

El electrocardiograma de los familiares de pacientes con enfermedad de Duchenne

GERARDO CANAVERIST¹, M. SUSANA HALPERN²

RESUMEN

Antecedentes

La distrofia muscular progresiva tipo Duchenne (DMP-D) es una enfermedad muscular de transmisión genética ligada al cromosoma X (distrofinopatía), con compromiso de los músculos somáticos y cardíaco y manifestaciones electrocardiográficas típicas. La enfermedad se desarrolla exclusivamente en el sexo masculino, mientras que las madres y hermanas solo pueden ser portadoras.

Objetivo

La finalidad de este estudio fue la de analizar los ECG en madres, hermanas y hermanos de pacientes con DMP-D para detectar las alteraciones típicas que puedan orientar a la identificación precoz de los portadores.

Material y método

Se estudiaron ECG de 73 familiares de 81 pacientes con DMP-D: 39 madres, 20 hermanas y 14 hermanos. En los ECG se midió duración del PR, duración y eje eléctrico del QRS, voltaje de ondas Q en D1, D2, D3, aVL, aVF, V4, V5 y V6, valor de la relación R/S en V1, presencia de trastornos de conducción intraventricular y ritmo. Los resultados se cotejaron con los de una población control constituida por personas sanas de características similares y se evaluaron estadísticamente.

Resultados

Los ECG de 26 madres (66,66%) presentaron valores aumentados de la relación R/S en V1. En 7 hermanos sanos (50%) se observaron valores de Q aumentados en las derivaciones V4, V5 y V6. El estudio comparativo de los ECG con el grupo control mostró diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones

Cerca de la mitad (45%) de los parientes de enfermos de DMP-D presentaron signos ECG compatibles con la enfermedad, raramente encontrados en el grupo control, lo cual sugiere algún grado de compromiso cardíaco aislado. La búsqueda de los trastornos ECG en familiares de pacientes con DMP-D podría ayudar a la detección de las portadoras sanas y de este modo prevenir la enfermedad. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 177-182.

Palabras clave Cromosoma X - Duchenne - Distrofina - Miocardiopatía - ECG

INTRODUCCION

La enfermedad de Duchenne es una distrofia muscular progresiva (DMP-D) que se desarrolla en personas de sexo masculino antes de los 4 años y evoluciona con agravamiento progresivo que lleva

al óbito a corta edad por caquexia, infecciones respiratorias o alteraciones miocárdicas. (1) Se diagnostica por debilidad muscular progresiva que afecta en forma simétrica los músculos de las cinturas y comienza por la pelviana. El avance de esta debilidad

Servicio de Clínica Médica del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Buenos Aires, Argentina

Para optar a Miembro Titular SAC

¹ Médico Cardiólogo del Servicio de Clínica Médica del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Buenos Aires, Argentina

² Médica Cardióloga del Servicio de Cardiología del Hospital General de Agudos Ramos Mejía, Buenos Aires (fallecida el 9 de mayo de 1997)

Trabajo recibido para su publicación: 13/11/01. Aceptado: 06/08/02

Dirección para separatas: Dr. Gerardo Canaveris - Virrey Arredondo 2203 - 3° 11 - (1426) Buenos Aires, Argentina

incapacita al paciente en su deambulacion y lo limita a la silla de ruedas. Puede observarse pseudohipertrofia de los musculos de las pantorrillas y a veces de otros musculos de los miembros inferiores. (1)

Las distrofias musculares ligadas al cromosoma X son la forma grave tipo Duchenne y la benigna tipo Becker. Ambas entidades, actualmente consideradas distrofinopatias, (2, 3) son afecciones alelicas causadas por mutaciones del gen que codifica la distrofina, una proteina asociada con la membrana del sarcolema y los tubos T de los musculos esqueléticos y miocardico. El gen mutado de la distrofina se asienta en el brazo corto del cromosoma X (gen en posicion Xp21). Ademas del desarrollo de la DMP-D, el 80% de los pacientes presenta miocardiopatía dilatada. (2, 4-6)

