Myotone Dystrofie type 1 (M. Steinert)

Samenvatting n.a.v. lunchreferaat in het kader van de AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC.
Presentatie: Liset Verstraten-Oudshoorn en Ellen Stolker (AIOS AVG), Stefan Barakat (ANIOS KG)
Samenvatting versie 2022: Liset Verstraten-Oudshoorn en Ellen Stolker (AIOS AVG)
Versie 2017: Samenvatting: Ellen Schulte en Barbara Frentz (AIOS AVG)
10 januari 2022

Introductie

Myotone dystrofie type 1 is een langzaam progressieve systeemziekte die gekenmerkt wordt door myotonie, dystrofie, vermoeidheid en orgaanklachten. Het syndroom werd voor het eerst beschreven in 1909 door Batten, Steinert en Gibb als een afzonderlijk ziektebeeld. Destijds werd het myotonia atrofia genoemd. Steinert maakte melding van de associatie met alopecia en testisatrofie en van het voorkomen van hartafwijkingen. In 1918 ontdekte Fleischer (oogarts) anticipatie van erfelijke afwijkingen in opeenvolgende relaties. In 1992 ontdekten Brook et al en andere groepen het instabiele myotone dystrofie-gen.

Prevalentie

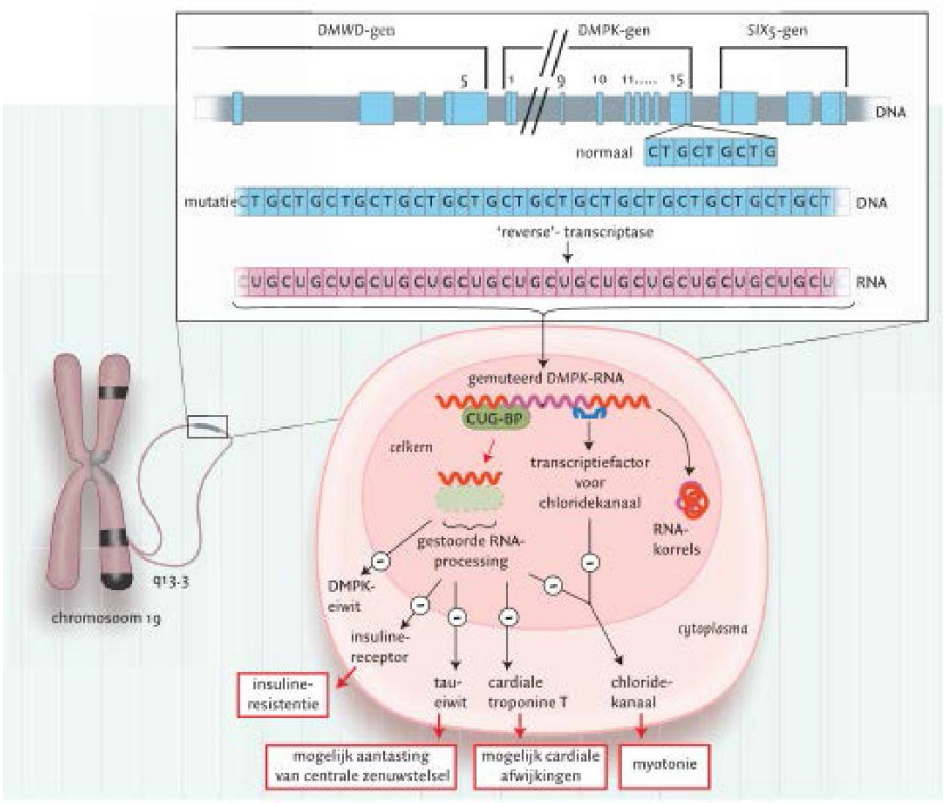
Myotone dystrofie type 1 komt in Nederland ongeveer bij 1 op de 10.000-20.000 mensen voor. [GeneReviews™; informatie voor de huisarts NHG] In een recente studie [Johnson, 2021] werd bij een neonatale screening een prevalentie van 4,76:10.000 gevonden voor DMPK CTG expansies van ≥50 CTG repeats. Het merendeel hiervan zal echter waarschijnlijk geen klinische diagnose krijgen later in het leven vanwege geen tot minimale symptomen.

Pathogenese

Myotone dystrofie wordt veroorzaakt door een verlengd aantal CTG repeats in het niet-coderende deel van het DMPK-gen (dystrophia myotonica proteïne kinase-gen) op chromosoom 19. [Wansink, 2003] Het DMPK-gen bestaat uit 14 exonen, gevolgd door een aantal CTG repeats (normaal 4-34). Het DMPK-gen codeert voor het eiwit myotonine proteïne kinase, wat een functie heeft in de intracellulaire geleiding en impulsoverdracht en gelokaliseerd is in speciale celstructuren van onder andere hart- en skeletspieren. De pathogeniciteit van een verhoogd aantal CTG repeats wordt verklaard door toxische effecten van het gemuteerde mRNA (zie figuur 1):

- Het gemuteerde mRNA bindt aan de eiwitten CUG-BP en MBLN1, waardoor de functie van deze eiwitten (RNA-processing van meerdere genen) belemmerd wordt.
- Het gemuteerde mRNA bindt aan een transcriptiefactor die betrokken is bij chloridekanalen.
- Door vorming van ‘RNA korrels’ blijft meer mRNA in de celkern, waardoor minder DMPK eiwit wordt gevormd.

Waarschijnlijk wordt ook de expressie van de nabij gelegen genen SIX5 en DMWD beïnvloed door de CTG-repeats. Verminderde expressie van SIX5 in muizen leidt tot hartritmestoornissen en cataract. Het DMWD-gen is betrokken bij allerlei cellulaire processen (celdeling, transcriptie, etc). [De Die-Smulders, 2005]



Figuur 1. De pathogenese van myotone dystrofie. [De Die-Smulders, 2005]

Overerving

Myotone dystrofie type 1 volgt een autosomaal dominante overerving. Een vergrote, instabiele CTG repeat kan expanderen (verlengen) bij het doorgeven aan de volgende generatie, wat kan leiden tot een ernstiger fenotype in volgende generaties (anticipatie). [Martorell, 2007] Bij 'protomutaties' (tussen de 50-80 repeats) treedt vaker expansie op via de paternale lijn. Bij repeat lengtes tussen de 300 en 1000 kan forse expansie optreden via de maternale lijn. Een vrouw met meer dan 700-900 repeats heeft een grote kans (60-100%) op een kind met een congenitale vorm van myotone dystrofie. [Salehi, 2007]

Genotype-fenotype correlatie

In het algemeen geldt dat een hoger aantal CTG repeats leidt tot een ernstiger ziektebeeld beginnend op een jongere leeftijd. [Logigian, 2004] Er is echter een overlap tussen de verschillende fenotypes per genotype (zie figuur 2). [GeneReviews™] Dat is deels te verklaren door de instabiliteit van de repeats. Hierdoor kunnen replicatiefouten en aldus repeat expansies optreden tijdens de celdeling, waardoor de repeatlengte ook tussen verschillende lichaamscellen kan verschillen (somatisch mozaïcisme). [Moxley, 2008] Daarnaast is het waarschijnlijk dat ook andere genetische modifiers het fenotype beïnvloeden.

