

---

# Kardiomiopatija sergant Diušeno raumenų distrofija – diagnostikos ir gydymo aspektai. Klinikinio atvejo pristatymas

---

**G. Jakutis\***

**E. Jakutienė\*\***

**J. Grikinienė\*\*\***

\**Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

\*\**Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Pediatrijos centras*

\*\*\**Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas; Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Pediatrijos centras*

**Santrauka.** Diušeno raumenų distrofija (DRD) – recessyvinė, su X chromosoma sukibusi, dažniausiai paveldima neuroraumeninė liga, kuria serga 1 iš 3 600–6 000 naujagimų berniukų. Ligą sukelia distrofino geno mutacijos, dėl kurių nebegaminamas arba gaminamas defektyvus baltymas distrofinas. Šio baltymo trūkumas lemia skersaruožių ir lygių raumenų lastelių bei kardiomiocitų plazminės membranos pažeidimą. Dilatacinė kardiomiopatija yra tipiška sergantį DRD širdies pažeidimo išraiška. Kardiomiopatijos progresavimas nebūtinai yra susijęs su griaucių skersaruožių raumenų pažeidimu, o ankstyvi širdies nepakankamumo simptomai DRD sergantiems pacientams yra dažnai neatpažįstami dėl klinikinių požymių stokos. Svarbu yra tai, kad širdies pažeidimas prasideda daug anksčiau iki atsirandant simptomams, o diagnozė, esant klinikiniams požymiams, jau laikoma pavėluota. Dėl pastaraisiais metais pasiekto didelės pažangos, gydant raumenų ir plaučių veiklos sutrikimus sergant DRD, progresuojanti kardiomiopatija ir širdies nepakankamumas dabar yra pagrindinė DRD lagonių mirties priežastis. Straipsnyje apžvelgiame Diušeno raumenų distrofijos ir DRD kardiomiopatijos diagnostikos naujoves, medikamentinio gydymo tikslus ir naujausias terapijos kryptis. Straipsnyje pabrėžiame ankstyvos diagnostikos ir gydymo svarbą, tai iliustruodami klinikiniu atveju.

**Raktažodžiai:** Diušeno raumenų distrofija, dilatacinė kardiomiopatija, širdies nepakankamumas, distrofinas, natriuretiniai peptidai, kreatinkinazė, Diušeno raumenų distrofijos gydymas.

Neurologijos seminarai 2015; 19(64): 142–150

---

## IVADAS

Diušeno raumenų distrofija (DRD) – recessyvinė, su X chromosoma sukibusi, dažniausiai paveldima neuroraumeninė liga, kuria serga vienas iš 3 600–6 000 naujagimų berniukų [1]. Ligą lemia geno, koduojančio baltymo distrofino sintezę, mutacijos. Dėl mutacijų yra inaktivuojama distrofino sintezė arba gaminamas neaktyvus baltymas. Distrofinas formuoja distrofino-glikoproteino kompleksą, kuris sujungia raumens lastelės sarkolemos citoskeleto -aktiną su tarplastelinės medžiagos lamininu. Distrofinas taip pat svarbus neuronams ir širdies Purkinjė lastelėms. Miocitui susitraukiant, plazminė membrana patiria didelį mechaninį stresą. Esant pakitusiam apsauginiam mechanizmui, miocito plazminė membrana ištrūksta [2]. Distrofino-glikoproteino kompleksas veikia kaip lastelės susitraukimų amortizatorius ir mažina mechaninę žalą. Žinant, kad širdis susitraukia apie 86 400 kartų per dieną, o

griaucių skersaruožio raumens lastelė – tik esant judėjimo poreikiui, sarkolemos homeostazės pastovumas kardiomiocitui yra daug svarbesnis nei griaucių skersaruožio raumens lastelei [3]. Širdies pažeidimas sergantiems Diušeno raumenų distrofija pasireiškia dilatacinė kardiomiopatija. Kardiomiopatijos progresavimas néra tiesiogiai susijęs su griaucių raumenų pažeidimu ir funkcijos pokyčiais. Ankstyvi širdies nepakankamumo simptomai DRD sergantiems pacientams yra dažnai neatpažįstami dėl klinikinių požymių stokos. Daugelis autorių pabrėžia, kad širdies pažeidimas prasideda daug anksčiau iki atsirandant simptomams, o diagnozė, esant klinikiniams požymiams, jau laikoma pavėluota [4, 5]. Pastaraisiais metais pasiekta didelė pažanga, gydant raumenų ir plaučių veiklos sutrikimus sergant DRD, todėl progresuojanti kardiomiopatija, širdies nepakankamumas dabar yra pagrindinė DRD lagonių mirties priežastis [6].

