

Maladie de Steinert

Auteurs : Françoise Bouhour^{1*}, Muriel Bost², Christophe Vial¹

**Correspondance : *Françoise Bouhour, Service d'ENMG et pathologies neuromusculaires, Hôpital neurologique, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France.
francoise.bouhour@chu-lyon.fr**

¹ Service d'ENMG et pathologies neuromusculaires, Hôpital neurologique, Bron (69)

² Laboratoire de biochimie pédiatrique, Service de neurogénétique, Hôpital Debrousse, Lyon (69)

Editeur scientifique : Professeur Bruno Eymard

Date de création : Avril 2007

[Résumé](#)

[Définition](#)

[Épidémiologie](#)

[Description clinique](#)

[Pronostic](#)

[Génétique](#)

[Physiopathologie](#)

[Diagnostic](#)

[Prise en charge et traitement](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic anténatal](#)

[Diagnostic préimplantatoire](#)

[Questions non résolues, état de la recherche](#)

[Références](#)

Résumé

La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 est une dystrophie musculaire caractérisée par une myotonie et par une atteinte multisystémique associant, à des degrés divers, un déficit musculaire, des troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque, une cataracte, une atteinte endocrinienne, des troubles du sommeil, une calvitie. Elle est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte ; sa prévalence est estimée à 1/20 000 habitants. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'anomalie génétique située en 19q13-2, par technique de génétique moléculaire. Sa transmission est autosomique dominante avec un phénomène d'anticipation. Le conseil génétique est souvent délicat dans cette affection en raison de la grande variabilité d'expression clinique inter- et intrafamiliale. Le diagnostic prénatal est proposé surtout en cas de transmission maternelle en raison de la gravité des formes néonatales possibles. La prise en charge nécessite idéalement un suivi multidisciplinaire annuel. L'évolution est habituellement lentement progressive mais une dégradation rapide peut parfois être observée. L'espérance de vie est grevée d'une mortalité accrue par complications pulmonaires et cardiaques.

Définition

La maladie de Steinert ou dystrophie myotonique de type 1 (DM1) appartient au groupe des dystrophies musculaires et se caractérise cliniquement par sa distribution multisystémique et

par une grande variabilité inter et intra familiale concernant l'aspect clinique et l'âge de début. La sévérité clinique et donc le pronostic sont variables, allant de la forme grave du nouveau-né à la forme tardive de l'adulte. Dans la forme classique, elle associe à des degrés divers une atteinte musculaire (myotonie et déficit des muscles squelettiques distaux), respiratoire, cardiaque (troubles du rythme et de conduction, mort subite), endocrinienne (hypogonadisme, intolérance aux hydrates de carbone), oculaire (cataracte), neurologique centrale (hypersomnie, troubles cognitifs) et une calvitie précoce. L'anomalie moléculaire responsable de la maladie de Steinert correspond à l'amplification d'une répétition du trinuéotide CTG situé dans la région 3' non codante du gène codant la DMPK.

Épidémiologie

La maladie de Steinert est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte; sa prévalence est estimée à 1 sur 20 000 habitants mais elle s'élève à environ 1 sur 530 dans la population canadienne de Saguenay-Lac St Jean (les patients descendent d'un même couple immigré au Canada au XVIIe siècle) [1].

Description clinique

On distingue 4 formes cliniques de maladie de Steinert [2] ; les différences phénotypiques portent sur l'âge de début et la sévérité clinique et sont statistiquement corrélées au nombre de répétitions de triplets CTG. Cependant ce parallélisme phénotype-génotype n'est pas parfait et de nombreux cas échappent à la "règle".

Forme bénigne

Les signes cliniques se limitent à une cataracte, une calvitie et un déficit musculaire minime ou absent. Même dans ce cas, le risque d'atteinte cardiaque n'est pas exclu et impose une surveillance spécifique. Le nombre de répétitions CTG est le plus souvent < 150.