Su transmision se encuentra ligada al sexo en forma recesiva; la madre sana, portadora de la alteracion genetica, la transmite a aproximadamente el 50% de los hijos varones como enfermedad manifiesta y al 50% de las hijas mujeres como portadoras sanas. (7) La DMP-D tiene una incidencia de alrededor de 1 de cada 3.300 nacimientos de varones, de los cuales el 30% se deben a mutacion espontanea. (1, 3) Muy ocasionalmente la DMP-D se observa en mujeres con sindrome de Turner y constitucion cromosomica XO. (1)

Los ECG de pacientes con DMP-D presentan características típicas, constituidas por ondas R altas y aumento de los valores de la relacion R/S en V1, con ondas Q profundas rapidas y limpias en las derivaciones D1, D2, D3, aVL, AVF y V4 a V6, a veces asociadas con trastornos del ritmo y de la conduccion auriculoventricular e intraventricular. (7-11)

Se ha comunicado que cierto numero de madres y hermanas de pacientes con DMP-D pueden presentar alteraciones ECG, (3, 12-16) pero los trabajos no han realizado comparaciones con un grupo control que sustente ese hallazgo. Por otra parte, no existen informes sobre evaluaciones de los ECG de hermanos varones sanos, por lo que los presentes hallazgos pueden constituir un aporte al conocimiento de la enfermedad.

Este trabajo se realizo con el objetivo de establecer la presencia y la incidencia de los signs electrocardiograficos tipicos de DMP-D en los familiares directos de los pacientes en comparacion con un grupo control sano que puedan orientar a la identificacion precoz de los portadores.

MATERIAL Y METODO

Se analizaron los ECG de 73 familiares de 81 pacientes con DMP-D: 39 madres, 20 hermanas y 14 hermanos varones aparentemente sanos.

En los pacientes con DMP-D el diagnostico se realizo teniendo en cuenta la iniciacion de los sintomas y su evolucion posterior, la evaluacion neuromuscular, los antecedentes familiares, los valores de las enzimas musculares, el electromiograma y la biopsia muscular. (1, 4, 7)

En los ECG de los familiares se midieron la duracion del intervalo P-R y del complejo QRS, los voltajes de las ondas Q en D1, D2, D3, aVL, aVF, V4, V5 y V6, los valores de la relacion R/S en V1 y la presencia de trastornos de conduccion y/o del ritmo.

Con el objeto de determinar la especificidad de las alteraciones ECG encontradas en familiares de DMP-D, los resultados se compararon contra un grupo control compuesto por testigos sanos sin ninguna relacion con DMP-D, de la misma edad, dos por cada madre, hermana y hermano, en cuyos ECG se efectuaron las mismas mediciones que en los familiares de los pacientes.

El analisis estadistico se realizo con el *software* Statistica, version 5.1/97 (Windows 95) y Epilnfo v.5.0.

Los datos continuos, por no presentar distribucion normal, se procesaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis (ANOVA no parametrica) (Tabla 1), a excepcion de la edad de las madres, hermanas y hermanos, que to fueron por la prueba de la *t* de Student para muestras independientes. Para determinar su significacion estadistica, los valores promedio y de desvio estandar de ondas Q y relacion R/S en V1 de los tres grupos (madres, hermanas y hermanos con los respectivos grupos testigo) se evaluaron con la prueba no parametrica de Mann-Whitney (Tabla 2).

En todos los casos el valor de significacion umbral fue de $p = 0,05$, para dos extremos. La distribucion de los datos se expresa como media aritmetica \pm desvio estandar (mediana) y rango.

RESULTADOS

En el momento del registro del ECG las madres tenian entre 24 y 56 años ($x = 36,7 \pm 7,7$); las hermanas entre 1 y 26 años ($x = 12,3 \pm 6,2$) y los hermanos entre 2 y 20 años ($x = 9,5 \pm 5,3$).

Los hallazgos detectados en los ECG fueron los siguientes:

El 61% de las madres (22 de 39 pacientes) presentaron ondas Q profundas en las derivaciones V4, V5, V6 y D1, asi como una relacion R/S mayor de 0,55 en el 66% (26 pacientes). Los valores resultaron estadisticamente significativos en comparacion con las mediciones en el grupo control ($p < 0,05$) (Figura 1 y Tablas 1 y 2).