## KLINIKINIS ATVEJIS

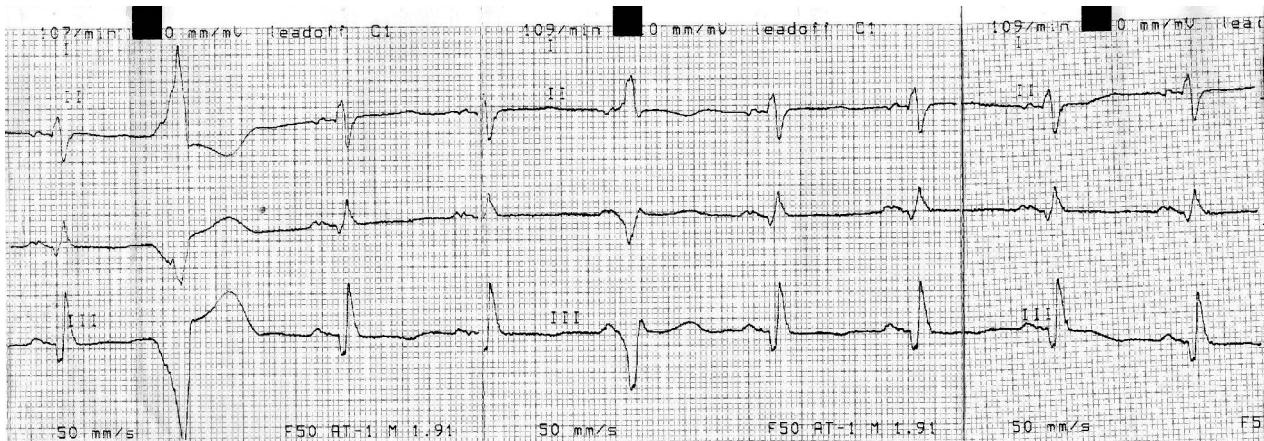
**Adresas:**

Jurgita Grikinienė

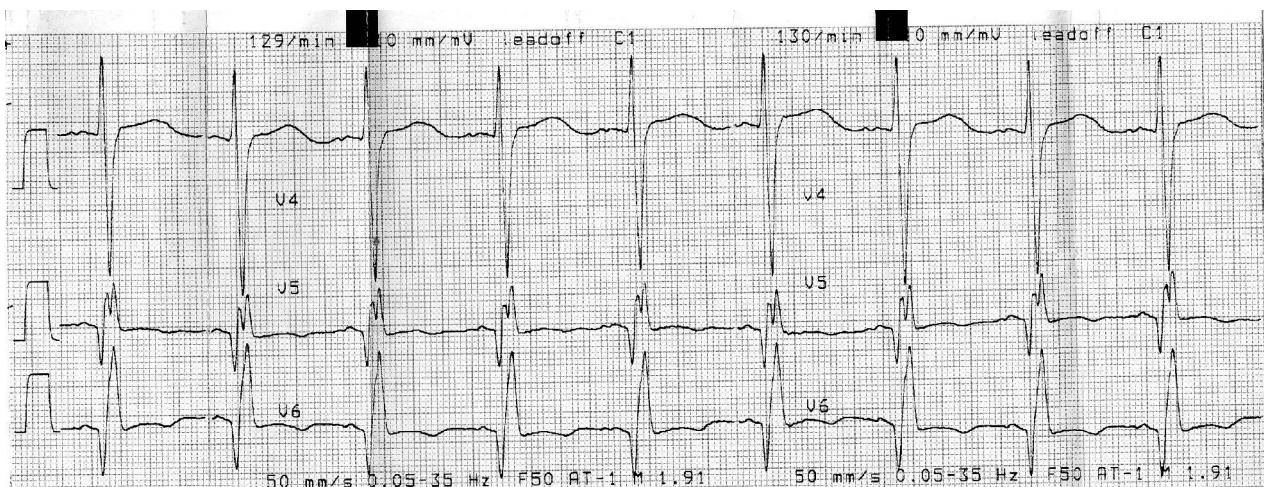
Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas, Pediatrijos centras Santariškių g. 4, 08661 Vilnius

Tel. (8 684) 11 405, el. paštas [jurgita.grikiniene@mf.vu.lt](mailto:jurgita.grikiniene@mf.vu.lt)

2014 m. sausio mėnesį 17 m. vaikinas (gimės 1997 m.) hospitalizuotas į Vaikų ligoninęs, Vilniaus universiteto Santariškių klinikų filialą, Vaikų intensyviosios terapijos skyrių. Pacientą vargino dusulys, kosulys, skausmas krūtis



1 pav. Ligonio EKG reanimacijos skyriuje. Gilūs Q danteliai, skilvelinės ekstrasistolės, dekstrogroma.



2 pav. Ligonio EKG reanimacijos skyriuje. Sinusinė tachikardija, gilūs Q, dalinė DHKB.

néje, tachikardija. Nusiskundimai atsirado ūmiai, iki tol dvi dienas ligonis sirgo ūmine virusine kvėpavimo takų infekcija. Sužinota, kad lagoniu esant penkerių metų amžiaus, jam diagnozuota Diušeno raumenų distrofija. 2002 m. liga patvirtinta genetiniu molekuliniu tyrimu Medicininės genetikos centre. Reikia pažymėti, kad lagonio šeima priklauso socialinės ir ekonominės rizikų grupei, reguliariai pas gydytojų nesilankė.

2010 m., būdamas 13 m. amžiaus, ligonis konsultuotas gydytojo kardiologo. Klinikiniai širdies nepakankamumo simptomai nebuvvo išreikštū, nors širdies echoskopija rodė saikingai padidėjusį kairiųjų skilvelių ir saikingai sumažėjusią KS funkciją. Gydytojas kardiologas gydymo neskyrė. Taip pat pacientas nebuvvo reguliarai prižiūrimas ir kitų gydytojų specialistų: neurologo, pulmonologo, ortopeda. Iki 2014 m. sausio mėnesio joks kardiologinis, pulmunologinis ir neurologinis gydymas nebuvvo taikytas.