Forme commune de l'adulte

La symptomatologie débute vers 30-40ans, l'évolution est généralement lente. Le nombre de répétitions CTG varie généralement entre 300 et 1000. La clinique peut associer plusieurs atteintes à des degrés divers.

Atteinte musculaire squelettique

La myotonie est le signe cardinal de la maladie de Steinert; elle se définit comme une lenteur anormale et indolore à la décontraction musculaire. Elle diminue à la répétition du mouvement et prédomine au niveau des mains (*figure 1*). L'atteinte des muscles de la face et du cou est souvent précoce, à l'origine d'un affaissement oblong des traits avec hypomimie; la lèvre inférieure est souvent éversée. Le ptôsis est fréquent. Les muscles masticateurs (temporaux et masséters) sont atrophiques. Cette atteinte musculaire associée à la calvitie et parfois aux grandes oreilles décollées donne au faciès un aspect très particulier évocateur du diagnostic. Le déficit musculaire amyotrophiant des membres prédomine en distalité, de façon non sélective, bilatérale et symétrique. Aux membres inférieurs, ce déficit est responsable d'un steppage. La musculature cervicale est touchée allant parfois jusqu'à une "tête tombante".

Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est fréquente [3], 90 % des patients ayant des anomalies électrocardiographiques souvent asymptomatiques [4]. Les troubles de la conduction auriculo-

ventriculaires (bloc auriculo-ventriculaire) et intraventriculaires (bloc de branche) sont les plus fréquents et leur risque de survenue augmente avec l'âge. Les troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation et flutter) ou ventriculaires peuvent être observés à tout âge. L'insuffisance cardiaque par cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique est beaucoup plus rare que dans d'autres dystrophies musculaires. Le risque de mort subite est élevé, estimé entre 4 et 10 % des patients. Certaines morts subites sont dues à un bloc auriculo-ventriculaire complet ou à des troubles du rythme ventriculaires d'où l'intérêt de la stimulation cardiaque préventive. Cependant, certaines morts subites chez des patients porteurs d'un pacemaker restent inexplicables. L'électrocardiogramme et le Holter rythmique sont les examens de référence pour le dépistage et la surveillance de ces troubles du rythme, l'exploration électrophysiologique endocavitaire faisant pour certains partie du bilan de dépistage (troubles conductifs infrahissiens à ECG normal), pour d'autres réservés aux formes symptomatiques et/ou à ECG anormal.

Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est liée à l'atteinte du muscle diaphragmatique (atteinte myopathique et myotonie), à l'encombrement bronchopulmonaire secondaire au déficit des muscles oropharyngés et aux troubles du sommeil. Le dépistage repose sur la réalisation régulière d'explorations fonctionnelles respiratoires [5] et d'une gazométrie artérielle, éventuellement complétée par un enregistrement polysomnographique.

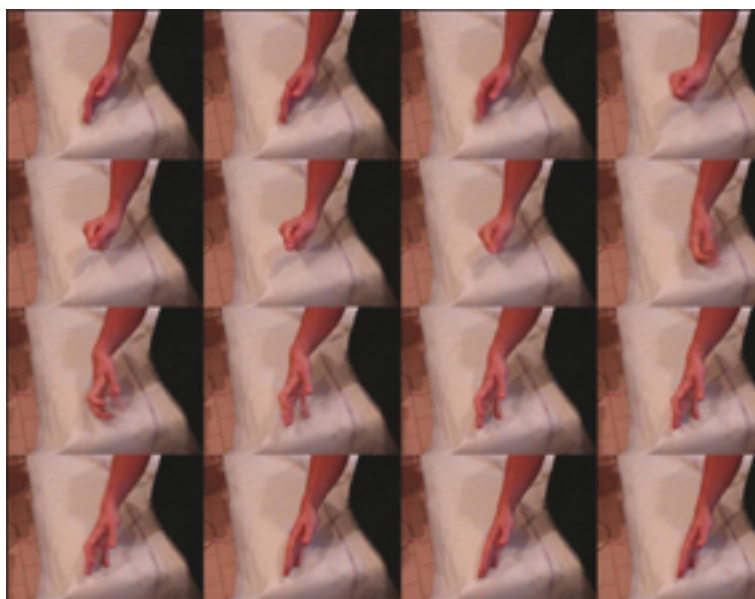


Figure 1
Myotonie spontanée de la main après contraction maximale
On observe une lenteur à la décontraction