En el 50% de los hermanos (7 de 14 pacientes) se observaron ondas Q profundas en las derivaciones V4, V5 y V6, con valores que excedian los del grupo

Tabla 1
Familiares de enfermos Duchenne y grupos testigo

Variables ECG	Valores individuales de ondas Q y relation R/S en V1					
	Madres pacientes	Madres grupo testigo	Hermanas pacientes	Hermanas grupo testigo	Hermanos pacientes	Hermanos grupo testigo
Q en D1	0,78 ± 0,98	0,14 ± 0,32	0,37 ± 0,56	0,24 ± 0,40	0,80 ± 1,16	0,33 ± 0,51
Q en D2	0,74 ± 0,98	0,21 ± 0,33	0,94 ± 1,03	0,41 ± 0,49	0,82 ± 0,89	0,41 ± 0,61
Q en D3	0,47 ± 0,73	0,38 ± 0,53	1,30 ± 1,37	1,06 ± 1,42	1,54 ± 2,28	0,79 ± 1,12
Q en aVL	0,59 ± 0,83	0,36 ± 0,70	0,32 ± 0,57	0,24 ± 0,49	0,96 ± 1,29	0,45 ± 0,91
Q en aVF	0,56 ± 0,79	0,24 ± 0,39	1,01 ± 1,05	0,53 ± 0,60	0,59 ± 0,92	0,45 ± 0,72
Q en V4	0,56 ± 0,91	0,04 ± 0,15	0,95 ± 1,29	0,36 ± 0,62	1,46 ± 1,96	0,18 ± 0,37
Q en V5	1,00 ± 1,16	0,25 ± 0,36	1,25 ± 1,25	0,96 ± 0,90	1,82 ± 1,54	0,95 ± 0,88
Q en V6	1,13 ± 1,20	0,42 ± 0,46	1,32 ± 1,34	1,09 ± 0,86	1,99 ± 1,71	0,92 ± 0,84
R/S en V1	0,551 ± 0,374	0,316 ± 0,256	0,552 ± 0,264	0,650 ± 0,846	0,676 ± 0,558	0,457 ± 0,265

Ondas Q medidas en milímetros en cada una de las derivaciones expresadas. R/S V1: se tomo el valor de la relación R/S en la derivación V1 en cada uno de los grupos. La distribución de los datos se expresa como media aritmetica ± desvfo estandar. Prueba de Kruskal-Wallis.

Tabla 2
Valores de significación de las diferencias de las profundidades de las Ondas Q y relación R/S en V1

Derivation ECG	Madres: Paciente/Prueba n=39-n=78	Hermanas: Paciente/Prueba n=20-n=40	Hermanos: Paciente/Prueba n=14-n=28
QD1	p < 0,000003	p = 0,432 NS	p = 0,259 NS
QD2	p = 0,060 NS	p = 0,130 NS	p = 0,125 NS
QD3	p = 0,879 NS	p = 0,404 NS	p = 0,479 NS
QaVL	p = 0,101 NS	p = 0,635 NS	p = 0,275 NS
QaVF	p = 0,094 NS	p = 0,127 NS	p = 0,284 NS
QV4	p < 0,000055	p = 0,101 NS	p < 0,0092
QV5	p < 0,00022	p = 0,560 NS	p < 0,031
QV6	p < 0,0043	p = 0,987 NS	p < 0,039
R/S V1	p < 0,00006	p = 0,290 NS	p = 0,205 NS

Paciente/Prueba: Pacientes / Grupo testigo. n indica la cantidad de casos y testigos, respectivamente. NS : no significativo. Prueba: Mann-Whitney.