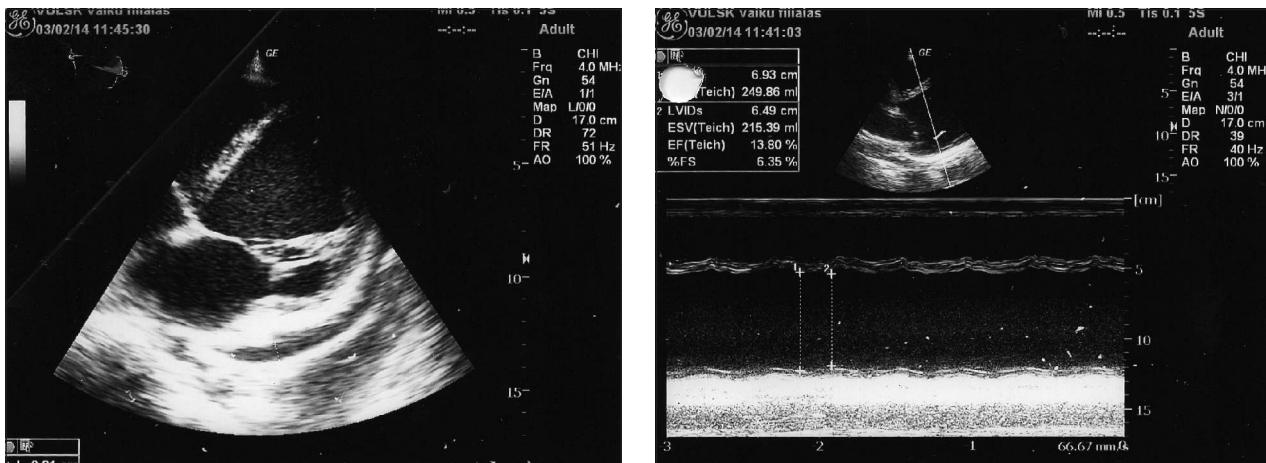
Atvykusio į Intensyviosios terapijos skyrių lagonio būklė buvo labai sunki dėl išreikštų kvėpavimo ir širdies nepakankamumo simptomų: buvo tachipnėja – 38–45 k/min., dispnėja, tachikardija – 108–138 k/min., nuolatinis deguonies poreikis, sumažėjusi diurezė, gausus prakaitavimas. Tariant objektyviai – lagonis kacheksiškas, svoris – 37 kg, išreikšta stuburo deformacija, dauginės stambiuju ir smulkiju sąnarių kontraktūros. Fiksotas ke-

penų padidėjimas. Atlikuose laboratoriniuose tyrimuose: bendrame kraujo tyime – neutrofilinė leukocitozė (leukoцитų –  $14,13 \times 10^9$ , neutrofilų – 79 %, limfocitų – 15 %), trombocitų –  $314 \times 10^9$  g/l, Hb – 152 g/l. CRB – 1,14 mg/l. Kraujo pH – kompensuota metabolinė acidozė (pH – 7,33),  $\text{pCO}_2$  – 35,3 mmHg,  $\text{pO}_2$  – 73,2 mmHg,  $\text{HCO}_3$  – 19,7 mmol/l, SBE – 4,7 mmol/l. Elektrolitai  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  norma, sumažėjęs ionizuotas  $\text{Ca}^{2+}$ , padidėjusi laktato koncentracija – 3,0 mmol/l.

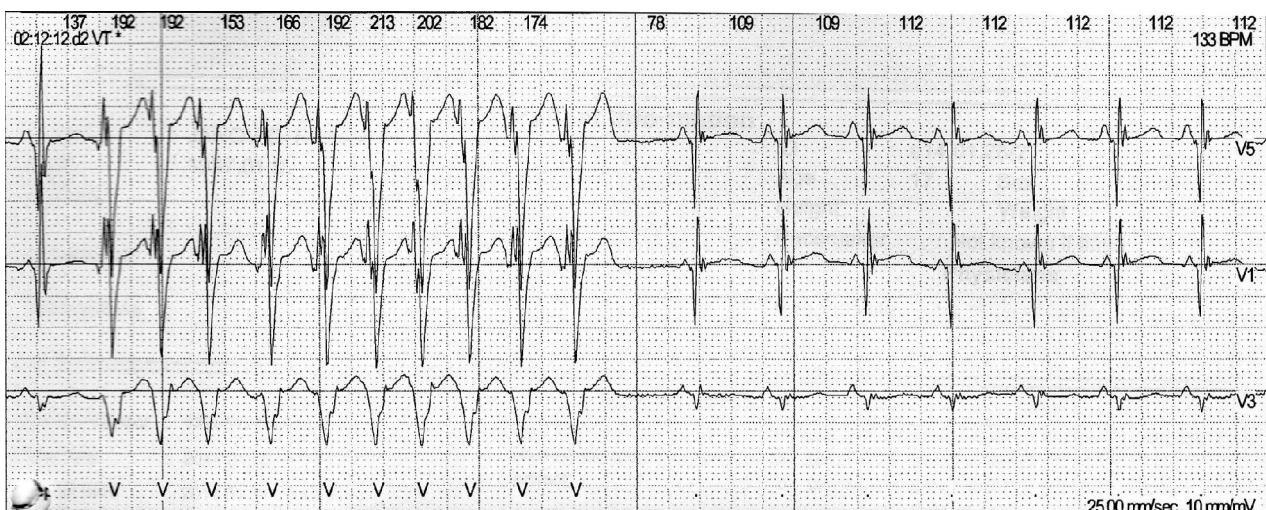
Krūtinės ląstos rentgenografija rodė skysčio sankaupą dešinėje pleuros ertmėje. Plaučių piešinys abipus buvo ryškiai pagausėjęs. Blogai diferencijavosi kairysis diafragmos kupolas. Kaulai porėti. Gydytojo radiologo išvada: staziniai pakitimai plaučiuose, skystis dešinėje pleuros ertmėje, kaulų išretėjimas.