Atteinte endocrinienne

L'atteinte gonadique est fréquente chez l'homme, notée chez 70 % des patients et est responsable d'une azoospermie. Cette atteinte gonadique est primaire et correspond à un hypogonadisme hypergonadotrope (élévation de la FSH, testostéronémie normale ou légèrement diminuée). Chez la femme, les anomalies sont plus rares (15 à 20 %) et se manifestent par des dysménorrhées, une ménopause précoce. En cours de grossesse, les avortements spontanés sont plus fréquents de même que les accouchements prématurés et les présentations dystociques d'où le recours le plus souvent à l'accouchement par césarienne. Les troubles du métabolisme du carbone sont fréquents. L'intolérance aux hydrates de carbone, dépistée par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, est plus fréquente que le

diabète non insulino dépendant dont l'incidence est cependant 4 fois plus élevée que dans la population générale. Elle s'associe à un hyperinsulinisme témoignant d'une résistance périphérique à l'insuline. Elle relève le plus souvent d'un simple régime voire d'un traitement par metformine. Des troubles du métabolisme lipidique sont souvent rapportés et leur traitement peut poser problème.

Atteinte oculaire

La cataracte bilatérale est en pratique constante à la phase d'état de la maladie de Steinert mais elle peut être la première voire la seule manifestation de la maladie. Il s'agit d'une

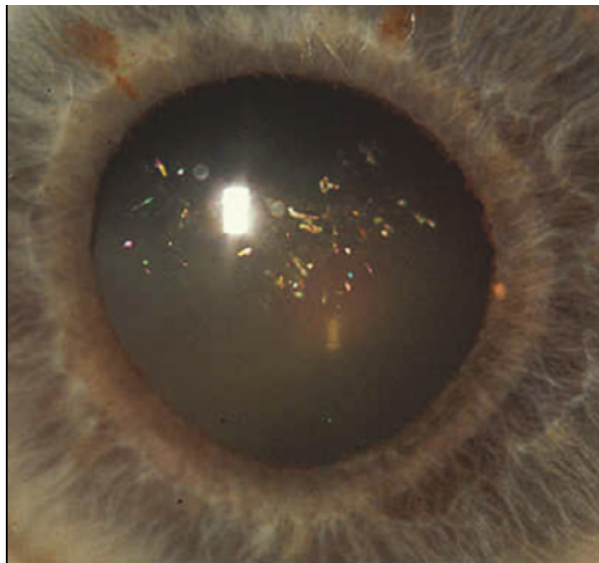


Figure 2
Cataracte
Opacités cristalliniennes multicolores

cataracte sous-capsulaire postérieure recherchée par l'examen à la lampe à fente, se manifestant par des opacités multicolores (figure 2) qui augmentent en nombre et en taille pour devenir diffuses justifiant alors d'un traitement chirurgical.

Atteinte du système nerveux central

L'hypersomnie diurne dépistée par le score d'Epworth est fréquente ; elle nécessite la réalisation d'un enregistrement polysomnographique. En fonction de son mécanisme elle peut justifier d'un traitement par modafinil (Modiodal®) [6]. Les troubles cognitifs ne sont pas rares : indifférence, apathie, atteinte des fonctions exécutives et troubles visiospatiaux [7]. L'imagerie cérébrale révèle dans certains cas des anomalies de la substance blanche et/ou une atrophie cortico-sous-corticale.

Atteinte digestive

Liée à une diminution de la motilité digestive se traduisant par une dysphagie, un reflux gastro-œsophagien, une constipation, une lithiase biliaire. Les gamma-GT et phosphatases alcalines sont augmentées chez 50 % des patients (mécanisme inconnu) sans lésion organique hépatique sous-jacente [8].

