardia ventricular mono e polimórfica e fibrilação ventricular). Outras alterações incluem PR prolongado, bloqueio de ramo. Aparentemente a cardiomiopatia é rara e predominam as alterações do ritmo que são mais graves quanto mais cedo for a idade de diagnóstico. Estas alterações tendem a progredir com a idade dos doentes, sendo responsáveis por 20% das mortes, que ocorre em média aos 53 anos. O risco de morte súbita é também importante (é causa de

morte em 10% dos casos), pelo que queixas como síncope e pré-síncope devem ter uma investigação aprofundada com a realização de estudo electrofisiológico se necessário^(4,6,17,18).

A necessidade de implantação de pace-maker/CDI deve ser ponderada em função dos sintomas do doente e das alterações encontradas no ECG ou Holter^(17,18).

A avaliação cardíaca deve fazer-se aquando do diagnóstico (incluindo ECG, ecocardiografia e Holter) e posteriormente anualmente⁽⁴⁾.

ATAXIA DE FRIEDREICH

A Ataxia de Friedreich (FRDA) é uma doença autossômica recessiva, causada por uma expansão na repetição dos trinucleotídeos GAA no gene da frataxina situado no cromossoma 9. É uma doença em que há envolvimento do sistema nervoso periférico (neuropatia) e dos sistema nervoso central. A incidência é de 1 em cada 50.000 indivíduos e a doença manifesta-se entre os dez e os quinze anos de idade. A cardiomiopatia hipertrófica (Figura 4) está presente em cerca de 2/3 dos doentes. A ecocardiografia revela habitualmente hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Os achados electrocardiográficos relacionam-se com a hipertrofia ventricular esquerda (inversão das ondas T, desvio esquerdo do eixo eléctrico, anomalias da repolarização ventricular) (Figura 5) e arritmias ventriculares e supraventriculares. Nos estádios finais da doença pode haver progressão para cardiomiopatia dilatada. A insuficiência cardíaca e arritmias representam as causas de morte mais frequentes^(4,16). A vigilância cardíaca deve iniciar-se precocemente, com realização de ecocardiograma e electrocardiograma. As arritmias devem ser tratadas com antiarrítmicos ou implantação de dispositivos médicos. A idebenona tem sido utilizada no tratamento destes doentes e em cerca de 50% mostrou reduzir a hipertrofia cardíaca^(4,16,19-21).

CONCLUSÃO

As manifestações cardiovasculares mais frequentes das doenças neuromusculares são a cardiomiopatia, alterações da

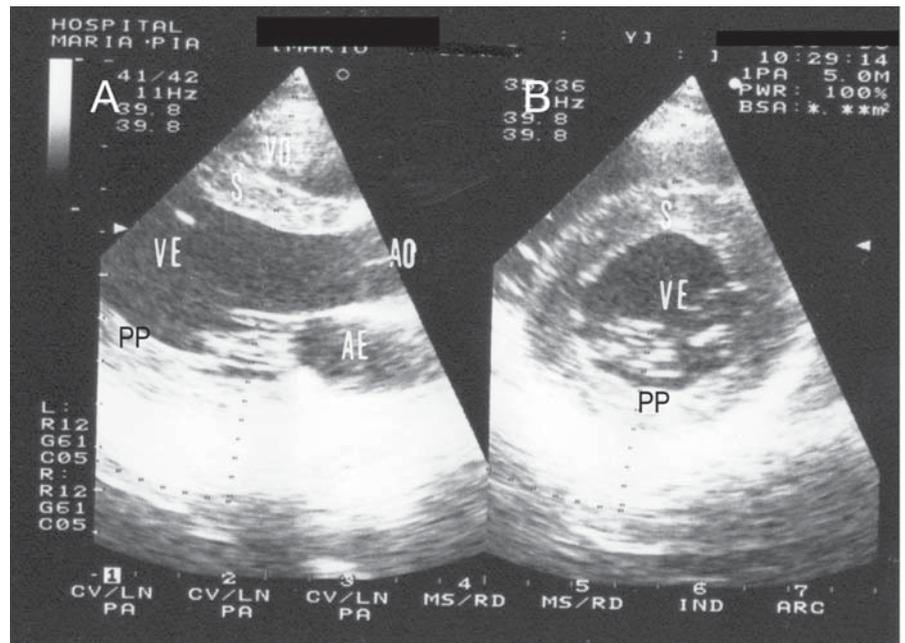


Figura 4 - Ecocardiograma bidimensional, eixo longo (A) e eixo curto (B) para-esternal, – CMP hipertrófica do VE (doente com ataxia de Friedreich): observa-se hipertrofia simétrica das paredes do VE

