

Кардиомиопатия при пациент с мускулна дистрофия тип Дюшен

Ралица Панчева, Благовест Стоименов

Клиника по Пропаedeutика на вътрешните болести, УМБАЛ
„Александровска“, София
Медицински факултет, Медицински университет – София

Резюме

Мускулната дистрофия тип Дюшен (МДД) е генетично, невромускулно заболяване, което се характеризира с прогресивно засягане на скелетната мускулатура, като впоследствие се развиват и белодробна и сърдечна дисфункция. Сърдечната недостатъчност (СН) е основна причина за смъртта на тези пациенти. Ранното откриване на сърдечното засягане често е предизвикателство, тъй като се на дългата субклинична фаза на камерна дисфункция и затруднения при оценката на сърдечно-съдовата симптоматика при тези пациенти, които обикновено губят възможността за движение в ранно юношество. Ранната диагностика на сърдечното засягане при пациенти с МДД обаче е решаваща, тъй като позволява навременно започване на кардиопротективни терапии, които могат да смекчат симптомите на СН и да забавят патологичното ремоделиране на сърдечния мускул. Редовното сърдечно-съдово проследяване е от решаващо значение при лечението на МДД. Ранното разпознаване и профилактичното използване на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са основната терапевтична стратегия за забавяне на честотата на обусловената от МДД дилатативна кардиомиопатия (ДКМП). Поради липсата на специфична за МДД терапия, настоящата стратегия за лечение е съгласно препоръките за поведение при хронична СН.

Представяме рядък и интересен клиничен случай, за да подчертаем значимостта на това усложнение на болестта, което води до лоша прогноза и изисква своевременно започване на кардиопротективна терапия.

Ключови думи: мускулна дистрофия, дилатативна кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност

Cardiomyopathy in a patient with Duchenne muscular dystrophy

Ralitsa Pancheva, Blagovest Stoimenov

Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, University Hospital
„Alexandrovskia“, Sofia
Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a genetic, progressive neuromuscular condition that is marked by long-term muscle deterioration with significant implications of pulmonary and cardiac dysfunction. As such, end-stage heart failure (HF) in DMD is increasingly becoming the main cause of death in this population. The early detection of cardiomyopathy is often challenging, due to a long subclinical phase of ventricular dysfunction and difficulties in assessment of cardiovascular symptomatology in these patients who usually lose ambulation during the early adolescence. However, an early diagnosis of cardiovascular disease in patients with DMD is decisive since it allows a timely initiation of cardioprotective therapies that can mitigate HF symptoms and delay detrimental heart muscle remodelling. Regular cardiac care is crucial in DMD care. Early recognition and prophylactic use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) are the main stay therapeutic strategy to delay incidence of DMD – dilatated cardiomyopathy (DCM). Because of lack of DMD specific drugs, actual indications for established DCM include current treatment for heart failure (HF).

We present this rare and interesting case to highlight the existence of this entity since it carries a poor prognosis and requires a timely cardioprotective therapy.

Keywords: muscular dystrophy, dilatated cardiomyopathy, heart failure

Кореспонденция:

Д-р Ралица Панчева
e-mail: ralitsa.pancheva@abv.bg

Correspondence:

Dr. Ralitsa Pancheva, MD
e-mail: ralitsa.pancheva@abv.bg

Въведение

Мускулната дистрофия тип Дюшен (МДД) е X-свързано рецесивно заболяване, възникващо при едно от 3 500 раждания, засягащо мъжкия пол. Причинява се от мутации, които водят до значително намаляване или отсъствие на сарколемалния протеин дистрофин [1].

МДД принадлежи към групата на дистрофинопатиите, характеризиращи различни патологични състояния с различна по степен на увреждане на скелетната и сърдечната мускулатура, като МДД е най-тежката форма [2-3]. Дистрофинът осигурява структурна подкрепа за миоцитната и сарколемалната мембрана като присъства и в Т-тубулните мембрани на сърдечните миоцити. По този начин той участва в поддържането на мембранната стабилност и в трансдукцията на механична сила от саркомерите към извънклетъчния матрикс. Липсата на дистрофин води до изключителна уязвимост на клетъчните мембрани. Клетъчният стрес може да бъде пряко медиран от липсата му или индиректно чрез вътреклетъчно претоварване с Ca²⁺ + или оксидативен стрес. Активирането на тези увреждащи клетъчни и Ca²⁺ + сигналните пътища водят до развитие на дистрофична дилатативна кардиомиопатия (ДКМП) [4]. С напредване на мускулното заболяване настъпва некроза на скелетните и сърдечните миоцити, механизмите на възстановяване са непълноценни, с последващо прогресивно заместване с фибромастна тъкан [5]. Кардиомиопатията се развива обикновено между 10- и 14-годишна възраст.