Autre manifestation

La calvitie s'observe chez 80 % des hommes et rarement chez la femme.

Forme juvénile

L'affection, de transmission maternelle, débute dans l'enfance. L'atteinte musculaire peut être discrète, en revanche l'atteinte cognitive et comportementale est au premier plan avec des difficultés d'apprentissage, un retard scolaire constant et des problèmes d'insertion sociale.

L'atteinte cardiaque représentée par des troubles du rythme favorisés par l'effort (plus que de conduction) peut être révélatrice de ces formes cliniques avec risque de mort subite imposant un suivi cardiologique rapproché (annuel).

Forme congénitale

La forme congénitale s'observe chez les nouveau-nés de mère atteinte de maladie de Steinert et le nombre de répétitions CTG est le plus souvent > 1500. Elle est létale dans 16 % des cas. Le début anténatal explique l'hydramnios, la diminution de la motilité fœtale et le risque d'arthrogrypose. À la naissance, l'enfant est hypotone, présente des troubles de succion et de déglutition et souvent une détresse respiratoire. Plus tard, le développement moteur est retardé mais la marche est acquise. Cependant cette forme se caractérise par un retard mental chez 2/3 des enfants. Dans la forme congénitale, la morbidité d'origine cardiaque est importante dans la 3^e et 4^e décennie.

Pronostic

Habituellement, l'évolution est lentement progressive mais une dégradation rapide parfois à la faveur d'une infection ou d'une chirurgie peut être observée. La capacité de travail est limitée à terme chez 70 % des patients. L'espérance de vie est grevée d'une mortalité accrue par complications pulmonaires et cardiaques. Le pronostic toutes formes confondues dépend essentiellement du risque de mort subite (par trouble du rythme ou de conduction).

Génétique

La maladie de Steinert est une affection d'hérédité autosomique dominante, à pénétrance incomplète et à expressivité variable. De génération en génération, le début de la maladie est de plus en plus précoce et la maladie de plus en plus grave. Ce phénomène d'anticipation est maintenant expliqué à l'échelon moléculaire. La génétique moléculaire et les études de liaison ont permis de localiser le gène en 19q13.3 en 1992 [9,10]. De part et d'autre du locus, existent des marqueurs définissant une zone critique pour la maladie de Steinert : en proximal ERCC1 et en distal D19SSI. Il a été isolé de cette région une séquence qui détecte un fragment d'ADN plus grand chez les patients porteurs que dans leur fratrie non atteinte ou chez des sujets non affectés. L'anomalie moléculaire correspond à l'amplification d'une répétition du trinuécléotide CTG situé dans la région 3' non codante du gène codant la DMPK. Le nombre de répétitions chez les individus normaux est variable (de 5 à 37) ; il est > 50 et peut atteindre 2000 ou plus chez les sujets atteints de dystrophie myotonique de Steinert. Ces données permettent le diagnostic direct de la maladie, avec une grande fiabilité, quelque soit le type de prélèvement utilisé (sang, villosités chorales, amniocytes). L'expansion de l'ADN est détectable soit par la technique de *Southern blot* (après digestion de l'ADN par les enzymes de restriction EcoRI et SacI et hybridation avec la sonde p5B1.4), soit par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) qui donne une réponse plus rapide mais ne peut être employée que pour de courtes répétitions de triplets (de 5 à 300). Une corrélation a été établie entre la taille de l'expansion du triplet et la sévérité de la maladie [11-13], les formes congénitales correspondant aux expansions les plus larges [14]. Toutefois, cette corrélation n'est pas absolue, et ni l'âge de début ni l'évolutivité de la maladie ne peuvent être prédits par les résultats de l'étude génétique moléculaire pour les expansions de taille intermédiaire. Chez les sujets sains, le nombre de triplets CTG est relativement stable d'un tissu à l'autre et lors de la transmission. À l'inverse, chez les individus atteints, il existe une instabilité intergénérationnelle se traduisant par une augmentation de la taille des répétitions CTG au cours des générations successives, ce qui explique le phénomène d'anticipation observé depuis longtemps par les cliniciens. La détection de la mutation est très utile pour dépister des sujets non symptomatiques qui sont susceptibles de transmettre la maladie et de développer des complications, en particulier cardiaques. Cependant, le nombre de répétitions