Lagonis konsultuotas kardiologo, atlikta širdies echoskopija, elektrokardiograma. EKG rezultatai: sinusinė tachikardija, dešiniosios Hiso pluošto kojytės blokada, gilūs Q danteliai, miokardo hipoksijos-išemijos požymiai (1, 2 pav.).

Širdies echoskopija parodė ryškų kairiosios širdies pušés padidėjimą: KSdd – 68–71 cm, KP –  $6,0 \times 5,0$  cm. Nuostytta ryškiai sumažėjusi kairiojo skilvelio sistolinė funkcija: EF – 20–23 %, mitralinio, triburio vožtuvų II–III ne sandarumas, kairiojo skilvelio sienelių, viršūnės hipokine-



3 pav. Ligonio širdies echoskopijos vaizdai. Dilatuotas KS, ryškiai sumažėjusi KS sistolinė funkcija. Skystis perikardo ertmėje.



4 pav. Skilvelinė paroksizminė tachikardija

zė. Perikarde difuziškai buvo susikaupę skysčio iki 14 mm (3 pav.).

Atlikus biocheminių širdies pažeidimo žymenų tyrimus, rastas LDH, KK, KKMB, troponino I koncentracijos padidėjimas: LDH - 578 g/l, KK - 1790 g/l, KKMB - 32,3 mkg/l, troponino I - 0,165 mkg/l. Širdies nepakankamumo žymens - žmogaus B-tipo natriuretinio peptido (BNP) kiekis daugiau nei 30 kartų viršijo normą ir siekė 3160 mg/l.

Ritmo, laidumo sutrikimų paieškai, širdies susitraukimų dažnio įvertinimui skirtas 24 val. EKG (HOLTER) tyrimas, kuris parodė reikšmingą širdies aritmiją: sinusinę tachikardiją dienos, nakties metu, nepakankamą pulso variabilumą, 993 (0,6 %) polimorfines skilvelines ekstrasistoles, tarp jų 13 kpletetų, 2 tripletus, 1 skilvelinės tachikardijos (plačių QRS) paroksizmą (4 pav.).

Remiantis atliktais tyrimais ir žinant pagrindinę paciento ligą, gydytojo kardiologo diagnozuota Diušeno raumenų distrofija ir lydinti antrinė dilatacinė kardiomiopatija. Kardiologo konsultacijos išvada: ryškus kairiojo skilvelio silpumas, létinis širdies nepakankamumas, f. kl. IV NYHA, triburio vožtuvo II, mitralinio vožtuvo III nesandarumas, širdies ritmo sutrikimas – skilveli-

nė ekstrasistolija, skilvelinė tachikardija. Gydytojo kardiologo skirtas širdies nepakankamumo gydymas inotropiniu  $\beta_1$ -receptorių agonistu dobutaminu, ACE inhibitory enalapriiliu,  $\alpha$ -blokatoriumi karvediloliu, diuretikais furozemidi ir spironolaktonu, nuolatinė deguonies terapija.

Nepaisant intensyvaus gydymo, ligonio būklė negerėjo, progresavo kardiopulmoninio nepakankamumo simptomai, persistavo širdies aritmija. 13-tą gydymo intensyviosios terapijos skyriuje parą įvyko asistolija, reanimacinių priemonės buvo neefektyvios ir ligonis mirė.

## APTARIMAS

Ligos istorijos pradžia siekia 1851 m., kai gydytojas Edward Meryon parengė pranešimą Karališkojoje medikų ir chirurgų draugijoje Londono. E. Meryon apraše ligos šeiminį polinkį, predispoziciją sirtti vyriškosios lyties asmenims ir ankstyvą jų mirtį. 1872 m. prancūzų neurologas G. B. A. Duchenne toliau išsamiai analizavo ligą, išleido histologinį 13 pacientų raumenų biopsijos aprašymą ir

būklę pavadino pseudohipertrofiniu raumenų paralyžiumi. 1884 m. vokiečių gydytojas-neurologas W. Erb pasiūlė raumenų distrofijos terminą, o susirgimą apibūdino kaip pirminę raumenų degeneraciją [7]. Po 130 m. mes jau galime identifikuoti Diušeno raumenų distrofijos priežastis genetiniu-molekuliniu lygmeniu, tačiau efektyvus ligos gydymas iki šiol nėra atrastas.

