

## COMPLICAȚII CARDIACE ÎN DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE LA COPIL

Ioana Grigore<sup>1</sup>, Mariana Frasin<sup>2</sup>, Georgeta Diaconu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Secția de Neurologie Pediatrică,  
Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria“, Iași*

<sup>2</sup>*Laboratorul de explorări funcționale,  
Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Iași*

### REZUMAT

Complicațiile cardiace sunt frecvent diagnosticate în distrofia musculară Duchenne (DMD), manifestările clinice fiind în general evidente după vârsta de 10 ani. Înregistrările electrocardiografice au obiectivat la acești pacienți diferite modificări, cele mai frecvente fiind reprezentate de unde R ample în precordialele drepte, unde Q profunde stângi, tulburări de conducere și aritmii. Examenul ecocardiografic poate obiectiva prezența disfuncțiilor cardiace subclinice la copiii cu vârstă sub 12 ani diagnosticați cu DMD. La pacienții la care examenul ecocardiografic standard este în limite normale, indexul de performanță miocardic este un parametru util în depistarea precoce a anomaliilor cardiace asimptomatice. Rezonanța magnetică cardiovasculară oferă informații atât cu privire la funcția sistolică a ventriculului stâng, cât și a modificărilor țesutului miocardic și a apariției fibrozei, leziuni ce rar pot fi obiectivate înaintea vârstei de 10 ani. Toate aceste explorări trebuie avute în vedere la copiii cu DMD la finalul unui bilanț neurologic complet.

**Cuvinte cheie:** manifestări cardiace, distrofie musculară Duchenne, copil

Distrofiile musculare progresive cuprind un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin degenerare musculară primitivă, evolutivă și determinată genetic, distrofia musculară Duchenne fiind forma cea mai frecventă și mai gravă, cu o incidență de 1 caz la 3.500 de nou-născuți (Santos, 2010). Distrofia musculară Duchenne (DMD) se transmite X-linkat și este cauzată de absența distrofinei, gena responsabilă, identificată în 1986, fiind localizată pe brațul scurt al cromozomului Xp21 (Kunkel 1986, Monaco 1986).

În mod normal, distrofina are un rol important în stabilizarea membranei celulare atât a mușchilor scheletici, cât și a miocitelor cardiace, absența ei determinând fragilitatea sarcolemei și degenerarea fibrei musculare (Menke, 1995). Pasternak (1995) a observat că diminuarea sau absența distrofinei cauzează atrofia fibrei musculare, modificare dependentă de gradul deficitului.

Clinic, DMD se caracterizează prin diminuarea progresivă a forței musculare inițial proximal, cu agravarea deficitului motor în a II-a și a III-a co-

pilărie, cu pierderea mersului către vârsta de 10-12 ani, când pacientul necesită scaun rulant. Evoluția bolii este progresivă, în timp fiind afectați toți mușchii scheletici, mușchii respiratori și ai cordului și musculatura netedă digestivă.

Studii recente au raportat o incidență mai mare de 90% a modificărilor cardiace la pacienții de vârstă pediatrică cu DMD (Holmgren, 2003; Connuck, 2008). Afectarea cardiacă asimptomatică a fost raportată la 25% dintre copiii cu vârstă mai mică de 6 ani și la 60% dintre cei cu vârstă cuprinsă între 6 și 10 ani (Bushby, 2003; Finsterer, 2003). McNally (2007) consideră că aproximativ toți pacienții cu DMD care ajung în a treia decadă de viață prezintă cardiomiopatie, dar diagnosticul este frecvent întârziat deoarece inactivitatea fizică a pacienților maschează simptomatologia cardiacă. În general, manifestările clinice devin evidente după vârsta de 10 ani, fiind prezente la toți pacienții cu DMD cu vârstă mai mare de 18 ani (Bushby, 2003; Finsterer, 2003). Prezența în cadrul examenului clinic

Adresa de corespondență:

Ioana Grigore, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“, Str. V. Lupu nr. 62, Iași

E-mail: ioanag74@yahoo.com

a unor semne minore, precum tahicardia sinusală, poate sugera afectarea cardiacă precoce (Gulati, 2005), dar în general semnele clinice de cardiomiopatie apar tardiv.