CTG transmis varie à la fois selon la taille de la répétition et selon le sexe du parent transmetteur. Lorsque le nombre de triplets est < 100 chez le parent transmetteur, l'amplification à la génération suivante est plus importante si la transmission est paternelle. En revanche, au-delà de 500 CTG, on observe une inversion de l'influence du sexe, tendant vers une diminution du nombre des répétitions lors des transmissions paternelles et vers une augmentation lors des transmissions maternelles.

De plus, chez un même patient, le nombre de répétitions CTG varie non seulement d'un tissu à l'autre, mais aussi au sein d'un même tissu. Les expansions ont une taille plus importante dans les fibres musculaires que dans les lymphocytes. Cette hétérogénéité de la taille des répétitions CTG dans les tissus est le résultat d'une instabilité somatique. Chez les embryons porteurs de l'anomalie moléculaire, le nombre de répétitions ne commencerait à augmenter qu'entre la 13e et la 16e semaine de gestation.

Plus récemment a été mise en évidence une corrélation entre le génotype et la sévérité de l'atteinte cardiaque chez le sujet jeune [15] mais cela reste discuté [16].

Physiopathologie

La protéine DMPK est une protéine-kinase. Elle a été localisée par immunocytochimie au niveau du muscle cardiaque, des triades et du réticulum sarcoplasmique des cellules musculaires squelettiques et du réticulum endoplasmique des cellules épithéliales du cristallin. Dans le muscle des patients adultes atteints de maladie de Steinert, l'expression du gène *DMPK* est diminuée (haploinsuffisance). Cette diminution de production de la protéine est la conséquence de la séquestration, dans le noyau des cellules, des ARN messagers porteurs de l'amplification CUG (transcription des triplets CTG) ; cette séquestration induit l'accumulation de certaines protéines : CUG *Binding proteins* et la *Muscle-blind-like* [17-19]. Ces protéines ont un effet cytotoxique en altérant l'épissage alternatif des ARN messagers codant pour d'autres protéines : le canal chlore CLCN1, le récepteur à l'insuline, la troponine cardiaque, la protéine Tau, la MTM1 (*Myotubularin-related protein 1*). Cela permet d'expliquer en partie la myotonie et certaines atteintes systémiques de la maladie de Steinert. L'expansion de la répétition CTG pourrait également perturber l'expression des gènes *DMAHP* et *DMR-N9*, contigus au gène *DMPK* sur le chromosome 19 sans que l'on puisse en préciser les implications cliniques.

Diagnostic

Le diagnostic est suspecté sur les signes cliniques et/ou l'histoire familiale et confirmé par la mise en évidence de l'anomalie génétique par génétique moléculaire.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la dystrophie myotonique de type 2 ou PROMM (*Proximal Myotonic Myopathy*) [20, 21]. Il s'agit d'une affection multisystémique de transmission autosomique dominante (*tableau I*). Dans les myotonies congénitales, la myotonie d'apparition précoce dans l'enfance domine le tableau clinique, peut s'accompagner d'un déficit musculaire après plusieurs années d'évolution ; l'atteinte est purement musculaire sans élément en faveur d'une dystrophie musculaire.

Prise en charge et traitement

Surveillance

Une surveillance annuelle multidisciplinaire est préconisée pour la prise en charge des patients atteints de maladie de Steinert [22]. Cette surveillance comprend :

- un bilan musculaire analytique et fonctionnel précisant la topographie, la sévérité et l'évolutivité du déficit musculaire ; il guide la prise en charge kinésithérapique et orthopédique (orthèses, lutte contre les rétractions tendineuses, etc.) ;
- un bilan cardiaque (consultation spécialisée, ECG et Holter rythmique voire échographie cardiaque et enregistrement endocavitaire) dépistant les troubles cardiaques souvent silencieux cliniquement ;
- un bilan respiratoire (exploration fonctionnelle respiratoire, oxymétrie nocturne) pouvant aboutir à la mise en place d'une assistance ventilatoire ;
- un bilan endocrinien et oculaire ;
- une prise en charge psychologique à proposer éventuellement aux patients.