Diušeno raumenų distrofių sukelia distrofino geno, esančio chromosomos Xp21.2 lokuse, mutacijos. Distrofino genas yra vienas didžiausių žmogaus organizme ir apima 79 egzonus bei daugiau nei 2,6 milijono bazių porų, t. y. beveik 1,5 % visos X chromosomos [8]. Yra žinoma daugiau nei 4 000 distrofino geno variacijų. Remiantis pastarųjų metų genetinių tyrimų duomenimis, dažniausios mutacijos yra vieno ar kelių egzonų delecijos (65 % atvejų), vieno ar kelių egzonų duplikacijos (5–10 % atvejų), taškinės mutacijos, mažos delecijos ar insercijos (25–32 %). Šios mutacijos lemia išankstinių terminalinių kodonų susidarymą, paslenka arba suardo skaitymo rėmelį, pažeidžia svarbius funkcinius distrofino domenus [9, 10]. Mutacijos lemia nefunkcionalaus distrofino sintezę arba visišką baltymo deficitą. Skaitymo rėmelio poslinkis arba jo suardymas yra esminė sindromo priežastis. To paties pobūdžio mutacijos (delecijos, insercijos), kurios nesukelia skaitymo rėmelio pokyčių, lemia švelnesnę raumenų distrofijos formą – Becker’io raumenų distrofią. Mūsų paciento atveju konkretus mutacijos tipas nebuvo nustatytas, tačiau yra žinoma, kad Diušeno raumenų distrofija 70 % pacientų išsiivysto dėl vieno ar dviejų egzonų delecijos „karštajame taške“ tarp 45 ir 55 egzonų. Kita dažna mutacijų sritis – tarp 2 ir 20 egzonų [11].

DRD paveldi vienas iš 3 600–6 000 naujagimių berniukų. Liga pradedama įtarti pastebėjus, kad vėluoja vaiko motorinis vystymasis. Įvairių studijų duomenimis, būdingiausi pirmieji simptomai yra: bėgiojimo, vaikščiojimo sutrikimai, nevikumas (56,6 %), specifinis atsistojimo nuo žemės būdas – klasikinis Gowers’o simptomas (16,6 %), sunkumai lipti laiptais, dažni virtimai, kliuvinėjimai (13,3 %), blauzdos raumenų pseudohipertrofija – 60 % [1, 8]. Dauguma sergančiųjų DRD nustoja vaikščioti apie 8–14 gyvenimo metus [12, 13]. Mūsų aprašytas pacientas tapo neigalus 9 m. amžiaus. Literatūros duomenimis, maždaug tuo pačiu metu pasireiškia griaucią, kvėpavimo sistemos ir širdies komplikacijos. Dvi studijos skelbia reikšmingus duomenis apie ikiklinikinį ir klinikinį DRD kardiomiopatijos pasireiškimą. 2009 m. atlikto van Bockel, J. S. Lind su kolegomis tyrimo duomenimis, ikiklinikinis širdies pažeidimas pasireiškia 25 % berniukų iki 6 m. amžiaus ir 60 % berniukų 6–10 m. amžiaus. Vyresniame amžiuje ikiklininiai simptomai randami rečiau [4, 5]. Kalbant apie klinikinį kardiomiopatijos pasireiškimą, viena didžiausių testiminių studijų, ištyrusi 328 trejų-vienuolikos metų amžiaus DRD sergančius pacientus, skelbia, kad klininiai kardiomiopatijos požymiai nebuvo rasti jaunesniems nei 10 m. pacientams, tačiau įvardinti net 30 % pacientų 10–14 m. amžiaus, 53 % – 14–18 m. ir 98 % pacientų, kuriems daugiau kaip 18 m. [14, 15].

## Klinika ir patogenezė

Iššūkis laiku nustatyti širdies pažeidimą kyla dėl sumažėjusio pacientų fizinio aktyvumo [3, 8]. Taip pat ligos pradžioje organizme veikia tam tikri kompensacinių mechanizmai, pvz., simpatinės nervų sistemos aktyvinimas, kationinių amino rūgščių transporterų (CAT) aktyvumo, leminčio pagausėjusių antiišeminės vazodilatacinės medžiagos NO sintezę, padidėjimas [7, 16]. Dėl šių priežasčių tokie klinikiniai širdies pažeidimo simptomai kaip dispnéja, plakimai dažnai nepasireiškia iki kardiomiopatija tam-pa sunkia ir toli pažengusia, kas nutiko ir mūsų pateiktu paciento atveju. Dauguma atlirkų studijų sutinka, kad, siekiant laiku pastebeti DRD sukeltą širdies ligą, būtina pas gydytoją kardiologą lankytis ir atliki EKG bei echokardiografijos tyrimus kas dvejus metus iki 10 m. amžiaus ir kasmet po dešimties metų sukakties. Tokių laiko intervalu pakanka kairiojo skilvelio dydžio, išmetimo frakcijos pokyčiams pastebeti [4, 17]. Kaip jau minėta, mūsų aprašytas pacientas pirmą kartą į gydytoją kardiologą kreipėsi pavėluotai, būdamas 13 m. amžiaus, jau esant širdies nepakan-kamumo simptomams, kurie nebuvo gydyti.