Cardiopia asociată DMD poate fi considerată o formă de „distrofie cardiacă” caracterizată prin afectarea arhitecturii miocitului cardiac secundară fibrozei. Conform studiilor de rezonanță magnetică nucleară, fibroza la nivelul miocardului este inițial localizată la nivelul peretelui posterobazal și lateral al ventriculului stâng (Silva 2007, Puchalski 2009), consecința fiind reducerea forței de contracție și tulburarea activității electrice a celulei miocardice.

### Modificări electrocardiografice la copiii cu distrofie musculară Duchenne

Înregistrările electrocardiografice (ECG) au obiectivat la copiii cu DMD diferite modificări (Fig. 1, Fig. 2) cele mai frecvente fiind reprezentate de:

- unde R ample în V1-V2;
- unde Q profunde în V5-V6;
- tulburări de conducere;
- aritmii care sunt frecvent supraventriculare, dar pot fi și ventriculare.

James și colaboratorii (2011) consideră că anomaliile ECG sunt frecvente la copiii mici diagnosticați cu DMD, afectarea cardiacă fiind prezentă chiar înainte de debutul simptomatologiei motorii. Autorii au analizat electrocardiografic 78 de copii cu vârsta sub 6 ani, cu DMD, și au identificat modificări ECG la 78% dintre aceștia, cele mai frecvente fiind cele datorate afectării ventriculului stâng.

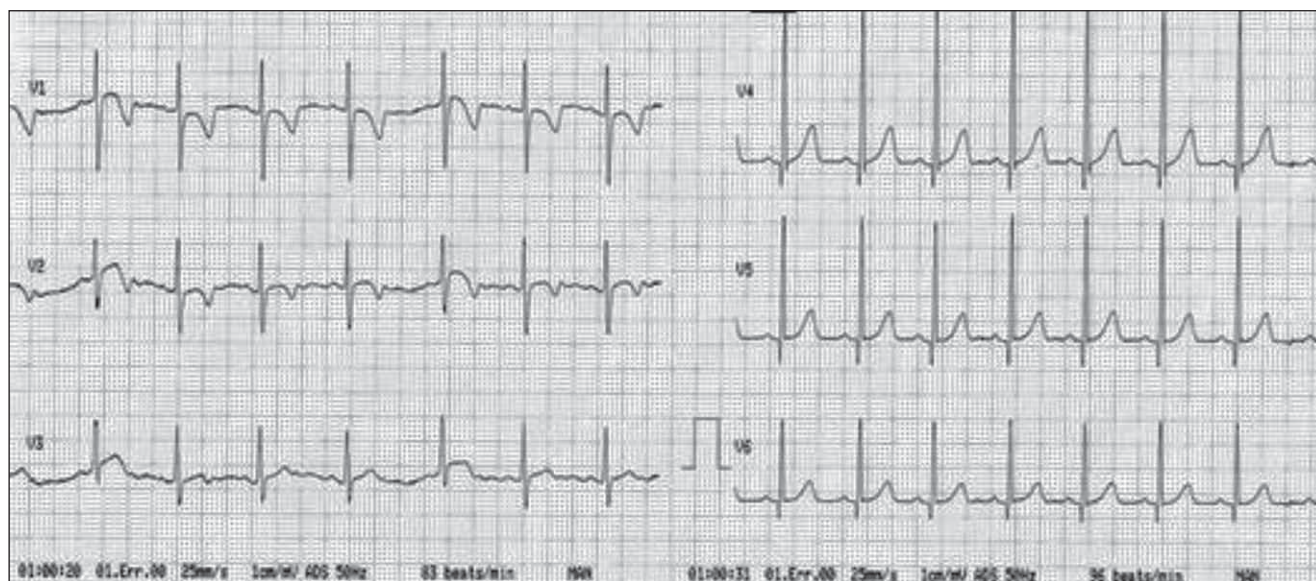
Într-un studiu realizat pe un lot de 131 de pacienți, cu vârsta medie de 9 ani și 4 luni, diagnosticați