Phenotype	Clinical Signs	CTG Repeat Size [1, 2]	Age of Onset	Average Age of Death
Mutable normal (premutation)	None	35-49	NA	NA
Mild	•Cataracts •Mild myotonia	50-~150	20-70 yrs	60 yrs to normal life span
Classic	•Weakness •Myotonia •Cataracts •Balding •Cardiac arrhythmia	~100-~1,000	10-30 yrs	48-55 yrs
Congenital	•Infantile hypotonia •Respiratory deficits •Intellectual disability •Classic signs in adults	>1,000 [3]	Birth to 10 yrs	45 yrs [4]

Figuur 2. Klinische kenmerken per genotype. [GeneReviews™, 2021]

Diagnostiek

De diagnose myotone dystrofie type 1 wordt vermoed op basis van het klinische beeld (zie Klinische kenmerken). Aanvullend onderzoek kan de verdenking ondersteunen: EMG toont myotone afwijking, vooral in de distale spiergroepen; serum CK kan mild verhoogd zijn bij patiënten met spierzwakte; spierbiopt laat pathologische afwijkingen zien. [GeneReviews™].

Echter, de diagnose wordt bevestigd via DNA-onderzoek, waarbij een verlengde CTG repeat in het DMPK-gen wordt gevonden. Bij verdenking op myotone dystrofie dient DNA-onderzoek dan ook laagdrempelig verricht te worden. [GeneReviews™]

Differentiaal diagnostisch kan er onder andere gedacht worden aan myotone dystrofie type 2, of andere vormen van hereditaire myotonie, zoals myotonia congenita, paramyotonia congenita en hyperkalemische perdiodieke paralyse.

Zwangerschap

Patiënten met myotone dystrofie type 1 kunnen in principe net als andere mensen kinderen krijgen. Echter, bekend is dat mannen met myotone dystrofie vaker onvruchtbaar zijn (zie Klinische kenmerken, endocriene en metabole problemen). [Hortas, 2000]

Indien er een zwangerschapswens bestaat bij patiënten met myotone dystrofie type 1 is in principe Pre-implantatie Genetische Diagnostiek (PGD) mogelijk. Hierbij is IVF-behandeling nodig, en wordt na de bevruchting 1 cel afgenomen en onderzocht op de aanwezigheid van myotone dystrofie type 1.

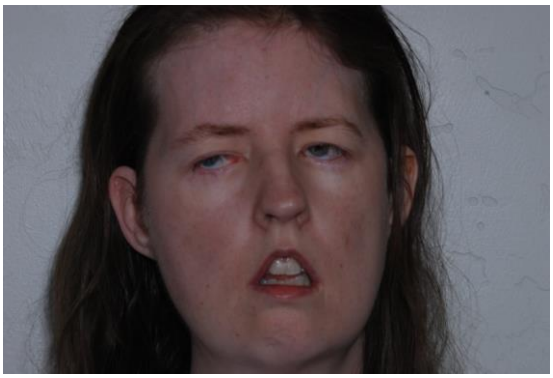
Indien er reeds sprake is van een zwangerschap kan DNA-onderzoek verricht worden door middel van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie. Belangrijk hierbij is dat er op basis van het aantal repeats vaak geen duidelijke voorspelling is te doen ten aanzien van het fenotype (zie Genotype-fenotype correlatie). [Salehi, 2007] Wel is er een duidelijk grotere kans op congenitale myotone dystrofie bij een repeatlengte van 730-1000 of meer. [Redman, 1993]

Indien het kind de congenitale vorm van myotone dystrofie heeft, is vaak sprake van polyhydramnion en verminderde kindsbewegingen tijdens de zwangerschap door slikproblemen en hypotonie. [Argov, 2009, GeneReviews™] Er kunnen tevens zwangerschapscomplicaties optreden, zowel door de myotone dystrofie bij de moeder als bij het kind. Voorbeelden hiervan zijn een miskraam, premature weeën, een langdurige bevalling, placenta previa, het niet loskomen van de placenta en een bloeding postpartum. [Awater, 2012; GeneReviews™]

Klinische kenmerken

Uiterlijke kenmerken

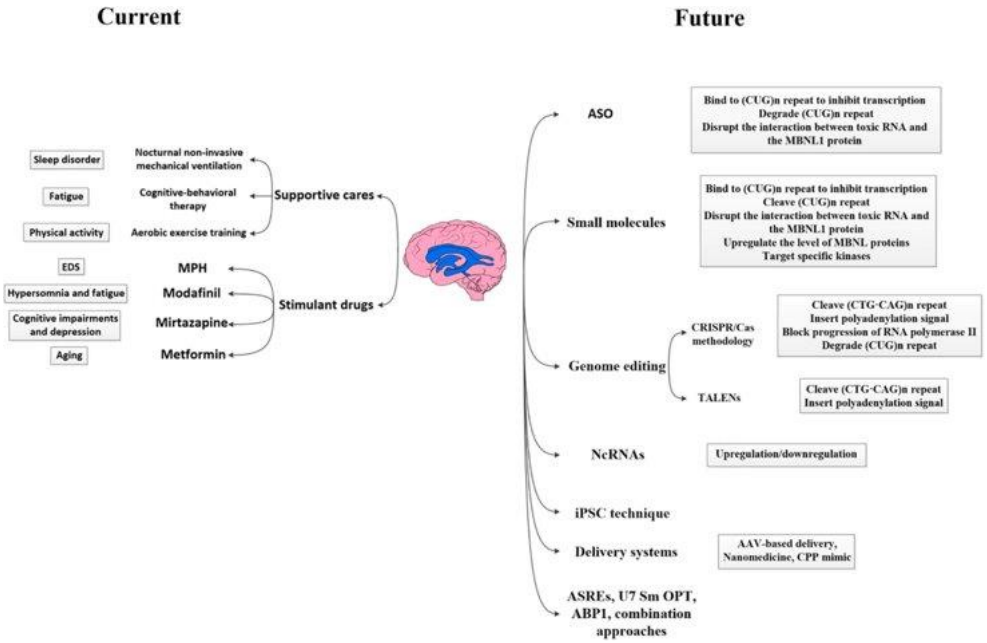
De uiterlijke kenmerken (zie figuur 3) passend bij dit syndroom zijn ptosis (hangen van het bovenooglid), tentmond (driehoekvormige openstaande mond), frontal bossing (prominent aanwezig voorhoofd) en atrofie van de m. sternocleidomastoideus.



Figuur 3. Uiterlijke kenmerken

Ontwikkelingen toekomstige behandelingen

Huidige behandelmethodes richten zich met name op het behandelen van ziekteverschijnselen die als gevolg van de genetische afwijking zijn ontstaan. Momenteel richt onderzoek zich op behandelmethodes waarbij eerder in het proces wordt ingegrepen, zodat ziekteverschijnselen hopelijk kunnen worden voorkomen, zoals ook te zien in figuur 4 [Liu, 2021].



Figuur 4. Huidige behandeling en mogelijke toekomstige aangrijpingspunten [Liu, 2021].

(Neuro)musculaire verschijnselen

Er staan 2 (neuro)musculaire verschijnselen op de voorgrond: dystrofie en myotonie.