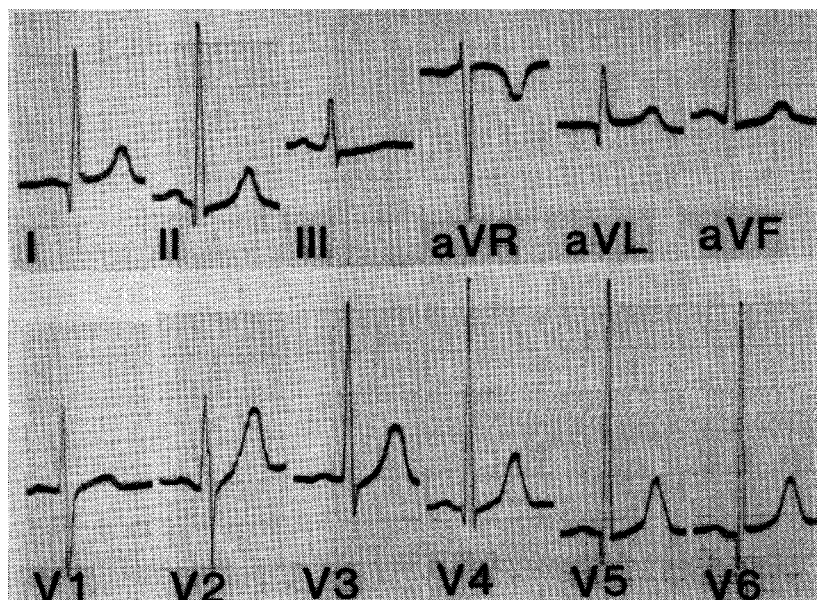


Fig. 1. Madre de paciente con DMP-D, de 40 anos. El trazado presenta ondas Q en D1, D2, aVL, V5 y V6, rapidas, limpias y profundas, con relación R/S en V1 = 1.

control y con significación estadística ($p < 0,05$) (Figura 2 y Tablas 1 y 2).

En el 75% de las hermanas (15 de 20 pacientes) se observaron valores aumentados de la relación R/S en V1, en 6 casos sumados además a ondas Q profundas con valores que excedían los del grupo control, pero que al ser evaluados por la prueba de Mann-Whitney no mostraron significación estadística, probablemente debido al número reducido de casos considerados (Figura 3 y Tablas 1 y 2).

Los valores de P-R, duración y eje eléctrico del QRS, la frecuencia cardíaca y los trastornos del ritmo y de la conducción intraventricular no mostraron diferencias significativas para ninguna de las poblaciones con respecto al grupo control.

DISCUSION

Si bien se han descubierto muchos aspectos de la enfermedad de Duchenne, su fisiopatología no se conoce con exactitud. La anomalía de la distrofina localizada en la membrana plasmática interviene en la alteración de la estabilidad de la membrana frente a fuerzas generadas durante la contracción-relajación, ocasionando la cardiopatía y la hipomotilidad intestinal. También se propone que

el retraso intelectual, que aparece en un tercio de los casos de DMP-D, se debe a la deficiencia de la distrofina en el cerebro. (1, 17-19)

Las alteraciones anatomopatológicas de los pacientes con DMP-D y de algunas de las portadoras (madres y hermanas sanas) se observan tanto en los músculos somáticos como en el miocardio y en ambos una proporción similar de fibras musculares normales con distrofina se alterna con otras sin distrofina y de esa manera se produce la típica patente en mosaico (mosaico químic-estructural) considerada patognomónica, al igual que las determinaciones inmunocitoquímicas de la distrofina (mosaico de inmunotinción). (15, 20)

Se ha comunicado que algunas portadoras del gen pueden presentar miocardiopatía dilatada como típica manifestación de distrofia, así como una incidencia elevada de prolapso de la válvula mitral. (21, 22) En un número elevado de madres portadoras del gen de la DMP-D se detectan alteraciones enzimáticas (23) y el 5% a 10% tienen cierto grado de debilidad muscular. (24)

En los pacientes con DMP-D el compromiso cardíaco no suele ser global, pues afecta predominantemente la pared posterolateral del ventrículo iz-

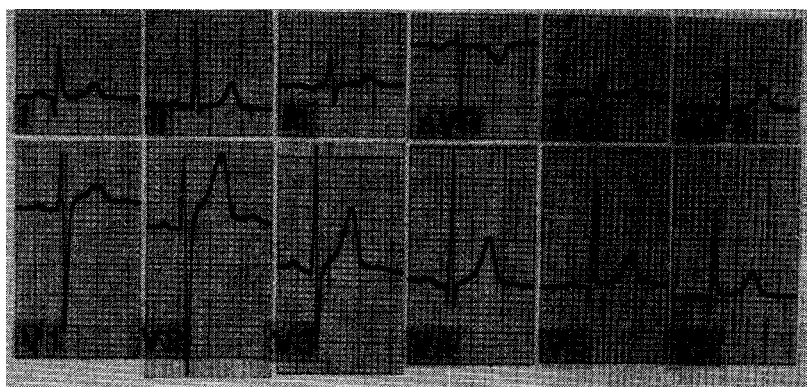


Fig. 2. Hermano de paciente con DMP-D, de 20 años. Presenta ondas Q en DI, aVL y V4 a V6, rápidas y limpias, con relación R/S en V1 = 0,46.