cu DMD, Santos și colaboratorii (2010) au analizat traseele ECG pentru a evidenția posibilele modificări cardiace asociate bolii musculare progresive. Pentru stabilirea parametrilor electrocardiografici normali s-au utilizat criteriile lui Garson. Autorii au observat că toți pacienții cu DMD prezentau la înregistrarea ECG ritm sinusal, dar la 78,6% s-au obiectivat anomalii reprezentate de interval PR scurt (18,3%), tahicardie sinusală (2,2%), undă R anormală în V1 (29,7%), undă Q anormală în V6 (21,3%), alterarea repolarizării ventriculare (54,9%), bloc de ram drept (7,6%), interval QT prelungit (35,8%), complex QRS larg (23,6%), modificări tipice reprezentate de unda R amplă în V1 și undă Q profundă în V6 (6,8%).

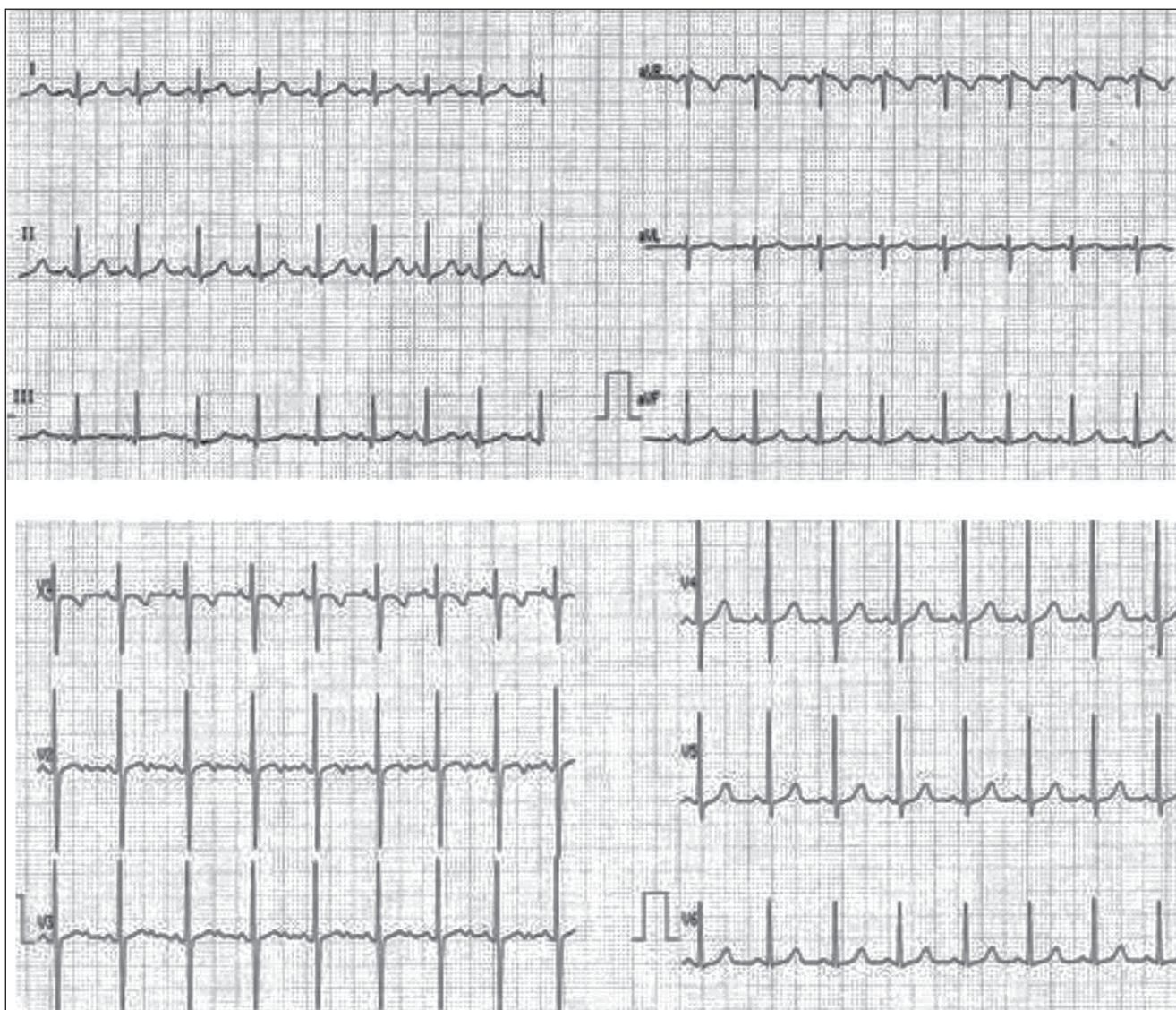
La rândul său, Takani (2008) a realizat 136 de înregistrări ECG la un grup de 69 de pacienți, cu vârstă sub 18 ani, diagnosticați cu DMD, urmărind posibilele modificări electrice la nivel cardiac. Autorul a observat că dintre copiii studiați, 91,3% au prezentat la ECG una sau mai multe anomalii. De asemenea, a remarcat că 84,8% dintre pacienții cu vârstă mai mică de 10 ani aveau modificări ECG, cea mai frecventă fiind reprezentată de prezența unei unde Q profunde, iar aspectul tipic descris în DMD, de undă R amplă în V1-V5 și undă Q profundă, a fost mai des întâlnit la adolescenți.