Dystrofie is een langzaam progressieve spierzwakte, waar bij dit syndroom de distale spiergroepen meer aangedaan zijn dan de proximale spiergroepen. Dit uit zich in loopstoornissen (voetheffers zwakte), problemen met de fijne motoriek, de typische uiterlijke kenmerken (zwakte van gelaatsspieren), en spraakproblemen. In de congenitale vorm staat deze spierzwakte meer op de

voorgrond. Er is sprake van ernstige gegeneraliseerde spierzwakte en hypotonie, waardoor de ademhaling vaak in gevaar is. Kinderen die deze periode doorstaan laten vaak een geleidelijke verbetering in motorische functie zien. [GeneReviews™]
Deze spierzwakte maakt dat patiënten in gevarieerde mate tegen beperkingen aanlopen, bijvoorbeeld ten aanzien van werk, mobiliteit en huishouden. Patiënten met de volwassen en milde vorm lijken hierin de grootste hinder te ondervinden. Ondersteuning en follow-up gericht op behoud van functies en verbeteren van taken is daarom geïndiceerd.[Raymond, 2015]

Een specifiek probleem is spierzwakte van de tong en / of pharynx, zich uitend in slikproblemen / (orofaryngeale) dysfagie. Dit komt bij 25-80% van de patiënten voor, en kan leiden tot ondervoeding en aspiratiepneumonie. In de congenitale vorm levert dit intra-uterien al problemen (polyhydramnion), met na de geboorte voedingsproblemen/ondervoeding en groeiproblemen.
De slikproblemen zijn zodanig langzaam progressief dat patiënten vaak compensatiemechanismen ontwikkelen, waardoor ze zich onbewust zijn van deze slikproblemen. Patiënten benoemen klachten hierdoor niet of beperkt. Daarnaast is er ook beperkte rapportage vanuit begeleiding, omdat slikproblemen vaak niet als belangrijkste probleem worden gezien. [GeneReviews™; LaDonna, 2016; Baptista, 2017; Jones, 2016]

Myotonie is een vertraagde ontspanning na contractie, die voornamelijk in de handen optreedt. Na het aanspannen van de handen lukt het niet om voorwerpen snel los te laten. Myotonie kan ook optreden in de tong- of kauwspieren, wat kan leiden tot moeilijk spreken, kauwen of slikken. Koude kan myotonie uitlokken of verergeren. [Richtlijn VKGN, 2012; Mankodi, 2015]
Vaak is de myotonie bij dit syndroom mild tot matig aanwezig en behoeft dit zelden behandeling. Er zijn enkele casus bekend waarbij een goede reactie werd ervaren op Carbamazepine of Mexilitene. Mexilitene is echter niet vrij beschikbaar in Nederland, Amerika of Verenigd Koninkrijk. Recent onderzoek liet echter geen verbetering zien op de 6 minuten loopafstand of de perceptie van de myotonie. [Kierkegaard, 2017; Heatwole, 2021]

Tot slot worden er ook klachten van musculoskeletale pijn omschreven, vooral in de onderste extremiteiten. Behandeling van deze pijn kan geïndiceerd zijn. [GeneReviews™; Kierkegaard, 2017]

Adviezen/Healthwatch
Jaarlijkse follow-up van lopen, mobiliteit en handfunctie via fysiotherapie.
Gebruik van aanpassingen / ondersteuning via ergotherapie.
Jaarlijkse follow-up van eventuele slikklachten: Actief naar slikklachten vragen!
Zo nodig verwijzing revalidatiegeneeskunde: ter ondersteuning en behoud van functies; voor pijnbehandeling bij musculoskeletale pijn.
Zo nodig verwijzing neurologie: behandeling van myotonie.

(Neuro)psychologische verschijnselen

Afhankelijk van het fenotype kan er sprake zijn van een normale intelligentie met cognitieve problemen of een verstandelijke beperking. Bij 50-60% van de patiënten met de congenitale vorm komt een verstandelijke beperking voor, variërend van licht tot matig verstandelijk beperkt. Bij de kindervorm is er sprake van een vertraagde verstandelijke ontwikkeling en spraakproblemen. Bij de volwassen en milde vorm is het IQ vaak (laag)normaal, maar wel met cognitieve problemen. In het begin worden er vaak problemen gezien op het gebied van de executieve functies, taal en visueel geheugen; later zijn er meer problemen met het verbaal geheugen, attentie en verwerkingssnelheid (terwijl het IQ stabiel blijft). [GeneReviews™; Gallais, 2017]

Daarnaast komen er slaapproblemen voor. Door een centrale dysfunctie in de slaapregulatie is er vaak sprake van ‘excessive daytime sleepiness’, of te wel vermoeidheid en slaperigheid overdag. Daarnaast kunnen er ook andere ademhaling gerelateerde slaapproblemen voorkomen (zie Klinische kenmerken, pulmonale problemen). [GeneReviews™]

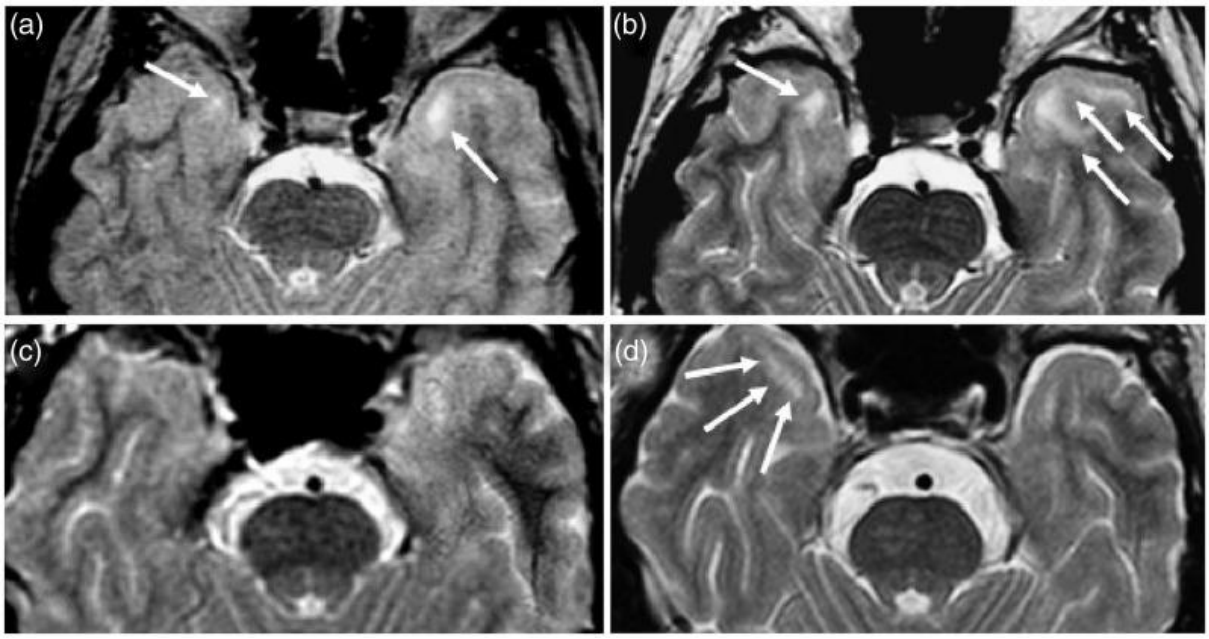
Andere (neuro)psychologische verschijnselen zijn apathie en depressie. Het is belangrijk hierbij te realiseren dat een depressie meer omvat als apathie, en dat apathie en depressie dus als 2 losse entiteiten gezien en behandeld moeten worden. [Gallais, 2015] Er worden tevens verschillende persoonlijkheidsstoornissen genoemd, te noemen ontwijkend, obsessief-compulsief, passief-agressief, afhankelijk en paranoïde. [Genereviews] En ook komen angst, autisme en ADHD meer voor bij deze

populatie. Bertrand et al. heeft onderzocht dat 27% van de patiënten met dit syndroom at risk zijn om een psychiatrische aandoening te ontwikkelen. [Bertrand, 2015]

Adviezen/Healthwatch
Jaarlijkse follow-up van (neuro)psychologische verschijnselen.
Specifiek aandacht voor onderscheidt tussen apathie en depressie.
Zo nodig psychodiagnostiek, dan wel overleg met psychiater: bij verdenking op (neuro)psychologische verschijnselen / psychiatrische diagnose.