Legenda: CMP – cardiomiopatia; AE – aurícula esquerda; AO – aorta; S – septo interventricular; VD – ventrículo direito; VE – ventrículo esquerdo; PP – parede posterior do VE

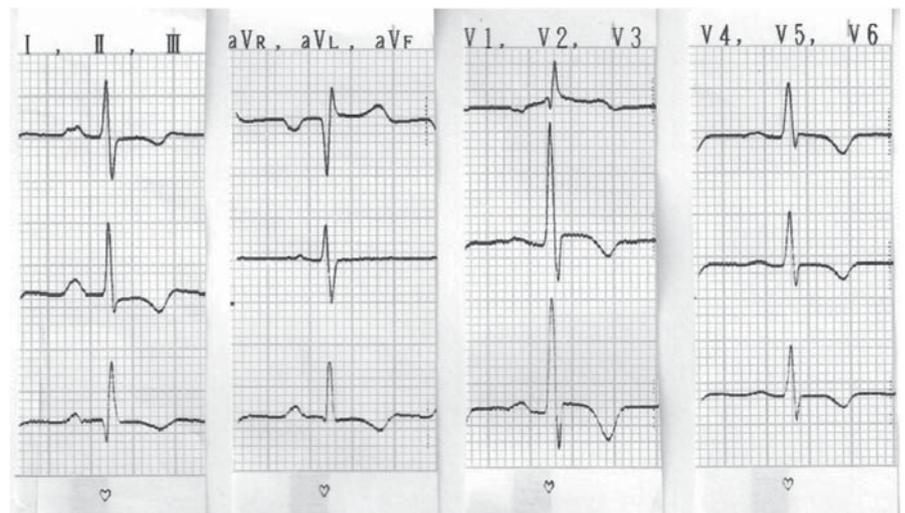


Figura 5 - Electrocardiograma mostrando alterações de repolarização ventricular esquerda (criança com ataxia de Friedrich e cardiomiopatia hipertrófica do ventrículo esquerdo)

condução e arritmias. A avaliação cardíaca é fundamental no seguimento dos doentes e deve ser feita na altura do diagnóstico e depois regularmente dependendo do tipo de doença em causa (Quadro II) e das alterações mais frequentes.

A terapêutica anticongestiva está indicada na presença de cardiomiopatia. Continua a ser controversa a utilização dos IECA/ beta-bloqueantes numa fase pré-clínica da cardiomiopatia. O transplante cardíaco poderá ter indicação

Quadro II - Recomendações para a avaliação cardíaca em varias doenças neuromusculares

Doença neuromuscular	Ecocardiograma	ECG	Holter
DMD	Inicial aos 6 anos 6- 10 anos: de 2/2 anos >10 anos: anual	Inicial aos 6 anos 6- 10 anos: de 2/2 anos >10 anos: anual	Inicial aos 6 anos >6: 1-2 anos
Mulher Portadora de DMD	Inicial aos 16 anos >16 anos: 5/5 anos	Inicial aos 16 anos >16 anos: 5/5 anos	Inicial aos 16 anos >16 anos: 5/5 anos
DMB	Inicial aos 10 anos > 10 anos: 1-2 anos	Inicial aos 10 anos > 10 anos: 1-2 anos	Inicial aos 10 anos > 10 anos: 1-2 anos
AD-EDMD (laminopatia)	Inicial ao diagnóstico Depois anualmente	Inicial ao diagnóstico Depois anualmente	Quando indicado
XL-EDMD	Inicial ao diagnóstico Depois de 5/5 anos	Inicial ao diagnóstico Depois anualmente	Quando indicado
Sarcoglicanopatias/ LGMD2I	Inicial ao diagnóstico Depois anualmente	Inicial ao diagnóstico Depois anualmente	Quando indicado
Distrofia miotónica (forma clássica)	Inicial ao diagnóstico Quando indicado	Inicial ao diagnóstico Depois anualmente	Quando indicado

Legenda: DMD – Distrofia Muscular de Duchenne; DMB – Distrofia Muscular de Becker

(adaptado de HSU DT. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. Paediatr Respir Rev. 2010;11(1):35-8).

nalgumas doenças neuromusculares em insuficiência cardíaca terminal.

