

DMD ve ENDOKRİN YÖNETİMİ

DMD Aileleri Derneđi, Ocak 2021

1. GİRİŞ

Endokrin, iç salgı (hormon) anlamına gelir. Endokrin sistemi; pankreas, tiroid, paratiroid, yumurtalıklar, böbrek üstü bezi, hipofiz, hipotalamus ve epifiz gibi pek çok bileşenden oluşur. Hormonlar, değişik salgı bezlerinden dolaşıma salınan, vücudumuzun düzenli çalışmasında çok önemli olan ve genelde protein / glukoprotein yapısındaki maddelerdir. İnsan vücudundaki büyüme, gelişme ve üreme gibi pek çok fonksiyon aslında sinir sistemi ve hormonların kontrolünde gerçekleşir.

DMD'li çocuklar genellikle hormon sorunları ile doğmazlar. Ancak tüm dünyada kabul gördüğü üzere erken yaşta steroid tedavisine başlarlar ve uzun süreli steroid kullanımı doğal hormonların üretilme ve çalışma şeklini değiştirir. Bunun sonucu olarak DMD'lilerde sıklıkla büyüme hormonu, erkeklik hormonu (testosteron), kilo ve kemik sağlığı konusunda sorunlar yaşandığı gözlenmektedir.

2. DMD'LİLERDE ENDOKRİN YÖNETİMİ

DMD'liler için endokrin bakımının hedefleri; büyüme ve gelişmeyi izlemek, olası hormon eksikliklerini teşhis etmek, endokrin hormon tamamlama tedavisi sağlamak ve yaşamı tehdit eden adrenal krizi önlemektir. DMD'li bireylerde büyüme hormonu ve testosteron tedavisinin güvenliği ve etkililiğine ilişkin veriler azdır. Bu tedavilerin diğer hastalıklarda kullanımından elde edilen kanıtlara ve deneyimlere dayanarak DMD'de kullanım için modifikasyonlar yapılmakta ve sonuçları değerlendirilmektedir.

2.1. BÜYÜME

DMD'li bireylerin bir çoğu büyüme hormonu eksikliği olmasa da uzun süreli kronik steroid kullanımının bir sonucu olarak büyümede gecikme görülebilir. Doğrusal büyüme ergenliğin tamamlanmasına ve nihai boya ulaşılanaya kadar 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Yürüyen bireylerde en uygun değerlendirne boy ölçümü ile yapılır. Boy ölçümü sonuçları standart bir büyüme eğrisi üzerinde işaretlenmeli ve takip edilmelidir. Oturan çocuklarda büyümeyi değerlendirmek için kol açıklığı, ulnar uzunluk, tibia uzunluğu, diz yüksekliği ve segmental olarak ölçülen yaslanmış uzunluk kullanılabilir (Lohman et. al 1988). Bu yöntemlerden hiçbiri DMD popülasyonu için henüz tam

olarak doğrulanmamıştır ve tümü özel eğitim / özel ekipman gerektirir. Her kurumun kendi klinik ortamında en iyi şekilde çalışan ölçüyü seçmesini ve kullanması daha sağlıklı olacaktır. Oturan çocuklarda çeşitli yöntemlerle yükseklik ölçümü kullanılarak düzenli büyüme değerlendirmesinin daha doğru yapılabilmesi için bu ölçümler, ambulatuvar aşamada başlamalıdır.