Dilatacinė kardiomiopatija yra tipinė klinikinė DRD kardiomiopatijos išraiška [2]. Širdies raumenyje nėra kameninių, palydovinių, ląstelių, kurios pakeistų pažeistus kardiomiocitus. Jie žūsta ir yra pakeičiami fibroziniu audiniu anksčiau, nei tai nutinka griaucią skersaruožio raumens ląstelėse [3]. Svarbu, kad fibrozinio audinio formavimuisi daug įtakos turi angiotenzinas ir aldosteronas, todėl šių hormonų koncentracijos valdymas yra reikšmingas gydant ligą [18]. Ląstelių, kurios yra pažeistos distrofino trūkumo, nuo susitraukimo priklausomi jonų kanalai taisyklingai neatsidaro per skilvelių prisipildymą, todėl į ląstelę papildomai patenka kalcio jonų. Širdžiai reguliarai susitraukiant, ląstelių citoplazmoje atsiranda mikroitrūkimų. Pro juos į ląstelę plūsta dar daugiau kalcio jonų, didėja jų koncentracija sarkoplazmoje, dėl ko aktyvinamos specifinės proteazės – kalpainai, ardantys tropininą I ir kitus sarkoplazmos baltymus, nuo kurių priklauso taisyklingas kardiomiocito susitraukimas. Kalpainai taip pat ardo ir plazminės membranos baltymus, sukeldami dar daugiau ištrūkimų. Toks ydingas ratas sukelia pastovų kalcio perviršių ląstelėje ir lemia kardiomiocito žūtį [3]. Normoje nedidelis ekstraląstelinio kalcio kiekis patenka į kardiomiocito vidų ir skatina intraląstelinio kalcio išskyrimą iš sarkoplazminio tinklo į sarkoplazmą, tai lemia širdies susitraukimus. Kaip jau minėta, dėl membranos ištrūkimų daugiau kalcio patenka į ląstelės vidų, provokuojama perteklinė viduląstelinio kalcio sekrecija, kas sukelia širdies aritmijas [19].

## Diagnostika

Kardiomiopatių, sergant Diušeno raumenų distrofija, būdinga kairiojo skilvelio dilatacija, progresuojantis kairiojo skilvelio funkcijos nepakankamumas, specifiniai EKG radiniai, aritmijos. Tipinė mūsų aprašomo paciento patologinė EKG su išreikštais miokardo išemijos, hipoksijos, KS hipertrofijos požymiais, koreliuoja su 2010–2014 m. stu-

dijų duomenimis [3, 6]. Būdingiausi DRD progresuojančios kardiomiopatijos EKG pokyčiai: gili Q banga apatinė-se-šoninėse derivacijose (I, aVL, V5–V6 arba II, III, aVF, V5–V6), aukštas R dantelis ( $> 4$  mm) V1 derivacijoje, R/S santykis didesnis už 1 V1, V2 derivacijose, sinusinė tachikardija, dekstrogrāma, pilna dešiniosios Hiso pluošto kojytės blokada, dešiniojo skilvelio hipertrofija, trumpas PQ intervalas būdingas 50 % pacientų [3, 6], invertuotas, rantytas T dantelis, ST segmento depresija derivacijose, at-spindinčiose apatinę ir šoninę sienelę [7, 20].

Miokardo fibrozė ir dilatacija, sergant DRD, dažniausiai prasideda kairiojo skilvelio sienelėje už mitralinio vožtuvo užpakalinės burės [5, 21]. Pažeidimas plinta širdies viršūnės, tarpskilvelinės pertvaros link, apimdamas visą kairįjį skilvelį ir dešiniojo skilvelio tarpskilvelinę dalį. Daugelis studijų, atliekant ir vertinant širdies echoskopinius parametrus sergantiems DRD, įrodo ryškų, greitai progresuojantį kairiojo skilvelio didėjimą, sistolinės funkcijos blogejimą, užpakalinės, šoninės sienelės struktūros, jūdesio, pokyčius, mitralinio vožtuvo nesandarumą, dias-tolinės funkcijos sutrikimą dar iki atsirandant sistolinės funkcijos nepakankamumui [3, 22, 23]. Visi minėti pokyčiai buvo stebėti ir mūsų paciento širdies echoskopijos tyrime. Svarbu žinoti, kad pažengusios DRD kardiomiopatijos atveju pažeidžiamos ir dešiniosios širdies ertmės, net 21–37 % pacientų būna dešiniojo skilvelio hipertrofija, vystosi plautinė hipertenzija [24].

Atliekant 24 valandų EKG (Holterio monitoravimo) tyrimą, randama sinusinė tachikardija ramybėje, sutrikęs širdies cirkadinis ritmas, kurį lemia simpatinės nervų sistemos padidintas aktyvumas [25].

Shah ir Jefferies 2010 m. studijos, kurioje dalyvavo 150 DRD sergančiųjų, duomenimis, EKG pokyčiai nustatyti dar iki išsvystant KS funkcijos sutrikimui, o skilvelinės tachikardijos radimas 24 valandų EKG buvo tiesiogiai susijęs su bloga ligos išeitimis [26].

**Vaizdinimo tyrimai** yra plačiai naudojami Diušeno miopatių patikslinti ir ligos sunkumui įvertinti. Krūtinės rentgeno tyrimas parodo kardiomegaliją, skystį vienoje ir abipus pleuros ertmēse, infiltraciją plaučiuose. Naujos kartos diagnostiniai kardiovaskulinės sistemos tyrimai: krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT), širdies magnetinis branduolių rezonansinis tyrimas (MRT), magnetinio rezonanso angiografija, atliekant širdies ertmų funkinių rodiklių, morfometrijos skaičiavimus, taikant velyvojo kontrastavimo gadoliniu metodiką, vis plačiau naudojami praktikoje. Šie tyrimai leidžia nustatyti kardiomocitų fibrozės laipsnį, užpakalinės epikardo dalies išplėnėjimą, diskinezės ir akinezės sritis. Ivairios studijos, atliekant širdies MRT, taikant velyvo gadolinio kaupimo metodiką, įrodė būdingą, ankstyvą kontrasto kaupimą specifinėse širdies vietose – pamatinėje, apatinėje-šoninėje kairiojo skilvelio laisvojoje sienelėje, subepikardinėje zonoje. Labiau pažengusiai kardiomiopatių būdingas kaupimas dar ir priekinėje-šoninėje srityje [14]. Idomu tai, kad širdies MRT tyrimas leidžia diagnozuoti subklininkinį širdies pažeidimą ne tik sergantiesiems DRD kardiomiopatijs, bet ir motinoms, geno nešiotojoms [27]. Mūsų aprašo-

mam pacientui šie vaizdiniai tyrimai nebuvo atlikti dėl kritinės ligonio būklės.