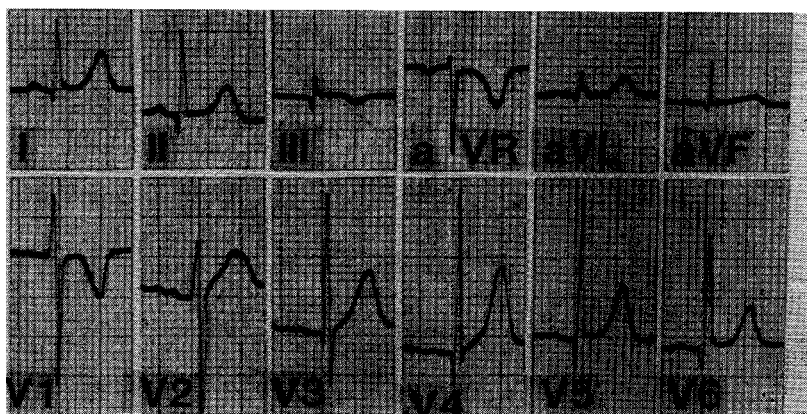


Fig. 3. Hermana de paciente con DMP-D, de 20 años. Presenta ondas Q rápidas, limpias y profundas en D2 y de V3 a V6, con relación R/S en V1 = 0,5. El estudio estadístico, no obstante, demuestra que en las hermanas de los pacientes con DMP-D, los valores de las ondas Q y de la relación R/S no tienen valor significativo.

quierdo. (9, 25) Dado que la distrofina parece estar disminuida o ausente en todo el miocardio, esta localización selectiva es difícil de explicar, aunque condiciona la aparición de las ondas Q en D2, D3, aVF y V5-V6. (13, 20, 22, 24)

Si bien se ha descrito que los trazados de los familiares pueden presentar ondas Q más profundas y valores anormales de la relación R/S en V1 respecto de los valores de referencia considerados normales, hasta el presente trabajo estos resultados no fueron validados con comparaciones estadísticas con un grupo control. Los hallazgos en los ECG de hermanos varones sanos, avalados por su comparación con una población testigo estudiada estadísticamente, pueden constituir un aporte al conocimiento de la enfermedad.

El ECG de los pacientes con DMP-D o los de sus familiares difieren del trazado típico del infarto de miocardio posterior, ya que las ondas Q no presentan una duración patológica, pues generalmente tienen menos de 40 mseg y un voltaje menor del 25% de la onda R. A pesar de ello, los estudios anatomopatológicos indican que existe necrosis miocárdica en parches en las zonas que muestran las ondas Q. (26) Los cambios característicos en el ECG, con ondas R altas en V1 y ondas Q profundas en las derivaciones V5 y V6, fueron atribuidas por Perloff y colaboradores a que la fibrosis del miocardio de la porción posterobasal del ventrículo izquierdo permitiría a las fuerzas anteriores (R en V1) aumentar su voltaje. (23, 26) El bloqueo incompleto de rama derecha fue considerado por Slucka (27) como un elemento diagnóstico en la cardiopatía de los familiares de pacientes con DMP-D, aunque ella misma expresa que este hallazgo en general es inespecífico, hecho que nosotros hemos publicado anteriormente y por lo cual no lo hemos incorporado como criterio significativo. (28,29)

Inicialmente se usó la evaluación del árbol genealógico como primer paso para establecer el riesgo genético de ser portador, según los criterios de Emery y otros autores en: "madres portadoras definidas", "portadoras probables" y "portadoras posibles". (13, 23, 30) No obstante, en la actualidad, la sospecha de ser portadora debe confirmarse por el estudio genético, el Southern blot, el estudio de la distrofina y los dosajes enzimáticos. (4)

Las portadoras sanas podrían tener alguna alteración de la distrofina cuyo significado clínico y pronóstico todavía no se ha dilucidado. En el caso de los hermanos varones sanos podría considerarse la posibilidad de una mutación que respete la fibra muscular estriada.

