

DMDLİ HASTALARIN KARDİYAK YÖNETİMİ

Bu çalışma, 2018 CDC rehberindeki tavsiyelerin genişletilmiş bir derlemesidir.

NONINVAZİF GÖRÜNTÜLEME

Ekokardiyografi ilk tercih olmakla birlikte, hastalarda vücut şekil bozuklukları geliştiğinde uygun görüntü yakalamak zorlaşır. Kardiyak MR vücut şeklinden daha az etkilenir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki kardiyak MR DMD ilişkili ventriküler disfonksiyonu göstermede ekokardiyografiden üstündür (19,21). Soslow ve ark. ekokardiyografik görüntülemenin DMD hastalarının yarısında suboptimal olduğunu saptamıştır(19). Ve kardiyak MR'a göre ekokardiyografi ile ventriküler disfonksiyonu tanısı konmasında yetersizliğe ya da gereğinden fazla tanı koymaya yol açmıştır (21). Buddhe ve ark. Çalışmasına göre ekokardiyografik görüntü her ne kadar uygun şekilde yapılmış olsa da bulguları kardiyak MR ile zayıf koreledir(22).

DMD histopatolojik bulguları: subepikardiyal myokardiyal fibrozis, dejenerasyon ve yağ infiltrasyonudur.

Kardiyak MR, fibrozisi; ekokardiyografide EF değeri daha düşmeden önce gösterebilir. Kardiyak MR'da fibrozis non-invaziv olarak **geç gadolinyum tutulumu** ile gösterilir. Kardiyak MR'da saptanan myokardiyal fibrozis; kardiyak remodeling, ventriküler aritmiler, ölüm ve kalp transplantasyonu gereksinimi açısından göstergeçtir.

DMD myokardiyumundaki fibrozis heterojen dağılım gösteriri,böylece bölgesel duvar hareketlerinde anormallikler oluşur. **Strain**; bölgesel doku deformasyonunu gösteren, görece yeni bir tekniktir, hem ekokardiyografi hem de kardiyak MR ile ölçülebilir. Kardiyak MR strain ölçümü ekokardiyografik straine göre LVEF ile daha koreledir(21). Kardiyak MR strain ölçümü küçük bölgesel sistolik disfonksiyonu dahi gösterebilir. Hor ve ark. DMDli geniş grup bir hastada yaptığı çalışmaya göre FT (feature trackin) bazlı kardiyak MR ile HARP (tagged harmonic phase) yöntemleri ile myokardiyal strain analizi farklı seviyelerdeki ventriker disfonksiyonu göstermede yüksek korelasyon gösterir ve bu iki çekim tek seansta yapılabilir (31) DMD kalp hastalığı ilerledikçe myokardiyal strain düşer, bölgesel strain farklılıkları ortadan kalkar ve geç gadolinyum tutulumu görülür(32) . Kardiyak MR için farklı cihazlar kullanılsa dahi strain ölçümü en önemli parametredir(33).

Önceki çalışmalar da göstermiştir ki;DMD hastalarında EF değeri etkilenmeden de myokardiyal strainde anormallikler görülebilir ve yaş ilerledikçe strain değeri düşer. Strain'de düşüş fibrozise bağlı geç gadolinyum tutulumunun öncülü olabilir bu nedenle disfonksiyonun erken bir biyomarkerı sayılabilir. DMD kardiyomyopati gelişimi riskini belirlemede ekokardiyografi, kardiyak mr ve geç gadolinyum tutulumu yol göstericidir (34).

KLİNİK TARTIŞMA

Transtorasic ekokardiyografi bazı klinik koşullarda daha uygun ve olasıdır. Kardiyak MR'ın yapılmasının güç olduğu durumlar vardır, bunlar maliyetin yüksek oluşu, erişilebilirliği, yorumlayacak uzmanın olmayışı, hastanın küçük yaşta olması, iskelet deformitesi nedeniyle uzun süre yatamaması, sedayon gerekmesi gibi. Bu gibi durumlarda ve acil durumlarda ekokardiyografi tercih edilir.