### Modificări ecocardiografice la copiii cu distrofie musculară Duchenne

În trecut, la copiii mici, cu vârstă sub 12 ani, diagnosticați cu DMD se aprecia că funcția cardiacă sistolică este în limite normale, dar studii recente au demonstrat ecocardiografic prezența disfuncțiilor



**FIGURA 1.** Băiat de 9 ani, cu distrofie musculară Duchenne, fără semne clinice cardiace – ECG: undă R amplă în V1-V2 și undă Q amplă în V5-V6 (Colecția Secției de Neurologie Pediatrică)



**FIGURA 2.** Băiat de 4 ani, cu distrofie musculară Duchenne, fără semne clinice cardiace – ECG: morfologie normală, QT = 0,35 sec (alungit) (Colecția Secției de Neurologie Pediatrică)

cardiace subclinice la acest grup de pacienți (Mertens, 2008). Astfel, examenul ecocardiografic este necesar în evaluarea completă a pacienților de vârstă pediatrică cu DMD. La copiii cu DMD la care ecocardiografia standard este în limite normale, indexul de performanță miocardic este un parametru util în depistarea precoce a anomaliilor cardiace asimptomatice (Shabaniyan, 2011).

Lee (2014) consideră că există modificări structurale și funcționale la nivelul miocardului la pacienții cu DMD. Autorul a explorat ecocardiografic (M-mode) 42 de copii cu DMD la care a obiectivat atrofia miocardului ventriculului stâng care s-a corelat cu deteriorarea funcției sistolice și cu un indice de masă corporală scăzut pentru vârstă.