Neurologische verschijnselen

Op MRI van het cerebrum zijn progressieve afwijkingen te zien: atrofie, verwijding van ventrikels en witte stof afwijkingen. In een systematic review waarbij 81 studies werden bekeken werd er een totale prevalentie van wittestofafwijkingen gevonden van 70% [Okkersen, 2017]. Er wordt een correlatie gezien tussen progressie van afwijkingen op MRI en afname van cognitieve functies [Cabada, 2021]. Echter, onderzoeken zijn hierin niet eenduidig. [Schneider-Gold, 2015]. De progressiviteit bij dit syndroom zou ook meer zijn dan in de algemene populatie wordt waargenomen (zie figuur 5). [Conforti, 2016]



Figuur 5. Progressieve witte stof afwijkingen. [Conforti, 2016]
De witte stof afwijkingen worden aangeven door de pijlen. Subfiguur (a) en (b) tonen toename van witte stof afwijkingen bij een patiënt. Subfiguur (c) en (d) tonen nieuw ontstane witte stof afwijkingen bij een andere patiënt.

Daarnaast is er een relatief verhoogd risico op het ontwikkelen van hersentumoren (zie Klinische kenmerken, tumor risico). [Gadalla, 2016]

Orthopedie

Bij de congenitale vorm wordt in meer dan 50% van de gevallen een contractuur waargenomen. Daarnaast wordt er regelmatig een scoliose geconstateerd, mogelijk in relatie tot de dystrofie die optreedt. [Lagrue, 2019; Johnson, 2019]

Adviezen/Healthwatch
Jaarlijkse follow-up scoliose
Zo nodig verwijzing orthopedie: ter operatieve correctie van musculoskeletale deformiteiten.

Oogheelkundige problemen

Het meest voorkomende oogheelkundige probleem is cataract. Men ondervindt hiervan de meeste visuele problemen rond de leeftijd van 30-40 jaar. Bij spleetlamp onderzoek wordt een karakteristieke meerkleurige 'kerstboom'-figuur gezien. [GeneReviews™; Ikeda, 2016]
Bij de congenitale vorm wordt bij ongeveer 7% van de kinderen cataract gezien [Lagrue, 2019]

Tevens worden ptosis ten gevolge van spierzwakte van de ooglidspieren, afwijkingen in oogbewegingen en een lage intra-oculaire oogdruk waargenomen. De pathofysiologie achter de lage intra-oculaire oogdruk is nog niet geheel bekend. [Ikeda, 2016].

Adviezen/Healthwatch
Oogheelkundig onderzoek elke 2 jaar
Verwijzing oogarts: bij visusklachten.

Dentale problemen

De spierzwakte heeft ook zijn gevolgen op het gebit. Doordat er minder kracht in de handen is om te poetsen en er een verminderde speekselvloed is, ontstaat er een slechte orale hygiëne. Hierdoor ontstaan cariës en tandvleesproblemen (gingivale ontsteking, periodontale ziekte), waardoor tanden verloren kunnen gaan. [Baptista, 2017]

Andere dentale problemen zijn verstoring van de temporomandibulaire articulatie en dentale occlusie afwijkingen (overbeet, 'teeth crowding'). Deze komen vaker voor dan in de normale populatie [Fontinha, 2021]. Dit leidt tot pijnklachten en vermoeidheid. Tezamen met afname van de spierkracht in de kauwspieren heeft dit weer impact op het kauwen. Patiënten met myotone dystrofie type 1 hebben meer kauwcycli en 30-50% meer tijd per kauwcycli nodig om hun eten te verwerken. [Baptista, 2017]

Bovenstaande problemen (spierzwakte van de kauwspieren, ontbreken van tanden, kauwmechanisme) kunnen vakkundig geïdentificeerd worden door de tandarts. Zodoende kan de tandarts een rol spelen bij kauw- en / of slikproblemen. [Baptista, 2017]

Adviezen/Healthwatch
Regelmatige controle bij de tandarts
Zo nodig verwijzing tandarts: bij kauw- en/of slikproblemen.

Cardiale problemen

Cardiale problemen komen veel voor; in sommige publicaties worden prevalenties tot 90% gegeven. Het risico op een cardiaal probleem is zestig keer verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. De cardiale problemen zijn wisselend in ernst en oorzaak; zowel (supra)ventriculaire ritmestoornissen, geleidingsstoornissen en cardiomyopathie (zeldzaam) komen voor. [GeneReviews™; Lau, 2015]
Soms is aritmie het eerste symptoom van myotone dystrofie type 1 [Sovari, 2007], soms zijn de cardiale problemen asymptomatisch.

Een ernstige ECG afwijking werd bij 25% van de patiënten gevonden en bij 9.5% van de onderzochte personen werd een pacemaker geïmplanteerd. [Rakocevic-Stojanovic 2015] Een pacemaker of ICD is soms nodig en kan een (fatale) aritmie voorkomen. [Wahbi, 2012; Facenda-Lorenzo, 2013].
De prevalentie van atrial flutter is 8.5% en is geassocieerd met een verhoogd risico op een ischemisch CVA. Ernstige bradycardie kan worden veroorzaakt door het gebruik van anti-aritmica voor de behandeling van atrial flutter. Ablatie is een goede behandeling om het terugkomen van atrial flutter te voorkomen. [Wahbi, 2016]

De cardiale problemen zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en van vroege mortaliteit, soms met acute hartdood. Er is geen duidelijk verband met de ernst van de myotone dystrofie. Dit maakt actieve opsporing noodzakelijk. [GeneReviews™]

Adviezen/Healthwatch
Jaarlijks:
Anamnese en lichamelijk onderzoek (pols, bloeddruk, CVD, oedemen en hart- en longauscultatie).

Indien asymptomatisch: jaarlijks ECG om ritme- en geleidingstijden te beoordelen en om de 2-5 jaar een holteronderzoek bij patiënten met een normaal ECG.

Bij klachten (syncope, palpitaties, duizeligheid en andere mogelijk cardiale symptomen) of afwijkend ECG: verwijzing voor echo cor. Bij ECG-afwijkingen laagdrempelig verwijzen naar een expertisecentrum MD1.

Bij start stimulantia: ECG

[Multidisciplinaire richtlijn MD1 VKGN, 2012; folder Cardiologische zorg bij myotone dystrofie type 1, VKGN/VSN, 2016; Expertisecentrum myotone dystrofie]

Pulmonale problemen

Pulmonale problemen zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en veroorzaakt 50% van de mortaliteit bij myotone dystrofie type 1. De mortaliteit wordt met name veroorzaakt door pneumonieën en progressie van het neuromusculaire beeld. De factoren die het risico op respiratoir falen verhogen zijn zowel neuromusculair als centraal: verminderd longvolume, zwakte van de ademhalingsspieren, slikproblemen, (aspiratie)pneumonie en obstructief slaapapneusyndroom (OSAS). [Seijger, 2016]
De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat bij de pulmonale problemen met name een restrictief ventilatoir patroon wordt gezien en dit geassocieerd is met alveolaire hypoventilatie, chronische hypercapnie en slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen [Hawkins, 2019]. Verder is bekend dat pulmonale problemen vaak samen gaan met cardiale problemen, waarbij onder de groep met NIV zelfs 91% ook cardiale problemen heeft. Indien een patiënt goed te instrueren is voor longfunctietesten, is de forced vital capacity (FVC) een goede maat voor respiratoire achteruitgang [Mazzoli, 2021].
Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen (OSAS, CSAS en hypoventilatie) komen veel voor; 50% van de patiënten met myotone dystrofie type 1 heeft OSAS, het relatief risico (RR) is 10x verhoogd ten opzichte van de algemene populatie. Ook centraal slaapapneusyndroom (CSAS) komt veel voor, het RR is 66x verhoogd. De oorzaak van slaapgerelateerde ademhalingsproblemen is een verminderde spiertonus en structurele veranderingen van de luchtwegen (nauwere, makkelijk collaberende bovenste luchtwegen). De ernst van de klachten en het longfunctieonderzoek zijn niet voorspellend in de mate van hypercapnie.
Bij OSAS en CSAS treden herhaaldelijk ademstilstanden op die kunnen leiden tot lage zuurstofspanning, wat resulteert in een overmatige vermoeidheid overdag, en/of ochtendhoofdpijn (door hypercapnie). [Pincherle, 2012; Johnson, 2015; Dauvilliers & Laberge, 2012]