Yılda 4 cm'den daha az büyüme veya yaşa göre belirlenen büyüme dağılımında %3 ve altında yer alan bir değere gelindiye endokrinolog incelemesi gerekmektedir. Bozulmuş doğrusal büyümenin değerlendirilmesi, endokrin hormonu veya büyüme başarısızlığı ile ilişkili diğer anormallikleri değerlendirmek için standart tarama testlerini içermelidir. Az sayıda veri, DMD popülasyonunda rekombinant insan büyüme hormonunun güvenliğini ve etkililiğini göstermektedir. Büyüme hormonu kullanımı sonrası bazı DMD'lilerde intrakraniyal hipertansiyon, glukoz intoleransı ve skolyozun ilerlemesi gibi yan etkileri görüldü (Rutter et. al 2012). Rekombinant insan büyüme hormonu üzerine yayınlanan çalışmaların hiçbiri hastaları son boylarına kadar takip etmemiştir ve rekombinant insan büyüme hormonu tedavisinin kas fonksiyonu üzerinde olumsuz bir etkiye veya diğer yan etkilere sahip olup olmadığını güvenilir bir şekilde tespit etmek için yeterince büyük çalışma yapılmamıştır. Ek olarak, uzun boyun DMD'de kas fonksiyonuna zarar verebileceği konusunda teorik endişeler ortaya çıkmıştır (Bodor et. al 2013). Daha fazla kanıt elde edilene kadar, DMD ile ilişkili büyüme başarısızlığını tedavi etmek için rekombinant insan büyüme hormonunun rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bunun yerine, rekombinant insan büyüme hormonu ile tedavi etme kararı, terapinin potansiyel riskleri ve faydalarının kapsamlı bir tartışmasına dayanmalı ve tercihen anormal büyüme hormonu stimülasyon testi sonuçları olan bireyler için ayrılmalıdır.

2.2. ERGENLİK

Testosteron, vücuda ergenlik değişikliklerine başlaması için mesaj veren erkeklik hormonudur. Hipogonadizme bağlı gecikmiş ergenlik, steroid tedavisinin potansiyel bir komplikasyonudur ve psikolojik olarak rahatsız edici olabilir ve yaşam kalitesini bozabilir. Pubertal durum 9 yaşından başlayarak her 6 ayda bir kontrol edilmeli ve ergenlik 14 yaşında başlamadıysa endokrinolog değerlendirmesi alınmalıdır. Ergenlik gecikmesi kanıtı olan bireylerde hipogonadizmin teşhisini doğrulamak için uygun pediatrik veya ultrasensitif testler kullanılarak biyokimyasal test yapılmalıdır. Kemik yaşını belirlemek için sol elin bir radyografisi de düşünülmelidir.

Testosteron replasman tedavisi 14 yaşından büyük hastalarda doğrulanmış hipogonadizmi tedavi etmek için önerilir. Pubertal gelişimi olmayan ve steroid kullanan 12 yaşından büyük erkek çocuklarda düşünülebilir. DMD'li erkek çocuklarda testosteron kullanımını spesifik olarak

değerlendiren hiçbir klinik çalışma olmamasına rağmen, pediatrik popülasyonda patolojik pubertal gecikmeyi tedavi etmek için standart bakım olarak kabul edilir ve yetişkin erkeklerde steroid kaynaklı hipogonadizmin tedavisi için önerilir (Bhasin et. al 2010). Potansiyel testosteronun duygusal ve fiziksel sağlık üzerindeki faydaları, genellikle davranış değişiklikleri, akne, vücut kokusu, hızlı büyüme hamlesi ve epifiz kapanması gibi potansiyel yan etkilerden ağır basar. Yakın tarihli bir geriye dönük inceleme, testosteronun genellikle iyi tolere edildiğini ve DMD'li bireyler ve aileleri tarafından yararlı olarak algılandığını göstermiştir (Wood et. al 2015).

Normal pubertal gelişimi taklit etme girişiminde, testosteron replasmanı düşük dozda başlatılmalı ve birkaç yıl içinde yavaşça yetişkin replasman dozlarına yükseltilmelidir. Kas içi veya topikal preparatlar kullanılabilir. Tüm bireylerde testosteron konsantrasyonları yakından izlenmelidir. Tedavi edilen bireylerde lipit, hemoglobin, hematokrit ve kan şekerinin değerlendirilmesine önem verilmelidir. Bir kişinin fonksiyonel durumu veya kardiyak fonksiyonu üzerindeki olumsuz bir etki görülmesi halinde testosteron tedavisini bırakmayı veya dozu azaltmayı değerlendirmek gerekebilir.