Traitement

La myotonie ne justifie d'un traitement que si elle est invalidante. La diphénylhydantoïne est peu efficace, la méxilétine ne peut être prescrite qu'après accord du cardiologue en raison de son effet arythmogène.

L'implantation d'un pacemaker est envisagée chez les patients symptomatiques ou ayant des troubles de conduction graves. Les critères de stimulation cardiaque préventive sont encore imprécis. L'hypersomnie dépistée à l'interrogatoire (échelle d'Epworth) et confirmée par la polysomnographie peut justifier dans certains cas d'un traitement par modafinil. Le syndrome d'apnées du sommeil (parfois de type obstructif) associé nécessite une prise en charge ventilatoire nocturne spécifique. Les complications anesthésiques (complications pulmonaires, insuffisance rénale, rhabdomyolyse) sont à bien connaître, nécessitant l'éviction de certains produits (halogénés, suxaméthonium), un monitoring cardiaque et respiratoire peropératoire et une surveillance postopératoire prolongée [23].

TABLEAU I
Éléments distinctifs de la dystrophie myotonique 1 et 2

	DM 1 - Steinert	DM 2 - PROMM
Formes cliniques	Forme congénitale Forme juvénile Début tardif	Pas de forme congénitale Forme juvénile exceptionnelle Début 30-60 ans
Signes musculaires	Myotonie franche Déficit distal Atteinte faciale et bulbaire	Myotonie fluctuante, minime Déficit proximal Pas d'atteinte faciale Pas d'atteinte respiratoire Myalgies fréquentes
Atteinte cardiaque	Troubles du rythme et de conduction	Troubles du rythme et de conduction
Cataracte	Postérieure, sous-capsulaire	Sous-capsulaire dans 50 % des cas
Atteinte du SNC	Hypersomnie Hypoacousie Absence de tremblement	Absence de trouble du sommeil Hypoacousie rare Tremblement d'action dans 20 % des cas Hyperhydrose
Génétique	Autosomique dominante Expansion triplet CTG en 19q13.2 Anticipation	Autosomique dominante Expansion quadruplet CCTG en 3q21 Anticipation peu fréquente

Conseil génétique

La maladie de Steinert est une affection de transmission autosomique dominante : un patient atteint a donc une probabilité de 50 % de transmettre la maladie à chacun de ses enfants indifféremment du sexe. Cependant la grande variabilité d'expression phénotypique (inconstamment corrélée au nombre de répétitions de triplets CTG) et le phénomène d'anticipation différent selon le sexe du parent transmetteur [24] rendent le conseil génétique délicat. C'est pourquoi ces patients doivent être adressés à des consultations de génétique spécialisées.

Diagnostic anténatal

Ce diagnostic est possible sur biopsie de trophoblaste réalisée à 12 semaines d'aménorrhée. Si l'enfant à naître a hérité du parent atteint l'allèle sain, il ne sera pas atteint ; s'il est porteur de l'anomalie génétique, il est souvent difficile de prédire avec précision la sévérité potentielle de la maladie en dehors peut-être d'un nombre de répétitions > 1 500 témoignant d'une forme néonatale grave. En règle générale, chaque cas est particulier et doit faire l'objet d'une discussion entre le couple concerné et le généticien.