Patiënten met een BMI >25 kg/m2 hebben een slechtere longcapaciteit in vergelijking met patiënten met een BMI <25 kg/m2. De preventie van overgewicht bij dit syndroom kan de verslechtering van de longfunctie vertragen. [Seijger, 2016]

Adviezen/Healthwatch
Bij een chronische inflammatie van de luchtwegen, of een aspiratiepneumonie wordt geadviseerd om laagdrempelig antibiotica te geven.
Bij verdenking nachtelijke hypoventilatie/OSAS, laagdrempelig polysomnografie met CO2-meting [Boentert, 2020]
Bij verdenking pulmonale problemen, indien mogelijk verwijzen voor longfunctietest
Vaccinatie tegen pneumococcen en influenza.
Voorkomen van overgewicht.

MDL problemen

Maag- en darmklachten worden veroorzaakt door problemen met glad spierweefsel. Dit kan leiden tot buikpijn, diarree, obstipatie (30-50%) pseudo-obstructie, ileus en reflux (20%). Er is een verhoogde kans op cholelithiasis (36.4%) door de verhoogde tonus van de galblaas sphincter. [GeneReviews™; Glaser, 2015; Hilbert, 2017]. Daarnaast is er een verhoogde prevalentie van fecale incontinentie (32%) [Petty, 2019].
Om onduidelijke redenen worden er bij ongeveer 40% van de patiënten afwijkingen in de leverenzymen gevonden (ASAT, ALAT en GGT), zonder dat deze klinisch relevant hoeven te zijn. [Heatwole, 2006; Hama, 2021]. Er is daarentegen ook een verhoogde kans op NASH, dus wordt monitoring van de leverenzymen wel geadviseerd [Winters, 2021].

Adviezen/Healthwatch
Jaarlijks lab: leverfunctie
Evaluatie van maag-darmklachten

Endocriene en metabole problemen

Metabole en endocriene problemen komen voor bij myotone dystrofie type 1, omdat het DMPK mRNA op veel plekken gerelateerd aan metabole en endocriene processen tot uiting komt. Ongeveer 18% van de patiënten heeft het metabool syndroom. Hypertensie en atherosclerose komen weinig voor [Vujnic, 2015]. Recent onderzoek laat zien dat de kans op diabetes mellitus vanwege vaker voorkomende insulineresistentie 2-4 keer verhoogd is [Winters, 2021].
Overgewicht (>25 kg/m2 body mass index (BMI) < 30 kg/m2) komt voor bij 32-41%, obesitas (BMI >30 kg/m2) bij 18-21%. Omdat patiënten met dit syndroom een verminderde spiermassa hebben is het overgewicht door te veel vetmassa.
Dyslipidemie met verhoogde triglyceriden en low density (LDL) cholesterol komen veel voor, prevalentie 67%. In verband met spierpijn en spierzwakte wordt afgeraden om cholesterolverlagers zoals statines te gebruiken. [Seijger, 2015; Vujnic, 2015]
Endocriene problemen komen voor in de vorm van; hyperparathyroïdie (17%), abnormaal TSH (7%; RR hypothyreoïdie 2.6x) en absoluut androgeen insufficiëntie (17%) met vaak laag testosteron, hypokaliëmie (19.5%), hypochloremie (37.8%).
Hoewel er een verhoogd risico is op endocriene afwijkingen, met name afwijkingen van het calciummetabolisme, blijken deze afwijkingen vaak klinisch niet belangrijk. [Orngreen, 2012; Rakocevic-Stojanovic, 2015]
Een verlaagd vitamine D zou veroorzaakt kunnen worden door en kunnen bijdragen aan de vervroegde veroudering van de huid. En zou ook verantwoordelijk kunnen zijn voor de prevalentie van dysplastische naevi bij myotone dystrofie type 1. [Campione, 2017]
Verder is er sprake van een verhoogde kans op een schildkliernodus. In een retrospectieve studie werd bij 19% van een groep patiënten met myotone dystrofie een palpabele schildkliernodus gevonden en bij 60% echografisch. Ook de kans op een kwaadaardige tumor van de schildklier is verhoogd [Winters, 2021; Spaziani, 2020]

Adviezen/Healthwatch
Jaarlijks lab: glucose, vitamine D, schildklier, lipiden, elektrolyten, testosteron op indicatie
Terughoudendheid bij voorschrijven statine bij dyslipidemie.
Jaarlijks palpatie van de schildklier, bij palpabele nodus aanvullend onderzoek.

Tumor risico

Bij mensen met dit syndroom is er sprake van een verhoogd tumor risico. In het onderzoek van Bianchi had ongeveer 25% een (maligne en/of benigne) tumor gehad. Ook de prevalentie van maligne tumoren (huid, schildklier, ovarium/testis, mamma) was verhoogd bij patiënten met myotone dystrofie type 1; 3.2% vs. 6.7%. Dit verhoogde tumor risico is niet gerelateerd aan bekende leefstijlfactoren. [Bianchi, 2016]. Ook wordt in ander onderzoek een verhoogd risico op colorectaal carcinoom en endomentriumcarcinoom gezien [Emparanza, 2018]. Met name bij mannen is er een verhoogd risico op colorectale poliepen [Alsaggaf, 2019]
Gadalla et al. beschrijft dat het relatieve risico op hersentumoren vijfvoudig verhoogd is ten opzichte van de algemene populatie; dit geldt voornamelijk voor de volwassen vorm. Het absolute risico is echter zodanig klein dat actieve screening niet geadviseerd wordt. [Gadalla, 2016]
Er lijkt een relatie te zijn tussen een laag vitamine D gehalte en huidkanker bij patiënten met myotone dystrofie type 1 (zie hierboven). Daarom wordt surveillance van mogelijke huidtumoren (dysplastische naevi) en jaarlijks bepaling van vitamine D wel geadviseerd. [Campione, 2017]. Er worden verschillende typen huidkanker gezien, maar met name de kans op een basaalcelcarcinoom is het hoogst [Wang, 2018]

Adviezen/Healthwatch
Jaarlijks onderzoek van de huid op huidtumoren (dysplastische naevi).
Geen actieve screening naar andere tumoren, wel alertheid en zorgvuldige evaluatie bij nieuwe symptomen.
Lab: vitamine D (en zo nodig suppletie).

