

Сърдечно увреждане при пациенти с прогресивна мускулна дистрофия тип Дюшен – оценка на клиничната картина и левокамерната систолна функция

Д-р М. Господинова¹, д-р Р. Иванова¹, д-р Р. Маринов², д-р Т. Чамова³, д-р В. Гергелчева³, проф. д-р Ив. Търнев³, проф. д-р С. Денчев¹

¹Клиника по кардиология, КВБ, УМБАЛ „Александровска“, ²Клиника по детска кардиология, НКБ,

³Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“ – гр. София

Прогресивната мускулна дистрофия тип Duchenne (ДМД) е X-рецесивна миопатия със сърдечно засягане.

■ Цел

Да се установят наличието, тежестта и прогресията на левокамерна (ЛК) систолна дисфункция и проявите на сърдечна недостатъчност при пациенти с ДМД.

■ Материал и методи

Изследвани са 31 пациенти от мъжки пол с ДМД, на възраст между 6 и 21 год. Проведен е клиничен преглед, електрокардиограма и ехокардиография.

■ Резултати

Симптоми на сърдечна недостатъчност са установени при един пациент на 20 г. При 12 има данни за синусова тахикардия. При всички пациенти е регистрирана патологична ЕКГ. При 7 пациенти над 15 год. е налице ЛК систолна дисфункция – ФИ<55%.

■ Заключение

При всички болни е налице сърдечно увреждане. Левокамерната систолна дисфункция се увеличава с възрастта. Клинично изявена сърдечна недостатъчност се явява сравнително късно в хода на развитието на КМП. Липсата на изявена симптоматика свързваме с ограничената двигателна активност при тези пациенти и ранната възраст. Прогресивната мускулна дистрофия тип Duchenne е X-рецесивна миопатия, засягаща мъжкия пол. Честота на заболяването е приблизително 1 на 3 500 живородени момчета. Резултат е от мутация в дистрофиновия ген, локализиран в

хромозома Хр21.1^[1,2]. Клинично се характеризира със скелетна миопатия, придружена от повишени нива на креатинфосфокиназа (мускулна изоформа СК-ММ) и псевдохипертрофия на подбедриците^[3]. Болните от ДМД момчета често биват приковани към инвалидна количка преди 12-годишна възраст^[4,5]. Болните развиват дихателна недостатъчност в резултат на слабост на дихателната мускулатура^[6,7]. Известно е наличието на сърдечно засягане при тези пациенти, като това е и една от основните причини за смъртност при тях, особено след подобряване на дихателните грижи^[8,9,10].

■ Цел

Да се установят наличието, тежестта и прогресията на ЛК систолна дисфункция и проявите на сърдечна недостатъчност при пациенти с ДМД.

■ Материал и методи

В периода ноември 2009 г. – ноември 2012 г. са изследвани 31 пациенти от мъжки пол с генетично доказана ДМД, на възраст между 6 и 21 год., средно 11.5±3.94. Пациентите са хоспитализирани в Клиниката по неврология на УМБАЛ „Александровска“. Кардиологичният преглед и изследванията са проведени в Клиниката по кардиология на същата болница. Десет от пациентите са проследени в интервал от 6 месеца до една година (8 - двукратно, 1 - трикратно и 1 - четирикратно). Проведен е клиничен преглед, включващ анамнеза и физикален статус, електрокардиограма (ЕКГ) и ехокардиография (ЕхоКГ). Използваните ехокардиографски измервания са теледиастолен размер (ТДР), телесистолен размер (ТСР), теледиастолен обем (ТДО), телесистолен обем (ТСО), фракция на изтласкване (ФИ) и фракция на скъсяване (ФС). Измерванията са проведени според последните препоръки на Европейската асоциация по ехокардиография^[11]. Левокамерните размери и ФС са измерени посредством M-mode в парастернална позиция по дългата ос на ЛК. ЛК обеми и ФИ са измерени по метода на Симпсон от апикал-

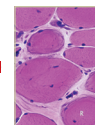


ТАБЛИЦА 1

Демографски, клинични и ехокардиографски данни при цялата група пациенти		
Пациенти	N = 31	Мин./макс.
Възраст, год.	11±3.33	6-21
Мъже/жени	31/0	
СЧ	98±16.7	68-138
ЛКДР, mm	39.06±5.93	28-51
Z-score	-0.57±1.59	-5.10-2.06
ЛКСР, mm	26.71±6.13	17-43
Z score	0.20±1.72	-3.79-4.72
ТДО Sim, ml	63.43±27.34	31-136
ТСО Sim, ml	27.45±17.58	7-77
ФИ Sim, %	59.00±8.13	43-74
ФС Teih, %	32.53±6.4	18-43

на позиция в две равнини (4-кухни и 2-кухни). Тъй като изследваният контингент е предимно от деца, е използван Z-score за оценка и сравнение на измерените ЛК размери (патологичен Z-score >2). Z-score се изчислява на базата на телесната повърхност.