**Biomarkerių tyrimai.** DMD diagnozė įtariama, esant jau minėtiems klinikiniams požymiams ir padidėjusiems pagrindiniams biocheminiams žymenims. Nustatomas ryškus kreatinkinazės (KK) ir transaminazių (alanininės, asparagininės), kurias gamina širdies, raumenų ir kepenų ląstelės, koncentracijos padidėjimas kraujų serume [18].

Biocheminių širdies pažeidimo žymenų tyrimai pastaraisiais metais yra vieni svarbiausių DMD kardiomiopatijs diagnostikai. Širdis – neuroendokrininis organas. BNP ir ANP yra natriuretinų peptidų šeimos nariai, apsaugantys širdies raumenį nuo padidėjusio mechaninio krūvio ir elektrolitų disbalanso. BNP sintezuojamas ir išskiriamas į kraują kaip atsakas į tūrio perteklių arba būsenas, sąlygojančias skilvelių išsitempimą, kad būtų kontroluojama skysčių ir elektrolitų homeostazė, vykstant sąveikai su renino-angiotenzino-aldosterono sistema (RAAS) [28]. BNP yra RAAS antagonist. BNP kiekis plazmoje suteikia kliniškai naudingos informacijos apie KS disfunkcijos ir širdies nepakankamumo (ŠN) diagnostiką bei gydymą ir papildo kitų diagnostinių procedūrų duomenis. BNP kiekį galima naudoti įvertinant ŠN sunkumą, nes yra įrodyta koreliacija su NYHA klasifikacija. Natriuretinų peptidų grupėje prognostiškai vertingiausiu laikomas pro-BNP skilio produkotas pro-BNP-NT rodiklis [29].

Daugelio autorių duomenimis, BNP tyrimas yra nau dingas, esant pažengusiai kardiomiopatių su ryškiai su mažėjusia išmetimo frakcija ( $< 15\%$ ), tačiau mažiau vertingas rodiklis ankstyvai skilvelio disfunkcijai nustatyti [30, 31]. Mūsų aprašomo paciento atveju ryškus BNP koncentracijos padidėjimas patvirtino sunkų ŠN laipsnį ir boga prognozę.

Kitas prognostiškai svarbus biomarkeris – kreatinkinazė (KK). Padidėjęs skersaruožių raumenų ir kardiomiocito ląstelės membranos pralaidumas ir baltymų irimas lemia vidulastelinį miofibrilinių baltymų, t. y. kreatinkinazės (KK), išėjimą iš ląstelės. Ligos pradžioje, esant dauginiam raumenų pažeidimui, KK koncentracija kraujų serume 200–300 kartų viršija normą, tuo tarpu progresuojant ligai ar ligos išeicių stadijoje fermento kiekis sumažėja dėl raumenų masės nykimo ir raumenų audinio peraugimo riebaliniu ar fibroziniu audiniu [32]. Daugiausia kreatinkinazės randama skersaruožiuose griauciuose ir širdies raumenyse bei smegenyse. Kiekviename organe randamas skirtinges KK izofermentų santykis, todėl, radus bendros KK koncentracijos padidėjimą, papildomą informaciją suteikia skirtingu KK izofermentų frakcijų padidėjimas kraujų serume. Diušeno kardiomyodistrofijos atveju stipriai didėja bendros KK koncentracija serume KK-MM (griauciu raumenų izofermento) ir KK-MB (širdies izofermento) sąskaita. KK yra vertingas diagnostinis rodiklis, kai nėra žinoma paciento šeimos anamnezė. Be to, anksti nustaciūs padidėjusių KK koncentracijų, galima greičiau diagnozuoti ligą ir pradėti gydymą [33].

DMD kardiomiopatijos diagnostikoje svarbus yra širdies troponinų tyrimas. 2012 m. tyrimo, kuriamo dalyvavo penkiasdešimt 6–12 m. amžiaus DRD sergančių berniukų,

duomenimis, aukšta troponino T (cTnT) koncentracija serumė buvo rasta 29 iš 50 pacientų ir statistiškai reikšmingai koreliavo su KSIF, kai ji buvo < 55 %. Tyrimo išvadose pažymėta, kad cTnT širdies žymuo statistiškai reikšmingai susijęs ir su pro-BNP-NT koncentracija ir padeda įvertinti kardiomiopatijos laipsnį multidimensiškai bei apsispręsti dėl gydymo strategijos [29]. Širdies tropininas T padeda diagnozuoti miokardo pažeidimą labai ankstyvose stadijose, nepriklausomai nuo griaūčių raumenų degeneracijos laipsnio [34].