Anesthesie

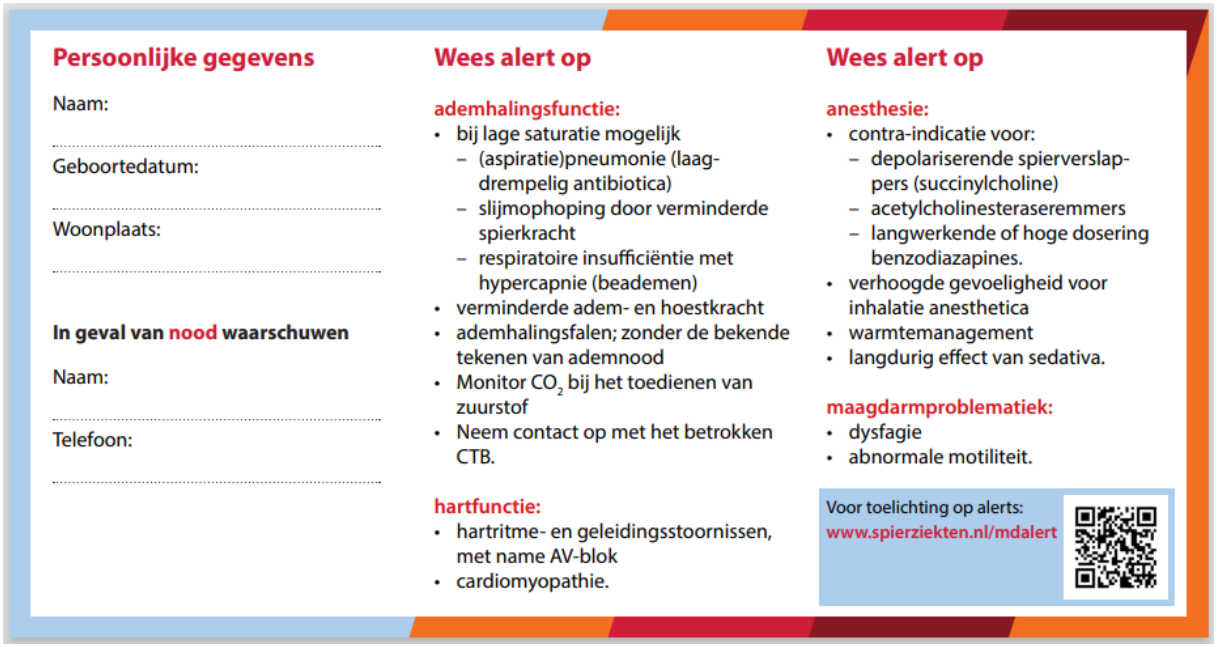
Patiënten met myotone dystrofie hebben een verhoogd risico op cardio-respiratoire complicaties. Lokale of regionale anesthesie heeft dan ook de voorkeur. Langwerkende benzodiazepines en opioïden, depolariserende spierverslappers (Succinylcholine) en acetylcholinesteraseremmers (Neostigmine) moeten vermeden worden. Advies is om kortwerkende farmaca te gebruiken en te beginnen met een lage dosering.
Preoperatief moet een ECG worden gemaakt. Daarnaast moet zonodig de cardioloog en de longarts worden ingeschakeld. Bij algehele anesthesie moet altijd de longarts worden ingeschakeld voor een longfunctieonderzoek, bloedgas en eventueel een X-thorax.
Na de operatie wordt geadviseerd fysiotherapie en logopedie in te schakelen voor extra aandacht aan ademhaling en hoestondersteuning. [Veyckemans, 2013]

Adviezen

Do's	**Don'ts**
Lokale of regionale anesthesie	Depolariserende spierverslappers: bv succinylcholine
Kortwerkende farmaca	Acetylcholinesteraseremmers: bv neostigmine
Begin met lage dosering	Langwerkende of hoog gedoseerde benzodiazepines
Antagoneer spierverslapping met sugammadex	Langwerkende opioïden

Spoedeisende situaties

Er zijn speciale SOS-kaartjes ontwikkeld die informatie geven over veelvoorkomende oorzaken van acute situaties bij myotone dystrofie en belangrijke handvaten voor anesthesie. [Spierziekten.nl]



Figuur 6: SOS-kaartje

Quality of Life (QoL)

Myotone dystrofie type 1 kan de QoL ernstig verminderen. Waarbij bij een langdurige ziekte met hogere kans op verlies van werk en dus een lagere sociaal-economische status een lagere QoL volgt. Onderzoek naar ziektelast bij myotone dystrofie type 1 liet zien dat 33% substantiële beperkingen ervaart in het dagelijks leven en dat 47% niet werkt als gevolg van de ziekte [Landfeldt, 2019] De effecten van myotone dystrofie type 1 op de QoL worden ook beïnvloed door veel voorkomende problemen bij dit syndroom: depressie, spierzwakte en vermoeidheid.
In een recent onderzoek verbeterde de QoL echter tijdens follow-up periode van 5 jaar, ondanks ziekteprogressie [Peric, 2017].

Healthwatch

Jaarlijks uitgebreide (systematische) anamnese, waarbij ook aandacht is voor psychosociale problemen.

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de conclusies zoals die hierboven gevormd zijn.

	Bij diagnose	Bij jaarlijkse follow-up	Overig
Algemeen			
- (Systemische) anamnese	x	x	
- Lichamelijk onderzoek*	x	x	
(Neuro)musculair			
- Lopen, mobiliteit, handfunctie	x	x	Door fysiotherapeut
- Pijnklachten		x	
- Slikproblemen		x	
(Neuro)psychologisch			
- Cognitief functioneren	x	x	
- Psychosociaal		x	
- Psychiatrie		x	
- Slaap		x	
Neurologisch			
- Oriënterend neurologisch onderzoek	x	x	
Oogheelkundig			

- Oogheelkundige screening	x		Elke 2 jaar
Tandheelkundig			
- Tandarts controle			Iedere 3-6mnd
Cardiologisch			
- ECG	x	x	
- Holter			Iedere 2-5jr bij normaal ECG
Respiratoir			
- Longfunctieonderzoek			Bij verdenking problemen
- Vaccinatie pneumokokken	x	x	
- Vaccinatie influenza	x	x	
MDL			
- Evaluatie maag-darmklachten		x	
- Lab: leverfunctie	x	x	
Endocrien			
- Palpatie schildklier	x	x	
- Lab**			
Huid			
- Onderzoek op huidtumoren (dysplastische naevi)		x	
Orthopedisch			
- Scoliose	x	x	

*aandacht voor pols, tensie, CVD, oedeem, ademhalingsfrequentie, ademhalingspatroon, auscultatie hart/longen
**TSH, glucose, lipidenprofiel, elektrolyten, vitamine D, op indicatie testosteron

Wanneer verwijzen?*

Cardioloog	Om de twee jaar Bij cardiale klachten Bij (nieuwe) ECG afwijkingen
Neuroloog	Slaperigheid overdag Stemmingsstoornissen Vermoeidheid Toename spierzwakte Voor behandeling myotonie
Revalidatiearts	Spierzwakte bij dagelijkse handelingen Orthesen Bewegingsadvies Psychosociale problemen
Longarts	Nachtelijke hypoventilatie Recidiverende LWI/aspiratie Verhoogde ademarbeid/verdenking pulmonale problemen Afw longfunctieonderzoek/bloedgasanalyse
KNO arts en/of logopedist	Slikklachten Recidiverende aspiratiepneumonie
MDL-arts	Dysfagie met onvoldoende intake Hoge freq def Langdurig buikpijn Persisterende obstipatie Fecale incontinentie
Oogarts	Visusklachten
Klinisch geneticus	Kinderwens Counseling

*Multidisciplinaire richtlijn Vereniging Klinische Genetica Nederland (2012): Behandeling en begeleiding van volwassenen met Myotone Dystrofie type 1(DM1)

Referenties

Richtlijnen en folders

Multidisciplinaire richtlijn Vereniging Klinische Genetica Nederland (2012): Behandeling en begeleiding van volwassenen met Myotone Dystrofie type 1(DM1)
Folder: Informatie voor de huisarts over Myotone Dystrofie (2006) (NHG en VSN)
Folder: Cardiologische zorg bij myotone dystrofie type 1 (2016) (NVVC, VSN, VKGN)
Website: www.spierziekten.nl (Spierziekten Nederland)
Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 1999 Sep 17 [updated 2015 Oct 22].
Expertisecentrum myotone dystrofie (MUMC en Radboud UMC)

Artikelen

Alsaggaf R, St George DMM, Zhan M, Pfeiffer RM, Wang Y, Anderson LA, Liu Z, Koshiol J, Bauer AJ, Wagner KR, Greene MH, Amr S, Gadalla SM. Benign tumors in myotonic dystrophy type I target disease-related cancer sites. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Aug;6(8):1510-1518.

Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord. 2009;19:675–9.

Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;162:153–9

Baptista H, Lopes Cardoso I. Steinert syndrome and repercussions in dental medicine. Arch Oral Biol. 2017 Mar;75:37-47. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.12.008. Review. PubMed PMID: 28040606.

Bertrand JA, Jean S, Laberge L, Gagnon C, Mathieu J, Gagnon JF, Richer L.Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. Acta Neurol Scand. 2015 Jul;132(1):49-58. doi: 10.1111/ane.12356. PubMed PMID: 25496310.

Bianchi ML, Leoncini E, Masciullo M, Modoni A, Gadalla SM, Massa R, Rastelli E, Terracciano C, Antonini G, Bucci E, Petrucci A, Costanzi S, Santoro M, Boccia S, Silvestri G. Increased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors. J Neurol. 2016 Mar;263(3):492-8. doi: 10.1007/s00415-015-8006-y. Erratum in: J Neurol. 2016 Mar;263(3):499. PubMed PMID: 26739382.

Boentert M, Cao M, Mass D, De Mattia E, Falcier E, Goncalves M, Holland V, Katz SL, Orlikowski D, Sannicolò G, Wijkstra P, Hellerstein L, A Sansone V. Consensus-Based Care Recommendations for Pulmonologists Treating Adults with Myotonic Dystrophy Type 1. Respiration. 2020;99(4):360-368.

Cabada T, Díaz J, Iridoy M, López P, Jericó I, Lecumberri P, Remirez B, Seijas R, Gomez M. Longitudinal study in patients with myotonic dystrophy type 1: correlation of brain MRI abnormalities with cognitive performances. Neuroradiology 2021 Jul;63(7):1019-1029

Campione E, Botta A, Di Prete M, Rastelli E, Gibellini M, Petrucci A, Bernardini S, Novelli G, Bianchi L, Orlandi A, Massa R, Terracciano C. Cutaneous features of myotonic dystrophy types 1 and 2: Implication of premature aging and vitamin D homeostasis. Neuromuscul Disord. 2017 Feb;27(2):163-169. doi:10.1016/j.nmd.2016.11.004. PubMed PMID: 28065683.

Conforti R, de Cristofaro M, Cristofano A, Brogna B, Sardaro A, Tedeschi G, Cirillo S, Di Costanzo A. Brain MRI abnormalities in the adult form of myotonic dystrophy type 1: A longitudinal case series study. Neuroradiol J. 2016 Feb;29(1):36-45. doi: 10.1177/1971400915621325. PubMed PMID: 26755488; PubMed Central PMCID: PMC4978343.

Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. Sleep Med Rev. 2012;16:539–45. [PubMed: 22465566]

De Die-Smulders CEM, Faber CG, Smeets HJM. Van gen naar ziekte; gestoorde RNA-processing als oorzaak van myotone dystrofie type 1. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149: 2043-6

Emparanza JI, López de Munain A, Greene MH, Matheu A, Fernández-Torrón R, Gadalla SM. Cancer phenotype in myotonic dystrophy patients: Results from a meta-analysis. Muscle Nerve. 2018 Oct;58(4):517-522.

Facenda-Lorenzo M, Hernández-Afonso J, Rodríguez-Esteban M, de León-Hernández JC, Grillo-Pérez JJ. Cardiac Manifestations in Myotonic Dystrophy Type 1 Patients Followed Using a Standard Protocol in a Specialized Unit. Rev Esp Cardiol. 2013;66:193–7. PubMed: 24775453

Fontinha C, Engvall M, Sjögreen L, Mårtensson Å, Ekström A, Kiliaridis S. Occlusal traits and longitudinal dental changes in children and adolescents with congenital or childhood onset myotonic dystrophy. Eur J Orthod 2021 Oct 4;43(5):527-533.

Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Björkholm M, Landgren O, Greene MH. Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. Eur J Neurol. 2016 Mar;23(3):542-7. doi: 10.1111/ene.12886. PubMed PMID: 26508558.

Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive decline over time in adults with myotonic dystrophy type 1: A 9-year longitudinal study. Neuromuscul Disord. 2017 Jan;27(1):61-72. doi: 10.1016/j.nmd.2016.10.003. PubMed PMID: 27919548.

Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. BMC Neurol. 2015 Aug 22;15:148. doi: 10.1186/s12883-015-0401-6. PubMed PMID: 26296336; PubMed Central PMCID: PMC4546188.

Glaser AM, Johnston JH, Gleason WA, Rhoads JM. Myotonic dystrophy as a cause of colonic pseudoobstruction: not just another constipated child. Clin Case Rep. 2015;3:424–6. [PMC free article: PMC4498855] [PubMed: 26185641]

Hama M, Horie R, Kubota T, Matsumura T, Kimura E, Nakamura H, Takahashi MP, Takada H. Metabolic complications in myotonic dystrophy type 1: A cross-sectional survey using the National Registry of Japan. J Neurol Sci. 2021 Aug 15;427:117511

Hawkins AM, Hawkins CL, Abdul Razak K, Khoo TK, Tran K, Jackson RV. Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. Neuromuscul Disord. 2019 Mar;29(3):198-212

Heatwole C, Luebbe E, Rosero S, et al. Mexiletine in Myotonic Dystrophy Type 1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurology*. 2021;96(2):e228-e240.

Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT 3rd. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. Arch Neurol. 2006;63:1149–53. [PubMed: 16908743]

Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, Luebbe EA, Martens WB, McDermott MP, Parkhill AL, Tawil R, Thornton CA, Moxley RT. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. Neurology. 2017 Sep 26; 89(13): 1348–1354

Hortas ML1, Castilla JA, Gil MT, Molina J, Garrido ML, Morell M, Redondo M. Decreased sperm function of patients with myotonic muscular dystrophy. Hum Reprod. 2000 Feb;15(2):445-8.

Ikeda KS, Iwabe-Marchese C, França MC Jr, Nucci A, Carvalho KM. Myotonic dystrophy type 1: frequency of ophthalmologic findings. Arq Neuropsiquiatr. 2016 Mar;74(3):183-8. doi: 10.1590/0004-282X20150218. PubMed PMID: 27050845.
Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, et al. Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2019;9(5):443-454.

Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, et al. Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology*. 2021;96(7):e1045-e1053.

Johnson NE, Hung M, Nasse E, et al. The impact of pregnancy on myotonic dystrophy: A registry-based study. J Neuromuscul Dis. 2015; 2(4): 447-52

Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, McGowan S, Hill M, Badrising UA, Hughes T. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 9;2:CD004303. doi: 10.1002/14651858.CD004303.pub4. Review. PubMed PMID: 26859621.