Gadolinyum bazlı ajanların beyinde gadolinyum depolanmasını yol açtığı bazı yeni çalışmalarda gösterilmiştir(35,36). Bunun klinik önemi bilinmemektedir, ancak buna bağlı herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Yani gadolinyum ajanları daha az depolanıyor olabilir bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.(37).

GELECEK YÖNTEMLER

En önemli hedef : DMD'de myokard tutulumunu gösterecek daha güvenilir, hassas ve özgül yöntemlerin geliştirilmesidir.

Kardiyak MR T1 haritalama tekniği hücre dışı sıvı hacmini ölçer ve bu hacim DMD hastalarında yüksek bulunmuştur (hastanın diğer kardiyak MR bulguları normal olsa da) (38). T1 haritalama yöntemi ; diffuz myokardiyal fibrozisi gösterir. İlerde T1 haritalama tekniği tanı için standart hale gelebilir (39,40). 2014 NIH çalışma grubunun belirttiği gibi klinik çalışmalarda kardiyak MR kullanılması kalbin güvenli görüntülenmesi ve terapötik etkinlik açısından ekokardiyografiye göre primer tercih olmalıdır(15).

MEDİKAL TEDAVİ

Birinci basamak ilaçlar: ACE inhibitörler ve ARB (anjiyotensin reseptör blokerleri) dir. Bir çalışmada ACE inh+ eplerenon kullanan hastaların yalnızca ACE inh. kullanan hastalara göre 2 yıllık izlemde kardiyak disfonksiyon gelişiminin daha az olduğu gözlenmiştir(42,43). Buna göre mineralokortikoid reseptör antagonistler (MRA) kan biyokimyası ve böbrek fonksiyonları monitorize edilerek ilk basamak tedavi olarak hastalara verilebilir. Beta blokerler devam eden ventriküler disfonksiyon ve artmış kalp hızı olduğu durumlarda tedaviye eklenebilir. Diüretik ve digoksin tedavisi de kalp yetmezliği geliştiğinde ihtiyaç duyulursa tedaviye eklenebilir. Ancak hastaların kan basıncı düşük olduğundan bu ilaçların dozunu yükseltmek zor olabilir.

KLİNİK TARTIŞMA

2014 NIH çalışma grubu Duboc ve ark. çalışmalarına dayanarak 10 yaşında itibaren hastanın kardiyak muayenesi normal olsa sa,ACE inh veya ARB başlanılmasını önermektedir. Duboc ve ark. yaptığı çiftkör, plasebo kontrollü, randomize çalışmaya EF değeri normal olan (büyük eşit %55) 9,5- 13 yaş arası DMDliler katıldı, 3 yıllık takipte bir gruba perindropil verildi bir gurba plasebo daha sonra plasebo alanlara da perindropil verildi : Her iki grupta 3 yılın sonunda kalp fonksiyonlar benzer saptanmış. Ancak ilacı erken alan grupta 5 yıllık takipte ciddi EF düşüşleri (küçük%45) daha az gözlenmiştir ve 10 yıllık mortalitenin daha az olduğu gözlenmiştir(44,45)

GELECEK YÖNTEMLERİ

FDA kalp yetmezliği tedavisinde 2 yeni ilaca onay vermiştir. Biri sacubitril/valsartan kombinasyonudur. BU kombinasyonun yetiştikin kalp yetmezliği hastalarında kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı ve ölüm görülmesini azalttığı gösterilmiştir. Diğer ilaç ise ivadrabindir, özellikle kalp yetmezliği düzelmeyen ve beta bloker tedaviye rağmen kalp hızı 70'in üzerinde olan hastalarda kullanılması önerilir. Bu iki ilaç da DMD hastalarında denenmemiştir.

KALP TRANSPLANTASYONU VE MEKANİK DOLAŞIM DESTEĞİ

Kalp transplantasyonu refrakter son dönem kalp yetmezliği tedavisinde standart tedavidir. Kalp nakli diğer organ sistemlerinde geri dönüşümsüz fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilmez. DMD li birkaç vakada faydalı olduğu gösterilmişse de, DMD'de solunum yetmezliği ve kas zayıflığı olması nedeniyle kalp transplantasyonunun kontrendika olduğu düşünülmektedir.