Determinadas doenças associam-se a alterações da condução graves com indicação para implantação de *pace-maker*. A implantação de *cardiodesfibrilador* terá que ser ponderada na presença de *taquiarritmias* com risco de morte súbita. Dada a maior sobrevida destes doentes a elevada prevalência de alterações cardiovasculares, cada vez mais estão a ser adoptadas estratégias de prevenção, nomeadamente relativamente à morte súbita.

CARDIAC MANIFESTATIONS IN NEUROMUSCULAR DISEASES

ABSTRACT

The muscular dystrophies are a heterogeneous group of conditions associated with cardiac disturbances (*cardiomyopathy*, *arrhythmias*) that may be the major determinants of the prognosis of the disease.

The aim of this review is to summarize the cardiac features seen in patients

with different muscular dystrophies, the diagnostic approach and therapeutic intervention and to present the recommendations for cardiac follow-up.

Keywords: muscular dystrophy; child *cardiomyopathy*, *arrhythmias*, conduction defects, cardiac monitoring.

Nascer e Crescer 2010; 19(2): 109-15

BIBLIOGRAFIA

1. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for *cardiomyopathy*: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557-67.
2. English KM, Gibbs JL. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(3):231-5.
3. American Academy of Pediatrics, Section on Cardiology and Cardiac Surgery Cardiovascular Health Supervision for Individuals Affected by Duchenne or Becker Muscular Dystrophy *PEDIATRICS* 2005; 116:1569-73

4. HSU DT. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010 Mar;11(1):35-8.
5. Nigro C, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of *cardiomyopathy* in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990 Mar;26(3):271-7.
6. Beynon RP, Ray SG. Cardiac involvement in muscular dystrophies. *QJ Med* 2008;101:337-44
7. Kajimoto H, Ishigaki K, Okumura K, Tomimatsu H, Nakazawa M, Saito K et al Beta-blocker therapy for cardiac dysfunction in patients with muscular dystrophy. *Circ J*. 2006 Aug;70(8):991-4.
8. Rhodes J, Margossian R, Darras BT, Colan SD, Jenkins K J, Geva T, Powell AJ. Safety and Efficacy of Carvedilol Therapy for Patients with Dilated *Cardiomyopathy* Secondary to Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2008; 29 (2):343-51
9. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, Neish SR, Smith EO, Towbin

- JA. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799-804
10. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Becane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne Muscular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855-7.
11. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, Berard C, Vaksman G, Becane HM. Perindopril preserves left ventricular function in X-linked Duchenne muscular dystrophy. *Eur Heart J* 2007; 9 (suppl E): E20-E24
12. Ramaciotti C, Heistein LC, Coursey M, Lemler MS, Eapen RS, Iannaccone ST, Scott WA. Left ventricular function and response to enalapril in patients with Duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. *Am J Cardiol* 2006;98:825-7.
13. Ishihara T. Management of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Nou To Hattatsu* 2004; 36:130-5.
14. Nigro G, Comi LI, Politano L, Limongelli FM, Nigro V, De Rimini ML, Giugliano MA, Petretta VR, Passamano L, Restucci B, et al. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 1995; 18(3):283-91.
15. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke* (2003) 34:901-8
16. Dellefave LM, McNally EM. Cardiomyopathy in neuromuscular disorders. *Progress in Pediatric cardiology* 2007; 24(1):35-46
17. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* (2003) 13:166-72
18. G Pelargonio, A Dello Russo, T Sanna, G De Martino, F Bellocchi Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002;88:665-70
19. Seznec H, Simon D, Monassier L; et al. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet*. 2004;13:1017-24.
20. Rustin P, Rotig A, Munnich A, Sidi D. Heart hypertrophy and function are improved by idebenone in Friedreich's ataxia. *Free Radic Res*. 2002;36:467-9.
21. Di Prospero NA, Sumner CJ, Penzak SR, Ravina B, Fischbeck KB, Taylor P. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of High-Dose Idebenone in Patients With Friedreich Ataxia. *Arch Neurol*. 2007;64(6):803-8