МДД – ДКМП се характеризира с изтънени стени и прогресивна дилатация на лявата камера (ЛК), дължащи се на продължаващата загуба на миоцити [1,6]. По-специално, повтарящите се епизоди на механичен стрес водят до апоптоза и фибротично заместване, образуване на цикатрикси, които преминават от епикарда към ендокарда, като започват обикновено по долна и латерална стена на ЛК в областта на митралния клапен апарат. В следствие фиброзата се разпространява и към върха, което в крайна сметка води до развитие на ДКМП [7]. Признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (СН) обикновено се развиват през второто десетилетие от живота и са водеща причина за смърт. Поради това е важно сърдечно-съдовата дисфункция да бъде открита в ранните етапи на развитие, тъй като това би подобрило ефекта от лечението и намали прогресията на заболяването, като в крайна сметка ще подобри продължителността и качеството на живот [8].

Представяме клиничен случай на мъж на 23 г. с генетични верифицирана прогресивна мускулна дистрофия (ПМД) тип Дюшен.

Описание на клиничния случай

Предистория

Пациентът е роден от първа патологично протекла бременност (майка лежала за задържане през втори триместър) и раждане пер виас натуралис. Нормално невропсихическо развитие, фразеологична реч от 2-годишна възраст. Проходил на 1 година и 2 месеца. На 7-годишна възраст започнали по-лесна умора, честни спъвания и падания. Постепенно се затруднило изкачването по стълби и изправянето от клекнало положение, като тези симптоми прогресират бавно във времето. На 8-годишна възраст е хоспитализиран и е поставена диагнозата МДД. С годините слабостта в мускулите на долните крайници прогресира бавно, като от 15-годишна възраст самостоятелната походка е невъзможна. Добавила се слабост за проксималните мускули на горни крайници от 18-годишна възраст, по-изразена на лява ръка. През 2019 г. е препоръчано започване на неинвазивна вентилация, която провежда и до момента по 1 час вечер. Тогава е проведена консултация с кардиолог и препоръчана терапия с ACE инхибитор, бета блокер и спиринолактон, които не са приемани. От няколко месеца след стомашно-чревна инфекция съмнителна за салмонелоза с оплаквания от липса на апетит, гадене и затруднения при преглъщане.

Проведени изследвания

1. СРК: 2008 г. - 9324; 2011 г. - 2165; 2014 г. - СРК 1484.
2. ЕМГ: 2007 г. миогенна увреда на долни крайници; 2018 г. – миогенна увреда в мускулите на горни и долни крайници.
3. Генетично изследване: MLPA del 46-49 в дистрофиновия ген.
4. ФИД: 2016 г. – FVC 50.1 %, FEV1 52.3 % – рестриктивен тип нарушение на дишането; 2019 г. – FVC 24 %, FEV1 28 % – рестриктивен тип нарушение на дишането.
5. АКР (2019 г.): pH 7.41; pCO₂ 5.08; pO₂ 8.32; SB 23.90; BE -0.5; O₂sat 93%; tCO₂ 20.40.
6. Рентгенография на торакални прешлени (2019 г.): дясноконвексна сколиоза с пунктум максимум на T12-L1.
7. Полисомнография (2019 г.): по време на нощен запис се регистрират 10 апнеи – 1 централна и 8 обструктивни.
8. ЕхоКГ: 2013 г. – ФИ= 43%, долно-латерална хинокинезия на базален сегмент, ЛК систолна дисфункция; 2019 г. – дилатативна кардиомиопатия, тежка ЛК систолна дисфункция, умерена релативна митрална регургитация.

Постъпва в клиниката с оплаквания от задух в покой, ортопнея, масивни отоци по долни крайници от няколко

месеца с прогресиране във времето. Преди няколко седмици започнато лечение с ACE, бетаблокери и диуретик, но без съществено повлияване.