Yetişkin kalp yetmezliği olan ancak kalp nakli yapılamayacak olan hastalarda sol ventrikül asist cihazı (LVAD) ile mekanik dolaşım desteği nihai tedavi olarak görülmektedir, yaşam süresini ve kalitesini uzattığı ortaya konmuştur. DMD'li çocuklarda kullanımı ilerde gündeme gelebilir.

KLİNİK TARTIŞMA

DMD hastalarında LVAD sonrası solunum yetmezliği, kas zayıflığına bağlı oluşabilecek postop sıkıntılar ve artmış kanama riski mevcut. Tüm hastalarda LVAD sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli sebepleri; kanama, enfeksiyon ve inmedir. Risk fayda spektrumunda DMD hastaları yüksek riskli kısımdadır.

ARİTMİLER VE CİHAZ TEDAVİSİ

Aritmiler DMD mortalitesinde önemlidir. Hastalarda atriyal ve ventriküler premature atımlar, atriyal taşikardi, ventriküler çiftleşme ve süresiz ve sürekli ventriküler taşikardi(VT) görülür.

Azalmış EF , VT insidansı ile güçlü korelidir. LVEF %35'in altında ise süresiz VT görülme oranı %30'dur. Bu durumda LVEF mortalitenin tek göstergesidir.

ICD (implantable cardioverter defibrillator) ile ilgili DMD'lilerde hiç çalışma yapılmamıştır.Sürekli VT'si olan ya da ani kardiyak arrest geçiren hastalarda ICD uygulanması tekrar atak geçirilmesini önler. Göğüs duvarı anomalilerinin varlığı ve sedasyon riski DMD'lilere uygulanmasını sınırlar.

KLİNİK TARTIŞMA

Esas sorun süresiz VT olan ve/veya EF %35'ten küçük olan DMD'li hastalarda ne yapılacağı. Yetişkin grubunda EF %35'ten küçük olan hastaların ICD'lerden gördüğü yarar riske ağır basmaktadır. Ancak daha genç olan ve nonisekimik kardiyomyopati olan DMD hastalarında bunun etkisini bilemiyoruz.. DMD'li hastalarda iskelet kası tutulumu ve solunum problemleri, ICD yerleştirmesi sonrası riski arttırmaktadır. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalara bakarsa 2009 yılında, Dimas ve ark. yaptığı çalışmada idyopatik dilate KMP olan hastalar 14 yıl boyunca izlenmiş, Bu çalışmaya 85 hasta dahil edilmiş (medyan yaş 3,8), EF ortalama değeri %23'müş. Sadece 1 hastada ani kardiyak ölüm olmuş(72). 2012 yılında Pahl ve arkadaşlarının 1803 pediatrik dilate kardiyomyopati hastasıyla ilgili yaptığı derlemede, hastaların %3'ünde 5 yıllık takipte ani ölüm olmuştur, EF değeri ile ani ölüm arasında korelasyon saptanmamıştır(73). DMD'lilerde ICD kullanımı ile az sayıda vaka ya da küçük hasta serileri ile ilgili bilgi vardır. Bunlarda hastaların hiçbirinde sürekli VT olmamış hastaların birinde şok tedavisi gerekmiş , ventriküler fibrillasyon nedeniyle hasta kaybedilmiş.

GELECEK YÖNTEMLERİ

DMD'lilerde ICD tedavisi önermeden önce riskler ve faydalar iyi belirlenmelidir. Şu an DMD hastalarında artimi insidansını ve ICD kullanımını değerlendirmek için Uluslar arası bir çalışma yapılmakta (75). DMD hastalarında ICD yerleştirilmesinde anestezi riski, solunum problemleri ve kontraktürler nedeniyle risk fazladır.

KAYNAK

https://pediatrics.aappublications.org/content/142/Supplement_2/S72

(DMD Aileleri Derneği, orjinal makaleden yapılan çeviri için değerli doktorlara teşekkür eder.)