2.3. ADRENAL YETMEZLİK

Böbrek üstünde yer alan adrenal bezler, vücudun stresle (ağır hastalık ve yaralanma gibi) baş etmesine yardımcı olan kortizol hormonunu üretir. Günlük olarak steroid alırken adrenal bezler, kortizol üretmeyi durdurur ve inaktif hale gelir (adrenal yetmezlik). Steroid kullanımı bırakıldığında, vücudun tekrar kortizol üretmeye başlaması haftalar ya da aylar alır. Kortizol olmadığında da vücut stresle mücadele edemez. Hipotalamik hipofiz adrenal (HPA) ekseninin baskılanmasına bağlı adrenal yetmezlik nadir gelişen ancak ortaya çıktığında yaşamı tehdit eden bir durumdur. Adrenal kriz; mide ağrısı, kusma, uyuşma ile belirti verebilir. Steroid kullanmakta olan tüm DMD'li bireyler ve hasta yakınları kullanımın aniden bırakılmaması konusunda bilinçlendirilmelidir (Broersen et. al 2015). Hekimin yönlendirmesine bağlı olarak, adrenal krizin belirtileri, semptomları ve yönetimi için bakım yapan kişileri eğitmek ve evde acil uygulama için intramusküler hidrokortizon reçeteleri hazırlamak (<2 yaş çocuklar için 50 mg; çocuklar veya ≥2 yaş yetişkinler için 100 mg) gerekebilir. Günde 50-100 mg / m² hidrokortizon ile stres dozu, günde 12 mg / m²'den fazla prednizon veya deflazakort alan bireylerde şiddetli hastalık, majör travma veya ameliyat durumunda gerekli olabilir (Grossman et. Al 2010). Steroid tedavisi aniden kesilmemeli, HPA eksenini iyileşmesine izin vermek için haftalar veya aylar arasında azaltılmalıdır. PJ Nicholoff Steroid Protokolü, steroid azaltma için uygun bir yaklaşımdır (Kinnett et. al 2017).