Gulati și colaboratorii (2005) au studiat afectarea cardiacă la un grup de 30 de copii, cu vârstă mai mică de 6 ani, diagnosticați cu DMD cu diferite grade de afectare motorie, 11 având mersul păstrat în momentul înrolării. Dintre pacienți, 10% prezentau semne clinice datorate disfuncției cardiace. Aproximativ 1/3 dintre copii au fost diagnosticați ecocardiografic cu cardiomegalie, la 64,2% fracția de ejeție a ventriculului stâng fiind <55% și la 17,8% fracția de ejeție a ventriculului stâng era <50%.

Într-un alt studiu au fost evaluați ecocardiografic 32 de copii cu DMD, cu vârste cuprinse între 3-12 ani, autorii concluzionând că pacienții cu DMD care au funcție sistolică globală normală prezintă totuși

reducerea vitezei de contracție diastolică a miocardului la nivelul pereților anterolaterali și inferolaterali ai ventriculului stâng (Mertens, 2008).

### **Modificări cardiace la rezonanța magnetică cardiovasculară la copiii cu distrofie musculară Duchenne**

În ultimii ani, rezonanța magnetică cardiovasculară (CMR) este tot mai frecvent utilizată pentru diagnosticul și urmărirea în evoluție a afectării cardiace la pacienții cu DMD. Rezonanța magnetică cardiovasculară oferă informații atât cu privire la funcția sistolică a ventriculului stâng, cât și a modificărilor țesutului miocardic și apariției fibrozei (Florian, 2014). Leziunile cardiace evidențiate la CMR sunt rar observate înaintea vârstei de 10 ani (Bushby, 2010). De asemenea, s-a remarcat că prevalența fibrozei miocardice crește o dată cu vârsta și determină scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (Hor, 2013). Verhaert (2011) consideră că la pacienții cu DMD cardiomiopatia este determinată de fibroza subepicardială a peretelui inferolateral, leziuni asemănătoare cu cele obiectivate la pacienții cu miocardită virală. Wansapura (2010) a demonstrat la CMR modificări de semnal în T2, edem tisular și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng, modificări reprezentative pentru microfibră.

Walcher (2011) a studiat cardio-imagistic un grup de 7 băieți cu DMD și a concluzionat că leziunile de fibroză sunt prezente înainte de debutul clinic al disfuncției ventriculare. La rândul său, Bilchick (2011) a evaluat prevalența și distribuția leziunilor de fibroză la nivelul segmentelor miocar-

dice disfuncționale pe un lot de 16 pacienți cu DMD, observând că prevalența fibrozei este de 8 ori mai mare la nivel cardiac inferior, inferolateral și anterolateral decât în regiunile inferoseptale, anteroseptale și anterioare.

Într-un studiu din 2013, în care a urmărit 314 pacienți cu DMD, cu vârste cuprinse între 6-28 ani, Hor și colaboratorii au evidențiat leziuni de fibroză cardiacă la 30% dintre bolnavii la care fracția de ejeție a ventriculului stâng era  $\geq 55\%$  și la 84% dintre cei la care fracția de ejeție a ventriculului stâng era  $< 55\%$ , observând că prevalența afectării cardiace la examenul CMR crește o dată cu vârsta fiind de 17% la copiii  $< 10$  ani, 34% la cei cu vârstă cuprinsă între 10-15 ani și de 59% la pacienții  $> 15$  ani.

### **CONCLUZII**

- Manifestările cardiace sunt frecvent întâlnite la copiii cu distrofie musculară Duchenne, reprezentând, după insuficiența respiratorie, cea mai comună cauză de deces.
- La copiii cu distrofie musculară Duchenne investigațiile paraclinice trebuie să cuprindă electroencefalogramă, ecografie cardiacă și rezonanță magnetică cardiovasculară.
- Sensibilitatea crescută a rezonanței magnetice cardiovasculare în depistarea precoce a anomalilor sau modificărilor miocardice subtile oferă posibilitatea de a stabili mai bine evoluția naturală a afectării cardiace în distrofia musculară Duchenne și oferă posibilitatea dezvoltării de noi abordări terapeutice pentru acești pacienți.