Kierkegaard M, Petitclerc E, Hébert LJ, Gagnon C. Is one trial enough for repeated testing? Same-day assessments of walking, mobility and fine hand use in people with myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord. 2017 Feb;27(2):153-158. doi: 10.1016/j.nmd.2016.11.018. PubMed PMID: 28062219.

LaDonna KA, Koopman WJ, Ray SL, Venance SL. Hard to Swallow: A Phenomenological Exploration of the Experience of Caring for Individuals With Myotonic Dystrophy and Dysphagia. J Neurosci Nurs. 2016 Feb;48(1):42-51. doi:10.1097/JNN.0000000000000178. PubMed PMID: 26720320.

Landfeldt E, Nikolenko N, Jimenez-Moreno C, Cumming S, Monckton DG, Gorman G, Turner C, Lochmüller H. Disease burden of myotonic dystrophy type 1. J Neurol. 2019; 266(4): 998–1006.

Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management [published correction appears in Neurology. 2020 Mar 3;94(9):414]. *Neurology*. 2019;92(8):e852-e865.

Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. Int J Cardiol. 2015;184:600–8. [PubMed: 25769007]

Liu J, Guo Z, Yan X, Yang Y, Huang S. Brain Pathogenesis and Potential Therapeutic Strategies in Myotonic Dystrophy Type 1. Front Aging Neurosci. 2021 Nov 15;13:755392

Logigian EL, Moxley RT, Blood CL, Barbieri CA, Martens WB, Wiegner AW, Thornton CA, Moxley RT. Leukocyte CTG repeat length correlates with severity of myotonia in myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2004;62:1081–9.

Mankodi A, Grunseich C. Toe-extension myotonia in myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):203. doi: 10.1212/WNL.0000000000001734. PubMed PMID: 26170401; PubMed Central PMCID: PMC4515039.

Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudó M, Poza JJ, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. Prenat Diagn. 2007;27:68-72.

Mazzoli M, Ariatti A, Garuti G, Agnoletto V, Fantini R, Marchioni A, Galassi G. Predictors of respiratory decline in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal cohort study. Acta Neurol Belg. 2021 Feb;121(1):133-142.

Moxley RT, Meola G. The myotonic dystrophies. In: The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L, Nestler EJ, eds. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2008:532-41 .

Okkersen K, Monckton DG, Le N, Tuladhar AM, Raaphorst J, van Engelen BGM. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. Neurology 2017 Aug 29;89(9):960-969

Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. J Neurol. 2012;259:912–20. [PubMed: 22349862]

Peric S, Vujnic M, Dobricic V, Marjanovic A, Basta I, Novakovic I, Lavrnic D, Rakocevic-Stojanovic V. Five-year study of quality of life in myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand. 2016 Nov;134(5):346-351. doi: 10.1111/ane.12549. PubMed PMID:27696366.

Petty RKH, Eugenicos MP, Hamilton MJ, Farrugia ME, Robb Y, Ballantyne R, Gregory H, McWilliam C, Longman C. The prevalence of faecal incontinence in myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord. 2019 Jul;29(7):562-566

Pincherle A, Patruno V, Raimondi P, Moretti S, Dominese A, Martinelli-Boneschi F, Pasanisi MB, Canioni E, Salerno F, Deleo F, Spreafico R, Mantegazza R, Villani F, Morandi L. Sleep breathing disorders in 40 Italian patients with Myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord. 2012;22:219–24. [PubMed: 22137426]

Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Basta I, Dobricic V, Ralic V, Kacar A, Peric M, Novakovic I. Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1--lessons from Serbian registry. Neurol Res. 2015 Nov;37(11):939-44. doi: 10.1179/1743132815Y.0000000068. PubMed PMID: 26184384.

Raymond K, Auger LP, Cormier MF, Vachon C, St-Onge S, Mathieu J, Noreau L, Gagnon C. Assessing upper extremity capacity as a potential indicator of needs related to household activities for rehabilitation services in people with myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord. 2015 Jun;25(6):522-9. doi: 10.1016/j.nmd.2015.03.015. PubMed PMID: 25953319.

Redman JB, Fenwick RG Jr, Fu YH, Pizzuti A, Caskey CT. Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. JAMA 1993; 269 : 1960-5

Salehi LB, Bonifazi E, Stasio ED, et al. Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. Genet Test. 2007;11:84-90.

Schneider-Gold C, Bellenberg B, Prehn C, Krogias C, Schneider R, Klein J, Gold R, Lukas C. Cortical and Subcortical Grey and White Matter Atrophy in Myotonic Dystrophies Type 1 and 2 Is Associated with Cognitive Impairment, Depression and Daytime Sleepiness. PLoS One. 2015 Jun 26;10(6):e0130352. doi: 10.1371/journal.pone.0130352. PubMed PMID: 26114298; PubMed Central PMCID: PMC4482602.

Seijger CG, Drost G, Posma JM, van Engelen BG, Heijdra YF. Overweight Is an Independent Risk Factor for Reduced Lung Volumes in Myotonic Dystrophy Type 1. PLoS One. 2016 Mar 25;11(3):e0152344. doi: 10.1371/journal.pone.0152344. PubMed PMID: 27015655; PubMed Central PMCID: PMC4807837.

Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. Cardiol Rev. 2007;15:191–4. [PubMed: 17575483]

Spaziani M, Semeraro A, Bucci E, Rossi F, Garibaldi M, Papassifachis MA, Pozzo C, Anzuini A, Lenzi A, Antonini G, Radicioni AF. Hormonal and metabolic gender differences in a cohort of myotonic dystrophy type 1 subjects: a retrospective, case-control study. J Endocrinol Invest. 2020 May;43(5):663-675.

Veyckemans F, Scholtes JL. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care. Paediatr Anaesth. 2013 Sep;23(9):794-803. doi: 10.1111/pan.12120. Epub 2013 Feb 5. Review. PubMed PMID: 23384336.

Vujnic M, Peric S, Popovic S, Raseta N, Ralic V, Dobricic V, Novakovic I, Rakocevic-Stojanovic V. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve. 2015 Aug;52(2):273-7. doi: 10.1002/mus.24540. PubMed PMID:25487787.

Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécane HM, Lazarus A, Laforêt P, Stojkovic T, Béhin A, Radvanyi-Hoffmann H, Eymard B, Duboc D. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. JAMA. 2012;307:1292–301.

Wahbi K, Sebag FA, Lellouche N, Lazarus A, Bécane HM, Bassez G, Stojkovic T, Fayssoil A, Laforêt P, Béhin A, Meune C, Eymard B, Duboc D. Atrial flutter in myotonic dystrophy type 1: Patient characteristics and clinical outcome. Neuromuscul Disord. 2016 Mar;26(3):227-33. doi: 10.1016/j.nmd.2016.01.005. PubMed PMID: 26948709.

Wang Y, Pfeiffer RM, Alsaggaf R, Meeraus W, Gage JC, Anderson LA, Bremer RC, Nikolenko N, Lochmuller H, Greene MH, Gadalla SM. Risk of skin cancer among patients with myotonic dystrophy type 1 based on primary care physician data from the U.K. Clinical Practice Research Datalink. Int J Cancer. 2018 Mar 15;142(6):1174-1181.

Wansink DG, van Herpen RE, Coerwinkel-Driessen MM, et al. Alternative splicing controls myotonic dystrophy protein kinase structure, enzymatic activity, and subcellular localization. Mol Cell Biol. 2003;23:5489-501.

Winters SJ. Endocrine Dysfunction in Patients With Myotonic Dystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Sep 27;106(10):2819-2827