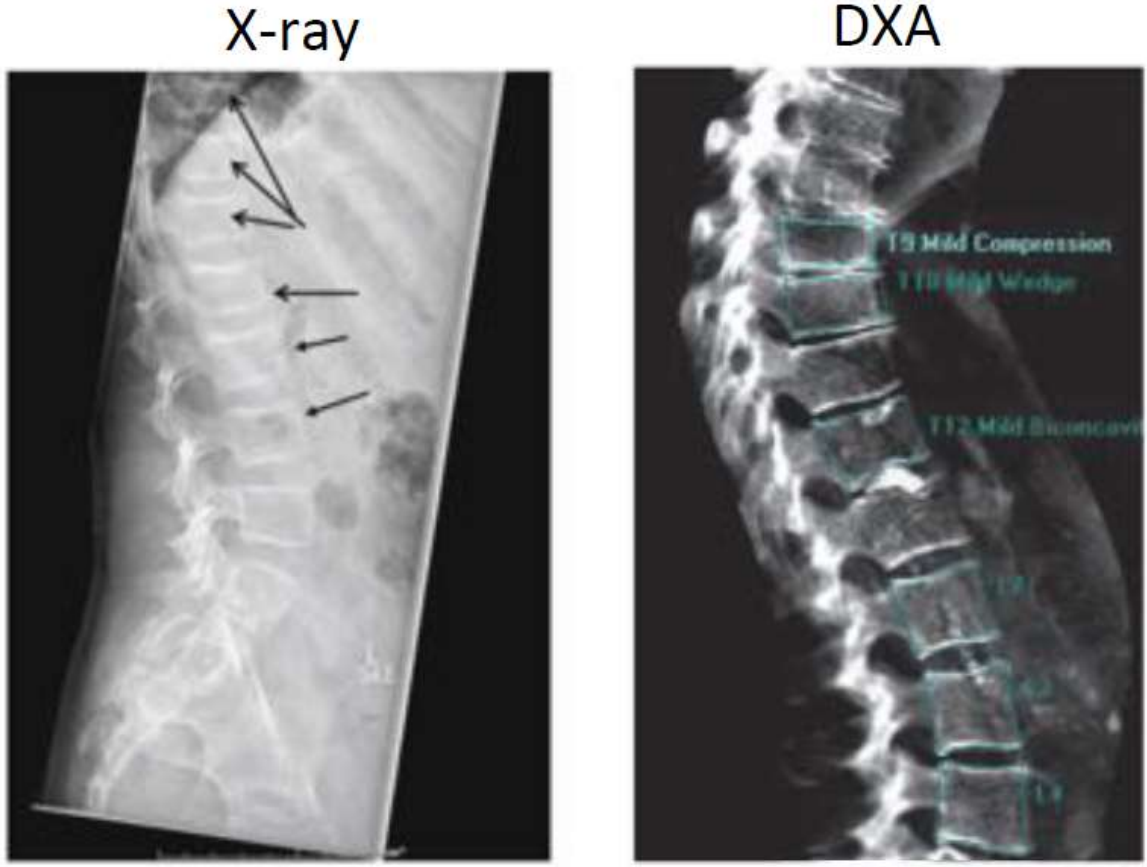
2.4. KEMİK SAĞLIĞI

Duchenne musküler distrofide uygulanan uzun süreli steroid tedavisinin ve ilerleyici kas zayıflığının kemik gücü üzerindeki olumsuz etkilerine bağlı olarak kemik kırılabilirliği riski de artar. Osteoporoz, klinik olarak, özellikle steroid tedavisi ile tedavi edilenlerde vertebra kırıklarının (VF) sık görüldüğü, düşük travmalı uzun kemik ve omur kırıkları olarak kendini gösterir. Kemik ağrısı, osteoporozun tıbbi komplikasyonları (yağ embolisi sendromu gibi) ve kalıcı, kırığın neden olduğu yürüme kaybı potansiyelinin, zamanında kemik sağlığı gözetimi ve yönetimi ile azaltılabileceği giderek daha fazla kabul edilmektedir. Bu, VF tespiti için periyodik omurga radyografilerini içerir, çünkü VF'ler erken evrelerinde asemptomatik olabilir ve bu nedenle rutin olarak takip edilmediğinde tespit edilemeyebilir.

Osteoporozla bağlı kırıklar, steroid tedavisinin kemik üzerindeki toksik etkilerinden dolayı DMD'de çok sık görülür. DMD'li bireylerin %60 kadarı, genellikle distal femur veya tibia ve fibulada düşük travmalı ekstremitelerdeki kırıkları ile başvururlar. Tedavi edilmeden bırakılırsa, VF'ler ilerleyen sırt ağrısı, omurga deformitesi ve gelecekteki bir kırığı sürdürme riskinin artmasıyla ilişkilendirilirken, femur kırıkları kalıcı, erken yürüme kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Bifosfonatlarla osteoporoz tedavisinin hayatta kalma ile bağlantılı olması, etkili osteoporoz teşhisi, sürveyans ve önleme stratejileri için daha fazla gerekçe sağlar. Bu sebeplerden ötürü, bu yüksek riskli grupta risk altındaki kemik sağlığının erken belirtilerini tanımlamak için kullanılan kemik sağlığı izleme aşaması; kemik hedefli tedavinin uygulanması yoluyla sırt ağrısını hafifletmeyi ve kırılma-kırılma döngüsünü kesintiye uğratmayı amaçlayan osteoporoz stabilizasyonu sırasında gerçekleştirilen klinik kazanımları koruma amacına sahip olan kemik sağlığını koruma aşaması ve osteoporoz tedavisinin kesilmesi için uygun olanları iskelet sağlığı izleme programına geri yerleştiren osteoporoz tedavisinin kesilmesi gibi aşamalara dikkat edilmelidir.