Физикален преглед при постъпването

Увредено общо състояние, заема ортопночно положение в леглото.

Гръден кош – асиметричен, десноконвексна сколиоза, скапуле алате. Лумбална хиперлордоза.

Дихателна система – сонорен перкуторен тон, везикуларно дишане, гребни влажни незвънливи хрипове в двете основи.

Сърдечно-съдова система – ритмична сърдечна дейност, ясни сърдечни тонове, сърд. честота 135/ мин и АН 80/45 ммHg.

Корем над нивото на гръдния кош, респираторно подвижен, без спонтанна и палпаторна болезненост и черен гроб на 3 см под ребрена дъга, слезка – неувеличена.

Крайници – хипотрофии на мускулите на мишниците и бедрата, псевдохипертрофия на подбедриците, контрактури на раменните, лакътните, тазобедрени и коленните стави, мускулна слабост, масивни отоци по долните крайници.

Лабораторни изследвания: Левкоцити – 6.1; Еритроцити – 5.4; Хемоглобин – 156; Тромбоцити – 132; INR – 2.5; Креатинин – серум – 27; Урея – 9.0; ТнТ – 0.072; Общ белтък – 53; Албумин – 32; Калий – 4.13; Натрий – 127; TSH – 3.130; Фибриноген F-I – 1.9; CPK – 302; ASAT – 42; ALAT – 38; Глюкоза – серум – 5.1; АКР – рН – 7.43; рСО – 4.29; РО – 8.06; BE (w) – -1.80; O2 sat – 93; tCO2 – 18.40.

ЕКГ при постъпването: синусов ритъм, сърдечна честота (СЧ) 136/мин, патологична дясна ел. ос, Р пулмонале, смутена вътрекамерна деполяризация в отв I, III, aVL, данни за ДК обременяване.

Холтер-ЕКГ: Синусов ритъм с максимална сърдечна

честота (СЧ) 130 мин, средна СЧ 109/мин, минимална СЧ 74/мин. Регистрират често полиморфни камерни екстрасистоли, епизоди на тригеминия, куплети, както и епизоди на непродължителна камерна тахикардия. СТ депресия до 2 мм.

Ехокардиография: ляво предсърдие – парастернална позиция: 48 мм; дясно предсърдие – апикална позиция 54/60 мм; аорта: аортен пръстен: 20 мм; проксимална асцендентна аорта: 36 мм. Лява камера: междукамерна преграда 9 мм; задна стена на лява камера 9 мм; теледиастолен размер (ТДР) 72 мм; телесистолен размер (ТСР) 62 мм; теледиастолен обем (ТДО) 351 мл; телесистолен обем (ТСО) 259 мл; фракция на съкращение (ФС) 14 %; фракция на изтласкване (ФИ) 29 %; хипокинезия с акинезия на задна стена на лява камера.

Митрален клапен апарат: пръстен 38 мм, лекостепенен пролапс на ПМП, вена контракта 5 мм, регургитация: II степен.

Аортен клапен апарат: регургитация II степен на аортна клапа.

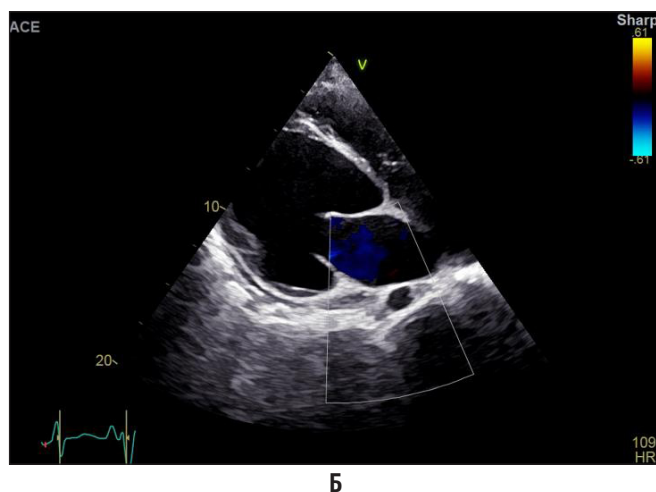
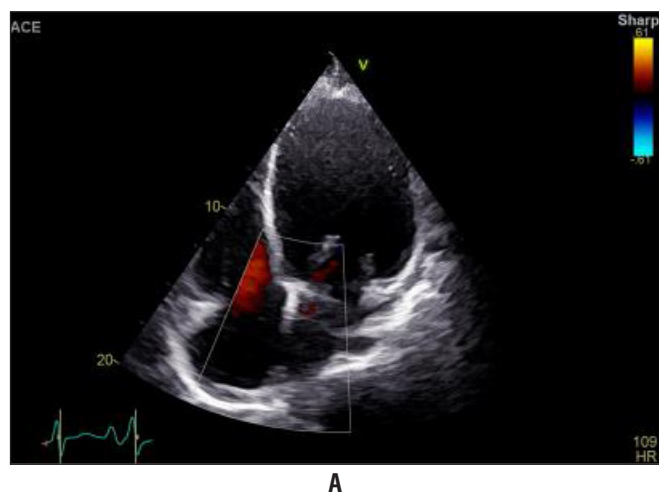
Трикуспидална клапа: пръстен 34 мм; вена контракта 5 мм; регургитация II ст.