Diagnostic préimplantatoire

Le diagnostic génétique préimplantatoire permet de procéder au transfert sélectif d'embryons dépourvus d'une anomalie génétique donnée. Il permet d'éviter le recours au diagnostic anténatal et à l'interruption de grossesse pour raisons médicales. Il n'est réalisé que dans peu de centres agréés et n'est légal que depuis récemment. Ce diagnostic est possible pour la maladie de Steinert mais n'est proposé qu'à peu de familles en raison des grandes difficultés de réalisation, du recours obligatoire à la procréation médicalement assistée et du risque important d'échec.

Questions non résolues, état de la recherche

Des essais thérapeutiques dans la maladie de Steinert sont actuellement mis en place : étude randomisée en double aveugle contre placebo de la DHEA, essai de thérapie génétique sur un modèle de souris DM, étude de corrélation phénotype-génotype pour guider le diagnostic anténatal et mieux connaître l'histoire naturelle de cette affection.

Le mécanisme moléculaire de l'expansion des trinuécléotides répétés reste encore mal élucidé ; de même, mieux comprendre le mode d'action de cette expansion sur les modalités transcriptionnelles des gènes environnants et leurs conséquences devrait permettre de mieux préciser les possibilités thérapeutiques notamment en matière de thérapie génique.

Références

1. Mathieu J, De Braekeleer M, Prevost C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology*. 1990; 40: 839-42.
2. Harper PS. *Myotonic dystrophy*. Philadelphia: WB Saunders; 1989.
3. Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res*. 1997; 33: 13-22.
4. Motta J, Guillerminault C, Billingham M, Barry W, Mason J. Cardiac abnormalities in myotonic dystrophy: electrophysiologic and histopathologic studies. *Am J Med*. 1979; 67: 467-72.

5. Zifko UA, Hahn AF, Remtulla H. Central and peripheral respiratory electrophysiological studies in myotonic dystrophy. *Brain*. 1996; 119: 1911-22.
6. Damian M, Berlach B, Schmidt F, Lehmann E, Reichmann H. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *Neurology*. 2001; 56: 794-6.
7. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*. 2004; 61: 1943-7.
8. Achiron A, Barak Y, Magal N. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 26: 292-5.
9. Brook JD, McCuffach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992; 68: 799-808.
10. Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Van Tongeren T, Aslanidis C. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature*. 1992; 355: 547-8.
11. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2000; 57: 74-82.
12. Brisson D, Tremblay M, Prevost C, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Sibship stability of genotype and phenotype in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2002; 62: 220-5.
13. Gharehbaghi-Schnell E, Finsterer J, Korschineck I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 1998; 53: 20-6.
14. Tsilfidis C, Mac Kenzie AE, Mettler G, Barcelo J, Korneluk RG. Correlation between CTG nucleotide repeat length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nat Genet*. 1992; 1: 192-5.
15. Finsterer J, Gharehbaghi-Schnell E, Stöllberger C, Fheodoroff K, Seiser A. Relation of cardiac abnormalities and CTG-repeat size in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2001; 59: 350-5.
16. Groh WJ, Lowe MR, Simmons Z, Bhakta D, Pascuzzi RM. Familial clustering of muscular and cardiac involvement in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2005; 31: 719-24.
17. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve*. 2005; 32: 1-18.
18. Mankodi A, Urbinati CR, Yuan QP, Moxley RT, Sansone V, Krym M. Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 2165-70.
19. Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, Beck CL, Bowers WJ, Moxley RT. Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell*. 2002; 10: 35-44.
20. Ricker K, Kosch M, Lehmann-Horn F. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology*. 1994; 44: 1448-52.
21. Meola G, Sansone V, Radice S. A family with an unusual myotonic and myopathy phenotype and no CTG expansion (Proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies. *Neuromusc Disord*. 1996; 6: 143-50.
22. Penisson-Besnier I. Maladie de Steinert. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 1999 (Tome 6, 17-178B10).
23. Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Begin P. Anesthetic and surgical complications of 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology*. 1997; 49: 1646-50.

24. Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW, Dunne CJ, Fu Y, Pizutti A. Anticipation in myotonic dystrophy. Complex relationships between clinical findings and structure of the CTG repeat. *Neurology*. 1992; 42: 1877-83.