VF'ler steroid tedavisi gören erkek çocuklarda daha yaygın olduğu için, steroid tedavisi alanlar bir kaç yılda bir yapılan radyografilerle izlenebilirken, kortikosteroid alanlar en az 2 yılda bir lateral torakolomber omurga radyografisi ile izlenmelidir. VF saptaması için radyografiler, sırt ağrısı varlığında veya omurga kemik mineral yoğunluğunda düşüş olduğunda 12 aylık veya daha uzun bir süre boyunca seri kemik yoğunluğu ölçümleri daha erken yapılmalıdır. Sonraki filmlerde en erken çökme belirtilerinin saptanmasını kolaylaştırmak için tanı anında bir taban çizgisi lateral omurga radyografisi önerilir. Seri ölçümlerde genel kemik

sağlığı takibi için tüm hastalarda yıllık olarak çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi ile lomber omurga kemik yoğunluğu testi önerilir.



Tablo: Kemik yoğunluğu ölçümünde DXA yöntemi X-Ray'e göre daha fazla detay verebilir.

Mevcut standart bakım olarak bifosfonat tedavisi oral kullanım önerilmektedir (pamidronat, zoledronik asit veya neridronat). Lakin uzun yıllar bifosfonat kullanımının kemik kanserine neden olabileceği belirtilmiştir.

DMD'li bireylerde omurga kompresyon kırıkları da yaygındır genellikle sırt ağrısı ile teşhis edilirse de genellikle önemsizdir. Skolyoz arttıkça omurga parçalarına olan baskıdan dolayı omurgaların iç kısımları zarar görür. Bunlar omurgada hafif kompresyon kırıkları ya da birden çok ciddi kompresyon kırıklarına neden olur. Bu kırıklar kortizon kullanan DMD'li çocukların yaklaşık yüzde 10-20'sinde görülür ve önemli bir sırt ağrısı ile belirti verir. Omurga kompresyon kırıkları ağrı olmaksızın ya da hafif ağrı ile var olabilir. Röntgen ile bu tip kırıklara bakılması tavsiye edilir. Ayrıca kemik yoğunluğu filmleri (dxa) bu tip kırıkların daha iyi görülmesini sağlar.

2.5. KALSİYUM VE D VİTAMİNİ

Bianchi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2 yıllık takipte kortikosteroid tedavisi alan 33 DMD hastasına 25OH D vitamini ve kalsiyumdan zengin diyet verilmesi sonrası hastaların %65'inde kemik mineral yoğunluğunun anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır.

İzmir'den Filiz Meryem Sertpoyraz ve arkadaşlarının yaptığı vaka - kontrol çalışmasına 96 DMD hastası ve 48 sağlıklı gönüllü katıldı ve hastaların %95.83'ünde vitamin D düzeylerinde eksiklik-yetersizlik saptandı. Hasta grubunda, sağlıklı gönüllülere göre vitamin D düzeylerinde anlamlı düşüklük görüldü.

Bu çalışmalardan çıkarılacak sonuca göre hastalarda D vitamini ve kalsiyum düzenli takip altında olması önemlidir. DMD hastaları için yeterli 25OH D düzeyini belirlemek için ilave çalışmalara gereksinim vardır.

Vitamin D eksikliğinde rikets bulguları yoksa verilecek tedavi şu şekilde önerilir:

D Vitamini Düzeyi	Ergokalsiferol / Kolekalsiferol
20-30 ng/ml	1000 IU/gün Peroral
<20 ng/ml	1000 IU/gün Peroral
<10 ng/ml	4000 IU/gün Peroral

Kalsiyum ve D vitamini için günlük önerilen alım miktarları:

Yaş	Kalsiyum (mg/gün)	D vitamini(IU/gün)
0 - 6 ay	200	400
6 - 12 ay	260	400
1 - 3 yaş	700	600
4 - 8 yaş	1000	600
9 - 13 yaş	1300	600
14 - 18 yaş	1300	600

Tablo Kaynak: Golden N et al. Optimizing bone health in children and adolescents.