La importancia del control electrocardiográfico en los familiares de pacientes con DMP-D radica en que puede constituirse en una prueba simple para la detección temprana de la condición de portadora o de enfermedad cardíaca aislada. Esta última

referencia sugiere la posibilidad de una transmisión separada de la miopatía y de la cardiopatía.

CONCLUSIONES

El análisis de los ECG de las madres de pacientes con DMP-D mostraron que el 61% de ellas poseen una proporción significativamente mayor de alteraciones electrocardiográficas, observadas con frecuencia en enfermos, en comparación con un grupo control. El 50% de los hermanos varones sanos también presentaron alteraciones estadísticamente superiores a las del grupo control. Por otra parte, si bien el 75% de las hermanas presentaron alteraciones electrocardiográficas, el análisis estadístico no mostró significación, seguramente por el bajo número de casos. Los hallazgos de estas anomalías electrocardiográficas en parientes de pacientes con DMP-D llevan a la sospecha de que sería posible la transmisión selectiva de la miocardiopatía de las lesiones neuromusculares.

Dado que el 50% de las hermanas resultan portadoras sanas de la enfermedad, el análisis de los trastornos electrocardiográficos puede orientar a su identificación, lo cual es de primordial importancia para el asesoramiento genético, pues permite efectuar la prevención de la transmisión de la miopatía y cortar la cadena de la alteración cromosómica, especialmente si se considera que la terapia médica eficaz aún no se ha desarrollado.

SUMMARY

ECG IN RELATIVES OF PATIENTS WITH DUCHENNE DISEASE

Introduction

Duchenne's muscular dystrophy (DMP-D) is an X-linked transmitted muscular disease (dystrophinopathy) with somatic and cardiac muscle compromise and characteristic electrocardiographic (ECG) expression. The disease affects males exclusively, while mothers and sisters may only be carriers.

Objective

To analyze ECG of mothers, sisters and brothers of patients with DMP-D disease in order to detect characteristic changes which can lead to carriers identification in advance.

Material and method

The ECG from 73 apparently healthy relatives of 81 patients with DMP-D were studied: 39 mothers, 20 sisters and 14 brothers. In each ECG they were measured PR interval, QRS duration and axis, Q wave voltage in D1, D2, D3, aVF, V4, V5 and V6, R/S ratios in V1, and intraventricular conduction and rhythm disturbances. Results were checked with those of a control population com-

posed by healthy individuals with similar characteristics and statistically evaluated.

Results

In 26 mothers (66.66%) the ECG showed V1 increased R/S ratios. In 7 healthy brothers (50%) increased Q values were observed in V4, V5 and V6. The ECG comparative study with control group showed statistically significant differences.

Conclusions

Almost half (45%) the relatives of DMP-D patients showed ECG signs consistent with the disease, seldom found in the control group, suggesting some degree of cardiac isolated compromise. The ECG abnormalities search in DMP-D patients relatives could help identify of healthy carriers, thus preventing disease.

Key words X-linked - Duchenne - Dystrophin - Cardiomyopathy

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Ulises Questa su importante colaboracion en la aplicaci6n de los metodos de estudio estadfsticos.