Предполагаемо систолно налягане в дясна камера 60 ммHg, дясна камера 33 мм.

Заключение: дилатирани сърдечни кухини, редуцирана систолна функция, повишено налягане на левокамерно пълнене, намален сърдечен дебит, повишено пулмонално налягане (Фигури 1 и 2).

Абдоминална ехография: дилатирана вена кава инфериор до 30 мм с респираторен колапс под 50%, данни за свободна течност в коремна кухина.

Започнато лечение с венозен диуретик, допамин поради олигурия (диуреза за 24 часа 300 мл), добутамин поради персистираща хипотония. Въпреки приложената терапия пациентът продължава да е с олигурия, като на ден 3-ти без съществено повлияване към терапията се



Фигура 1. Ехокардиографията на пациента в апикална 4-кухинна позиция (А) и парастернална позиция по дългата ос (Б) показва дилатирана лява камера с дифузна хипокинезия и тежка систолна дисфункция



Фигура 2. Рентгенография на бял дроб и сърце – данни за хилусен застои. Сърдечна сянка – увеличен трансверзален размер, както при кардиомиопатия

добавя дапаглифлозин 10 мг. След започване на терапията с дапаглифлозин, диурезата на пациента се увеличава в следващите дни и задухът и оточният синдром се редуцират при нормални стойности на артериалното налягане. От ден 5-ти постепенно терапията с катехоламини е преустановена и от 6-ти ден се включват бета блокер и ACE инхибитор в постепенно покачващи се дози. На ден 14-ти пациентът е дехоспитализиран в стабилно състояние, без задух, без отоци на терапия с: бисопролол 5 мг, рамиприл 5 мг, торасемид 10 мг, спиронолактон 25 мг, дапаглифлозин 10 мг. Като назначен режим за проследяване и титриране дозата на назначените медикаменти.

Обсъждане

Сърдечно-съдовите усложнения са водещата причина за свързаната с болестта заболяемост и смъртност. Клиничните прояви на СН често не се разпознават до края на заболяването поради мускулно-скелетните ограничения. Електрокардиограмата и неинвазивната образна диагностика се препоръчват за установяване на изходната сърдечна функция и за скрининг за ранна дисфункция. До навършване на 10-годишна възраст индивидите с МДД трябва да имат годишна сърдечна оценка, включително електрокардиограма и неинвазивно изобразяване. След навършване на 10-годишна възраст асимптомните индивиди трябва да се подлагат на сърдечна оценка поне веднъж годишно поради повишения риск от дисфункция на ЛК. С появата на симптоми на СН или при установяване на нарушения при образните методи за сърдечно-съдова оценка, например миокардна фиброза, дилатация или дисфункция на ЛК – честотата на проследяване трябва да се увеличи [9].