3. SONUÇ

Steroid tedavisinin, DMD'li bireylerde kas bütünlüğünü korumaya ve yürüme süresini uzatmaya yaradığı bilinmektedir ve tüm yan etkilerine rağmen faydalarının daha çok olduğu uluslararası literatürde kabul görmüştür. Steroid kullanımının aniden bırakılması adrenal yetmezliğe sebep olarak yaşamsal risk oluşturabilir. Düzenli steroid kullanımı; büyümeyi yavaşlatma, ergenliği geciktirme, kemiklerde kırılabilirliği artırma gibi olumsuz etkiler doğurabilir. Bu etkilerin doğru değerlendirilmesi için düzenli ölçüm ve takibe ihtiyaç büyük önem taşır. Büyüme hızı yılda 4 cm altında ise veya birey %3 persentil altındaysa büyüme hormonu gündeme alınabilir ancak içerdiği riskler dolayısı ile uluslararası literatürde net bir ortak kanı oluşmamıştır. 12-14 yaş aralığında ergenliğe geçişte gecikme farkedilirse testosteron replasmanı uygulanabilir. Bu uygulamanın ergenlik sürecini hızlandırmanın dışında kemik sağlığına da olumlu etkisi görülmektedir. Büyüme ve ergenlik gecikmesi ortaya çıktığında DMD'li bireyin psikososyal açıdan desteklenmesi de atlanmamalıdır. Osteoporozla bağlı kırıkların ve kemiklerde zayıflamanın belirtilerinin görünür olması konusunda zorluklar olabileceği için düzenli ölçümler yapılmalıdır. Kemik sağlığı için kalsiyum ve D vitamini takviyesi uygun dozlarda uygulanmalıdır.

4. REFERANSLAR

- Lohman TG, Roche AF, Martorell R (1988) 'Anthropometric standardization reference manual' Champaign, IL: Human Kinetic Books
- Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. (2012) 'Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure' *Neuromuscul Disord*; 22: 1046–56.
- Bodor M, McDonald CM. (2013) 'Why short stature is beneficial in Duchenne muscular dystrophy' *Muscle Nerve* 2013; 48: 336–42.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. (2010) 'Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline' *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–59.
- Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. (2015) 'Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy' *Neuropediatrics* 2015; 46: 371–76.
- Ward LM, Hadjiyannakis S, McMillan HJ, Noritz G, Weber DR (2018) 'Bone Health and Osteoporosis Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy' *Pediatrics* October 2018, 142 (Supplement 2) S34-S42; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333E>
- David R. Weber, Stasia Hadjiyannakis, Hugh J. McMillan, Garey Noritz and Leanne M. Ward (2018) 'Obesity and Endocrine Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy' *Pediatrics* October 2018, 142 (Supplement 2) S43-S52; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0333F>
- Wong J (2019) 'Bone Health & Endocrine Management Webinar' (Duchenne Standards of Care) <https://www.youtube.com/watch?v=-RIGL1vLPMo>
- Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, Vai S, Frasunkiewicz J, Cottafava R (2011) 'Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment' *Osteoporos Int*. 2011. PMID: 20458570
- Sertpoyraz, F, Tiftikcioglu B, Baydan F, Tunçay B, Halicioğlu Baltalı O (2019) 'Vitamin D in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy' *Ankara Medical Journal*, 19 (2), 307-315 DOI: <https://doi.org/10.17098/amj.582015>
- Neville H Golden, Steven A Abrams, Committee on Nutrition (2014) 'Optimizing bone health in children and adolescents' *Pediatrics*.2014;134(4):e1229-e1243
DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2173>