На Табл. 1 са представени демографските, клиничните и ехокардиографски данни при цялата група пациенти.

■ Резултати

Оценката на получените резултати е направена както за цялата група изследвани пациенти, така и по групи според възрастта. Изследваните подгрупи и съответният брой пациенти във всяка група са дадени в Табл. 2. От изследваните 31 болни – 17 (54.8%) са с невъзможност за самостоятелна походка, като най-младият пациент в инвалидна количка

е на 10 год. Петима от пациентите (16.12%) са с изразена хронична дихателна недостатъчност от рестриктивен тип, на неинвазивна вентилация в амбулаторни условия. Най-младият пациент е на 12 год. От клиничния преглед, симптоми на изявена сърдечна недостатъчност са установени при един пациент на 20 г. (3.2%). Най-честото оплакване е от сърцебиене. При 12/31 (38.7%) има данни за синусова тахикардия, средна сърдечна честота (СЧ) 114±11.5 уд./мин., за цялата група средната СЧ е 98±16.72. СЧ е най-висока (над 100 уд./мин.) в по-ранната детска възраст (6-7 г.) и след 17-годишна възраст (Фиг. 1, Табл. 2). Най-висока СЧ се регистрира при пациент на 6 г. - 138 уд./мин. и при пациент на 20 г. – 131 уд./мин. Други неспецифични оплаквания са от прекордиална болка, палпитации, като не се наблюдава зависимост от възрастта. Всички пациенти са с нормално артериално налягане. При всички пациенти е регистрирана патологична ЕКГ - високи R зъбци във V1, V2 с патологично съотношение R/S, както и дълбоки Q зъбци в I, II, III, aVL, AVF, V5, V6. Не са регистрирани ритъмни нарушения на ЕКГ. При ЕхоКГ изследване е установен увеличен теледиастолен раз-

ФИГУРА 1

Сърдечна честота при различните възрастови групи

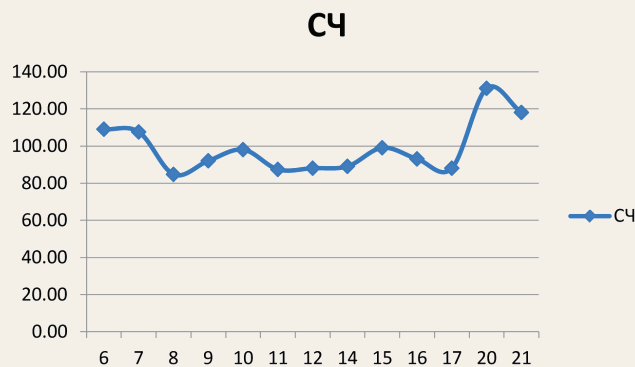
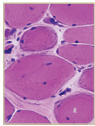