Традиционно, инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин рецепторните блокери (АРБ) се използват като терапия от първа линия за лечение на сърдечна дисфункция, свързана с МДД [10]. Употребата на ACE инхибитори при много млади (<10 години) безсимптомни индивиди без данни за аномалии на ЯМР или ехокардиографията е спорна. Някои източници показват, че започване на ACE инхибитори при асимптоматични момчета с нормална систолна функция на ЛК, когато наблизат 10-годишна възраст, може да подобри дългосрочните сърдечни показатели [8], а работната група на NHLBI от 2014 г. препоръчва използването на ACE инхибитори или АРБ до 10-годишна възраст при момчета с МДД [11]. Независимо от възрастта, фармакологичната терапия трябва да започне с появата на симптоми на СН или при данни от образните изследвания за нарушения в сърдечната функция като понижена фракция на изтласкване на ЛК, увеличени размери на ЛК или наличие на миокардна фиброза [9]. Предвид липсата на специфични за дистрофин целеви сърдечни терапии, трябва да се използват традиционни стратегии за лечение на сърдечна недостатъчност. β -адренергичната блокада обикновено започва при доказана дисфункция на ЛК [9]. В проспективно, рандомизирано двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване при пациенти на възраст 7-25 години с ДМД, антагонистът на минералокортикоидния рецептор еплеренон намалява прогресията на сърдечната дисфункция, измерен чрез циркумферентен стрейн [12]. При развита СН целта е достигане на максимално толерирана доза на медикаментите за СН свързани с подобряване на прогнозата. Трябва да се обмисли и профилактика на тромбоемболия при лица с тежка ЛК дисфункция [9].

Хората с МДД са изложени на риск от ритъмни нарушения – включително предсърдно мъждане/трептене, камерна тахикардия и камерно мъждане – които могат да бъдат лекувани със стандартните антиаритмични лекарства. Наблюдението трябва да включва периодичен Холтер-ЕКГ мониторинг. Разумно е да се започне ежегоден холтеров скрининг при установяване на начална ЛК дисфункция или развитие на миокардна фиброза. Ползата от имплантируемите кардиовертерни дефибрилатори като първична профилактика за камерна тахикардия или камерно мъждане е неизвестна. Тези устройства могат да се използват и за вторична профилактика. Понастоящем първичната профилактика се основава на препоръките за лечение СН при възрастни на Европейското дружество по кардиология. Пациентите с МДД имат специфични проблеми (например деформации на гръден кош и риск от седация), които могат да повлияят на тези препоръки [13].

Проучването DAPA-HF показва, че в допълнение към стандартната терапия, дапаглифлозин намалява риска от комбиниран изход от сърдечно-съдова смърт или влошаването на СН спрямо плацебо с 26% при пациенти със СНрФИ. Пациентите с СНрФИ на терапия дапаглифлозин имат по-добър контрол на симптомите и качество на живот [14]. Липсват данни за приложението SGLT1 сред пациенти с МДД, но представеният клиничен случай показва за евентуална полза на този клас медикаменти.

Заклучение

МДД е X-свързана рецесивно заболяване, причинено от липсата на дистрофин. Прогнозата е лоша поради сърдечното засягане, водещо до тежка СН. Грижата за тези пациенти е мултидисциплинарна и се разчита главно на поддържащо лечение. Ранното установяване на сърдечно засягане и своевременно започване на кардиопротективна терапия са решаващи за забавяне на прогресията към СН, поради което редовният сърдечно-съдов контрол е от първостепенно значение.

Библиография

1. Kamdar F, Garry DJ. Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 May 31;67(21):2533-46.
2. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol.* 2003 Dec;2(12):731-40.
3. Nigro G, Comi LI, Palladino A, et al. Cardiomyopathies: diagnosis of types and stages. *Acta Myol.* 2004 Sep;23(2):97-102.
4. Shirokova N, Niggli E. Cardiac phenotype of Duchenne Muscular Dystrophy: insights from cellular studies. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 May;58:217-24.
5. Wallace GQ, McNally EM. Mechanisms of muscle degeneration, regeneration, and repair in the muscular dystrophies. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:37-57.
6. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am*

- Heart J. 2008 Jun;155(6):998-1005.
7. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008 Nov 4;10(1):50.
8. Duboc D, Meune C, Lerebours G, et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 15;45(6):855-7.
9. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018 Apr;17(4):347-361.
10. McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. *Circulation.* 2015 May 5;131(18):1590-8.
11. Duboc D, Meune C, Pierre B, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J.* 2007 Sep;154(3):596-602.
12. Raman SV, Hor KN, Mazur W, et al. Eplerenone for early cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):153-61.
13. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
14. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context.* 2020 Feb 28;9:2019-11-3.