Asimismo agradecen al Dr. Alejandro Villarnil su desinteresada y valiosa colaboracion en la correccion del manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- Cervera Radigales C, Codina Puigros A, Alberca Serrano R y col. Miopatfas. En: Codina Puigros A(ed). Tratado de neurologia. Barcelona, Espana; 1994. pp 867-909.
- Beggs AH. Dystrophinopathy, the expanding phenotype. Dystrophin abnormalities in X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2344-2347.
- Arahata K, Ishihara T, Kamakura K y col. Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy *N Engl J Med* 198 ; 320: 138-142.
- Towbin JA, Roberts T. Cardiovascular diseases due to genetic abnormalities. En: Wayne Alexander R, Schlant RC, O'Rourke RA, Roberts R, Sonnenblick E (eds): *The heart. Arteries and veins*. 9th ed. New York: McGraw Hill; 1998. pp 1893-1896.
- Grossfel PD, Rothman A, Gruber P y col. Molecular genetics of congenital heart disease. En: Chien KR (ed). *Molecular basis of cardiovascular disease*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999. pp 135-165.
- Groh WJ, Zipes DP. Neurological disorders and cardiovascular disease. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): *Heart disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001. pp 2262-2279.
- Perloff JK. Neurological disorders and heart disease. En: Braunwald E (ed). *Heart disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. pp 1865-1886.
- Bies RD, Friedman D, Roberts R y col. Expression and localization of dystrophin in human cardiac Purkinje fibers. *Circulation* 1992; 86: 147-153.
- Perloff JK, Moise NS, Stevenson WG y col. Cardiac electrophysiology in Duchenne muscular dystrophy: from basic science to clinical expression. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 394-409.
- Perloff JK. Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy : A prospective study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1253-1258.
- Caplan LIZ, Hurst JW, Chimowitz MI. Cardiac and cardiovascular findings in patients with nervous system diseases. En: Caplan LR, Hurst JW, Chimowits MI (eds). *Clinical neurocardiology* New York: Marcel Dekker Inc; 1999. pp 369-374.
- Mann O, de Leon AC Jr, Perloff JK y col. Duchenne's muscular dystrophy: The electrocardiogram in female relatives. *Am J Med Sci* 1968; 255: 376-381.
- Emery AEH. Abnormalities of the electrocardiogram in female carriers of Duchenne muscular dystrophy *Br Med J* 1969; 2: 418-420.
- Pazare AR, Patil SM, Tankhiwale SR. Short PR interval and abnormal systolic time interval as a method of carrier detection in maternal relations of patients with muscular dystrophy *J Assoc Physicians India* 1992; 40: 82-83.
- Lane RJ, Gardner-Medwin D, Roses AD. Electrocardiographic abnormalities in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1980; 30: 497-501.
- Jellett LB, Kennedy MC, Goldblatt E. Duchenne pseudo-hypertrophic muscular dystrophy: A clinical and electrocardiographic study of patients and female carriers. *Aust N Z J Med* 1974; 4: 41-47.
- Kim TW, Wu K, Black IB. Deficiency of brain synaptic dystrophin in human Duchenne muscular dystrophy *Ann Neurol* 1995; 38: 446-449.
- Craig L, Hyser MD, Mendell JR. Recent advances in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurologic Clinics* 1988; 6: 442.
- Bresolin N, Castelli E, Comi GP y col. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 359-369.
- Watanabe K, Izumi T, Natsui M y col. Dystrophin negative skeletal and myocardial muscle cells in a carrier of Duchenne's muscular dystrophy. *Fur Heart J* 1993;14: 989-992.
- Hunter JJ, Grace A, Chien KR. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. En: Chien KR, Breslow JL, Leiden JM, Rosenberg RD, Seidman CE (eds). *Molecular basis of cardiovascular disease*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999; pp 211-250
- Biddison JH, Dembo DH, Spalt H y col. Familial occurrence of mitral valve prolapse in X-linked muscular dystrophy *Circulation* 1979; 59: 1299-1304.
- Griggs RC, Mendell JR, Brooke MH y col. Clinical investigation in Duchenne dystrophy: V: Use of creatine kinase and pyruvate kinase in carrier detection. *Muscle & Nerve* 1985; 8: 60-67.
- Emery AEH. Some unanswered questions in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 301-303.
- Perloff JK, de Leon AC Jr, O'Doherty D. The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1966;33: 625-648.
- Perloff JK, Roberts WC, de Leon AC Jr y col. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy An electrocardiographic-pathologic correlative study. *Am J Med* 1967; 42: 179-188.
- Slucka C. The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy *Circulation* 1968; 38: 933-940.
- Canaveris G, Halpern MS. Intraventricular conduction disturbances in flying personnel: Incomplete right bundle branch block. *Aviat Space Environ Med* 1988; 59: 960-964.
- Canaveris G. El electrocardiograma en familiares de pacientes con distrofia muscular progresiva tipo Duchenne. *Rev Argent Cardiol* 1986; 54: S15 (abstract 21).
- Hyser CL, Mendell JR. Recent advances in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurologic Clinics* 1988; 6:429-453.