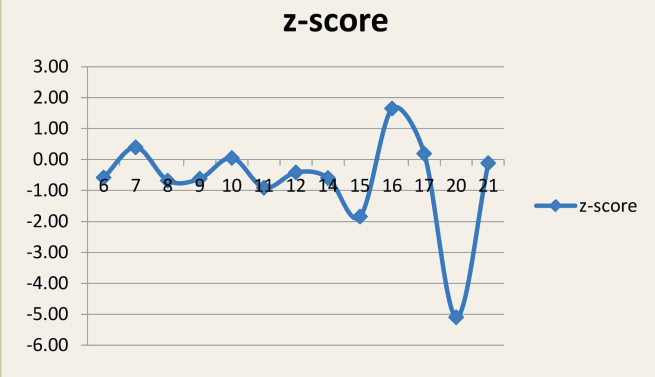
ТАБЛИЦА 2

Тежест на рисковите профили										
Възраст (год.)	Брой	СЧ	ЛКДР	Z-score ТДР	ЛКСР	Z-score TCP	ФС Teih	ТДО Sim	ТСО Sim	ФИ Sim
6	2	109.00	32.00	-0.59	18.00	-1.27	44.00	26.00	9.70	63.00
7	4	107.50	38.25	0.39	25.00	0.50	35.25	55.50	22.75	58.75
8	8	84.67	35.38	-0.69	23.00	-0.31	33.00	48.75	18.25	62.25
9	4	92.00	36.67	-0.62	24.00	-0.24	35.67	54.00	23.00	58.75
10	5	98.00	40.20	0.05	24.60	-0.36	39.20	59.00	20.00	66.60
11	6	87.33	37.83	-0.92	25.50	-0.22	33.20	64.33	24.50	61.17
12	1	88.00	41.00	-0.42	26.00	-0.39	38.00	76.00	23.00	65.00
14	2	89.00	41.50	-0.60	28.50	0.32	32.50	62.50	23.50	64.00
15	2	99.00	39.50	-1.85	28.50	-0.03	28.50	68.50	30.50	53.50
16	3	93.00	50.67	1.65	39.67	3.63	23.00	126.00	69.00	45.67
17	1	88.00	46.00	0.19	34.00	1.77	27.00	96.00	48.00	54.00
20	1	131.00	28.00	-5.10	17.00	-3.79	41.00	31.00	7.00	74.00
21	1	118.00	45.00	-0.12	37.00	2.75	18.00	75.00	42.00	44.00



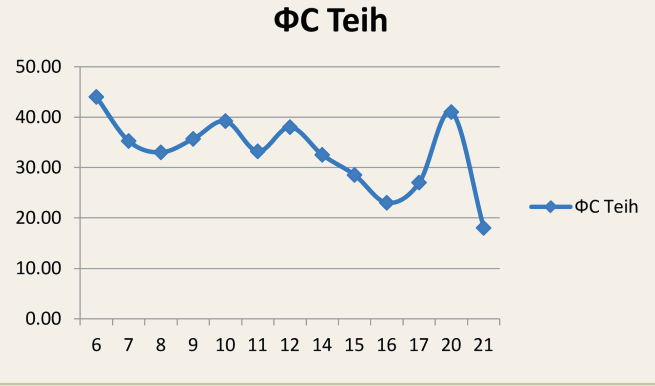
ФИГУРА 2

Диастолен размер (Z-score) при различните възрастови групи



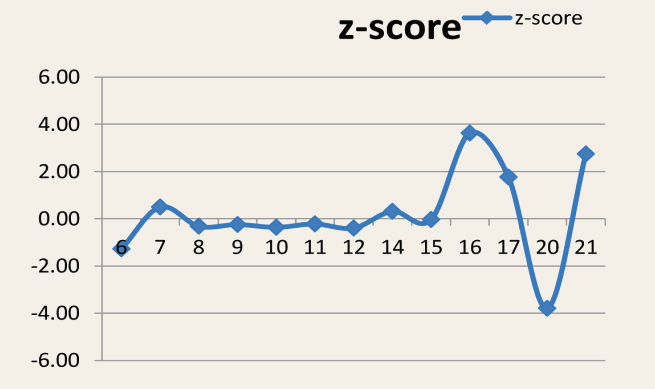
ФИГУРА 4

Фракция на скъсяване при различните възрастови групи



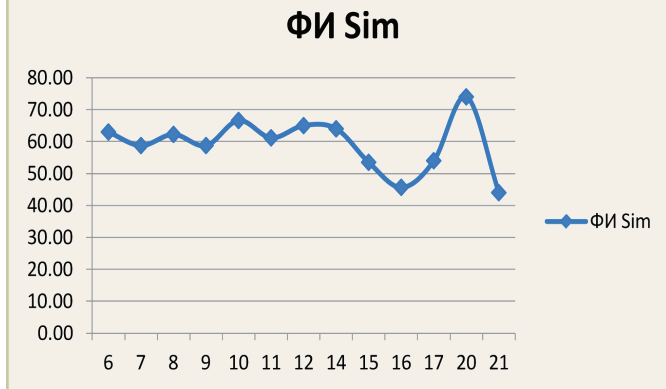
ФИГУРА 3

Систолен размер (Z-score) при различните възрастови групи



ФИГУРА 5

Фракция на изтласкване при различните възрастови групи



мер на ЛК при един и увеличен телесистолен размер при четирима пациенти (Z-score >2) (Табл. 1). Когато разглеждаме усреднените резултати в различните възрастови групи, не се наблюдава патологично увеличение на ТДР (Фиг. 2, Табл. 2). ТСР със Z-score >2 се установява в групите пациенти на 16 и 21 години (Фиг. 3, Табл. 2). При 7 от пациентите е установена ФС<30% и ФИ<55%, т.е. при 22.6% е налице ЛК систолна дисфункция. При 6 от пациентите е установена лежкостепенна дисфункция с ФИ над 45% и при един умерена – ФИ 39%. Установено е понижаване на ФС и ФИ при 4 групи пациенти след 15-годишна възраст, като понижаването е лежкостепенно с ФИ>45% при 3 от тях, съответно на 15, 16 и 17 год. и умерено при един пациент на 21 год. с ФИ 44% (Фиг. 4 и 5, Табл. 2).

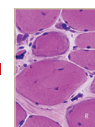
При един пациент на 10 год. е установена гранична ЛК систолна функция (ФИ 55%, ФС 28%), което не е наблюдавано при останалите пациенти в същата възрастова група.

Също така при един пациент на 20 год. е установена ЛК хипертрофия с намалени размери на ЛК и запазена систолна функция. При четирима от пациентите са регистрирани сегментни нарушения в кинетиката – долно-латерална хи-

покинезия - при един пациент на 15 год. и трима на 16 год.

Обсъждане

Засягането на сърдечния мускул неизменно съпътства мускулно-скелетното увреждане при пациенти с ДМД^[12]. Първоначално засягането на сърцето е безсимптомно. Повечето пациенти остават без изявена симптоматика дълги години, въпреки прогресията на сърдечната дисфункция, поради ограничената им двигателна активност. Симптоми на сърдечна недостатъчност се изявяват в около 30% от случаите. Типична начална проява на сърдечното засягане е синусовата тахикардия. Освен като компенсаторен механизъм, синусовата тахикардия може да се дължи и на увреждане на автономната нервна система, която е често срещана при тези пациенти. Субклинично сърдечно засягане се установява при 25% от пациентите под 6-год. възраст и се увеличава до 60% във възрастта между 6 и 10 год. Клинично изявена КМП се проявява след 10-год. възраст и се увеличава с възрастта, като е налице при всички пациенти след 18-год. възраст. Понастоящем 10-50% от пациентите с ДМД умират от сърдечна недостатъчност^[13,14]. Най-честото сърдечно ув-



реждане е дилатативна КМП със засягане предимно на ЛК, която води до застойна сърдечна недостатъчност и преждевременна смърт. По-малко е изследвано засягането на дясната камера^[15]. Малък брой пациенти развиват ХКМП^[16]. Смята се, че засягането на сърдечния мускул е подобно на засягането на скелетната мускулатура и че дефицитът на дистрофин води до нарушаване на целостта на сарколемата и заместване на миокарда със съединителна и мастна тъкан. При хистологично изследване на препарати от сърца на починали болни с мускулна дистрофия тип Дюшен се установява субепикардна фиброза, която е най-изразена в долно-базалните и латерални сегменти на ЛК.

Резултатите, които получихме при изследване на нашата група пациенти корелират с данните от публикувани проучвания както по отношение на цялата група болни, така и при разпределението им по възраст^[8,12]. Основното оплакване от сърцебиене свързваме както с наличната ЛК дисфункция, така и с дисфункция на автономната нервна система, описвана при тези пациенти. Синусовата тахикардия при най-малките пациенти вероятно е нормална за тяхната възраст. Интересен е фактът, че клинично изявена сърдечна недостатъчност наблюдавахме само при един пациент, който е със запазена ЛК систолна функция, но с ЛК хипертрофия, намалени ЛК рамери и обеми и изразена синусова тахикардия, което допълнително влошава ЛК диастолна функция и затруднява пълненето на ЛК и намалява ударния обем. Осъдната клинична симптоматика, несъответна на функционалните показатели свързваме с факта, че всички пациенти с ЛК дисфункция са физически неактивни и в инвалидна количка. Регистрираните характерни промени в ЕКГ вероятно са във връзка с развитието на миокардна фиброза в долно-базалните и латерални сегменти на ЛК^[17]. При нашата група пациенти понижени показатели за ЛК систолна функция бяха установени при 22.6%, като трайна тенденция за регистриране на показатели под нормата е налице след 15-год. възраст. Беше установено увеличение предимно на ТСР и понижение на ФИ и ФС. Важен факт е, че не се наблюдава патологично увеличение на ТДР на ЛК, което ни кара да преосмислим правилността на понятието ДКМП при тези пациенти. При всички пациенти след 15-год. възраст, с изключение на един пациент на 20 години, имаше ЛК систолна дисфункция. Също така изключение прави един пациент на 10-год. възраст с гранична ЛК систолна функция. Потвърждение на установеното при патолого-анатомични и образни изследвания засягане на долно-латералната стена на ЛК от миокардна фиброза и нарушения в кинетиката се намира и в нашите данни^[18,19].

Основен метод на изследване за установяване на ЛК дисфункция при пациенти с ДМД е трансторакалната ЕхоКГ. При това изследване използваме стандартни и широко използвани в практиката показатели за оценка на ЛК систолна функция. Промените в тези показатели обаче отразяват напреднало миокардно засягане. Субклинично засягане на ЛК систолна функция може да се установи с показатели за деформация на

миокарда (strain и strain rate) посредством тъканен доплер или speckle tracking. Поради липсата на достатъчна стандартизация, те все още не са навлезли в ежедневната практика.

■ Заключение

При изследваните от нас болни се установи засягане на ЛК систолна функция без значима дилатация на ЛК, като честотата и тежестта на ЛК увреждане се увеличава с възрастта. Клинично изявена сърдечна недостатъчност се явява сравнително късно в хода на развитието на КМП. Липсата на изявена симптоматика свързваме с ограничената двигателна активност при тези пациенти и ранната възраст. Ранното диагностициране на сърдечно засягане при пациенти с ДМД е важно, тъй като своевременно започнатото лечение за сърдечна недостатъчност може да доведе до подобрене на ЛК систолна функция или най-малко до забавяне на прогресията на ЛК дисфункция. ■

КНИГОПИС:

- Hoffman E., R. Brown et L. Kunkel. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus, *Cell*, 1987, 51: 919-28.
- M. Koenig, E.P. Hoffman, C.J. Bertelson, A.P. Monaco, C. Feener and L.M. Kunkel. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals, *Cell*, 1987, 50(3):509-517.
- Чамова, Т., М. Райчева и И. Търнев. Дистрофиопатии - генотип-фенотипни корелации, когнитивни нарушения и диагностика при прогресивните мускулни дистрофии тип Дюшен и Бекер. *Българска неврология*, 2009, 4, 155-161.
- O. M. Scott, S. A. Hyde, C. Goddard, V. Dubowitz. Quantitation of muscle function in children: A prospective study in duchenne muscular dystrophy, *Muscle & Nerve Volume 5, Issue 4*, 291-301.
- Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy, *Neurology*, 1989, 39, 475-481.
- Eagle Michelle, Chandler Colin, Baudouin Simon V., Giddings David R., Bullock Robert and Bushby Kate. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation, *Neuromuscular Disorders*, 2002, 12 (10). 926-929.
- David Gozal. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy, *Pediatric Pulmonology*, 29, 2, 141-150.
- John L. Jefferies, Benjamin W. Eidem, John W. Belmont, William J. Craigen. Genetic Predictors and Remodeling of Dilated Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy. *Circulation* 2005, 112, 2799-2804.
- Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome, *Br Heart J*. 1994; 72:246-250.
- E. A. P. van Bockel, J.S. Lind, J.G. Zijlstra, P.J. Wijkstra, P.M. Meijer, M.P. van den Berg, et al. Cardiac assessment of patients with late stage Duchenne muscular dystrophy, *Neth Heart J*. 2009, 17(6): 232-237.
- Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster et al. Recommendations for chamber quantification, *Eur J Echocardiography* (2006) 7, 79-108.
- David M. Connuck, Lynn A. Sleeper, Steven D. Colan, Gerald F. Cox. 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, 155(6): 998-1005.
- David M. Connuck, Lynn A. Sleeper, Steven D. Colan, Gerald F. Cox, Jeffrey A. Towbin, April M. Lowe. 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, 155(6): 998-1005.
- Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies, *Cardiology*. 2003; 99(1):1-19.
- Gilles Bosser, Hugues Lucron, Jean-Paul Lethor, Guillaume Burger, Francoise Beltramo, Pierre-Yves Marie et al. Evidence of Early Impairments in Both Right and Left Ventricular Inotropic Reserves in Children With Duchenne's Muscular Dystrophy, *Am J Cardiol* 2004; 93:724-727.
- G. Nigro, L. I. Comi, L. Politano, R. J. I. Bain. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchennemuscular dystrophy, *International Journal of Cardiology*, 1990, 26 (3): 271-277.
- Joseph K. Perloff, William C. Roberts, Antonio C. de Leon Jr., Desmond O'Doherty. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy: An electrocardiographic-pathologic correlative study, *The American Journal of Medicine*, 1967, 42(2): 179-188.
- Perloff J, E. Henze et H. Schelbert. Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging, *Circulation*, 1984, 69, 33-42.
- Jean-Michel de Kermadec, Henry-Marc Bécane, Alain Chénard, Fabienne Tertrain, Yves Weiss. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchennemuscular dystrophy: An echocardiographic study, *American Heart Journal*, 1994, 127(3): 618-623.