Pastaraisiais metais skelbiama studijų duomenys, įrodantys citokinų ir augimo faktorių, kaip specifinių žymenų reikšmę raumenų degeneracijos ir regeneracijos procesuose. Nustatyta, kad DRD pacientų kraujo serumė padidėja TNF- (tumoro nekrozės faktorius) ir FGF- (bazinis fibroblastų augimo faktorius) koncentracija, o VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius) koncentracija sumažėja, lyginant su kontroline grupe [35]. Naujausi tyrimai taip pat atskleidžia molekulinių biomarkerių svarbą, vertinant DRD ligos sunkumo laipsni: apoptozės markerių (Fas/FasL ir Bcl-2) ir jau minėtų regeneracijos žymenų (TNF-, FGF-, VEGF) koncentracijos monitoravimas kraujo serumė gali padėti įvertinti ligos progresavimą [32].

Studijos, lyginusios distrofinių procesų pakenktų ląstelių genų ekspresiją su sveikų, nemedikuotų ląstelių genų ekspresija, atskleidžia pakitusią ekspresiją 44 genuose iš 21 920. Iš jų 18 yra atsakingi už kalcio homeostazės palaimymą, kiti koduoja baltymus, lemiančius raumenų regeneracijos ir diferenciacijos procesus, ląstelės citoskeleto ir užląstelinii struktūrų formavimą. Nauji molekulinių genetikos tyrimai atskleidžia duomenis apie SPP1/LTBP4 (žmogaus osteopontino baltymo/latentinio transformuojančiojo augimo faktoriaus surišančiojo baltymo) genotipą ir ligos sunkumo, invalidizacijos bei atsako į gydymą steroidais ryšį [36]. Pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama mikro-RNR, kuri yra daug žadantis DRD ligos molekulinius biomarkeris. Mikro-RNR yra maži, nekoduojančios informacijos RNR fragmentai, kurie svarbūs reguliuojant genų ekspresiją. Yra žinoma sutrikusi DRD pacientų mikro-RNR reguliacija. Pastebėta padidėjusi raumenims specifinės mikro-RNR (miR-1, miR-133, miR-206) koncentracija DRD pacientų kraujo serumė, kas siejama su šiu fragmentų išėjimu iš pažeistų miocitų [37]. Netgi yra siūlymu miRNA serumo tyrimą naudoti vietoj kreatinkinazės koncentracijos nustatymo, kas leistų tiksliau vertinti ligos progresavimą ir sunkumą [38].

## Gydymas

Gydymo, kuris sustabdytu DRD progresavimą, nėra. Gydymo tikslas – simptominis ligos gydymas skirtingose ligos eigos stadijose, nuosekli gydytojų specialistų – neurologo, kardiologo, kinezioterapeuto, ortopedo, pulmonologo priežiūra. Gliukokortikoidai kol kas yra vieninteliai DRD gydinti vartojami vaistai, kurie sulėtina raumenų degeneraciją, sumažina skoliozės riziką ir gerina plaučių funkciją. Kalbant apie gydymą steroidais DRD kardiomiopatijos atveju, literatūros duomenys yra nevienareikšmiai.

Pavieniai eksperimentiniai tyrimai parodė, kad steroidai gali sukelti miokardo fibrozę ir pagreitinti kairiojo skilvelio dilataciją [39]. Vis tiks daugiau duomenų byloja apie gydymo steroidais naudą, apsaugant nuo širdies nepakankamumo progresavimo [6, 18]. Iprastai gliukokortikoidų terapija skiriama apie 5–6 gyvenimo metus. Tačiau reikia pažymėti, kad gydymo pradžia yra individuali, priklauso nuo paciento funkcinės būklės, amžiaus ir rizikos veiksnių [3, 18]. Šiuo metu Europoje placiai vartojamas prednizolonas ar jo derivatas deflazakortas, kurio dozė, gydymo trukmę parenka ligonį prižiūrintis gydytojas neurologas.

Nepaisant šalutinių hormonų terapijos reiškinį (imunosupresijos, antinksčių funkcijos slopinimo, nutukimo, vėluojančio lytinio brendimo, hipertenzijos, kaulų demineralizacijos, mioglobinurijos, elgesio sutrikimų), gydymo gliukokortikoidais nerekomenduojama nutraukti iki tol, kol nebuvo išbandyti visi alternatyvaus vartojimo režimo būdai [18].

Kardiomiopatija DRD pacientams gydoma angiotenziną konvertuojančio enzimo (ACE) inhibitoriai, -adrennerginių blokatoriai [3]. 2012 m. paskelbta nekontroliuota retrospektyvinė studija įrodė, kad echokardiografiniai DRD kardiomiopatijos parametrai (KS išmetimo frakcija, frakcijos laiko sutrumpėjimas, sferišumo indeksas), pagerėja praėjus trejiems metams nuo ACE inhibitorių paskyrimo be ar kartu su -blokatoriais [40]. Dažniausias -blokatorius, skiriamas monoterapija ar derinyje su ACE inhibitoriumi, yra karvedilolis. Net ir skiriant karvedilolių monoterapijoje, įrodytas teigiamas vaisto poveikis, sergančiųjų DRD išgyvenamumui, širdies susitraukimo dažnui ir aritmijų kontrolei [41]. 2005 m. atlanka dvigubai akla multicentrinė studija tyrė 9,5–13 m. amžiaus DRD sergančius pacientus, kurių KS funkcija buvo normali. Tiriamieji trejus metus vartojo ACE inhibitorių perindoprilį arba placebo. Po trejų metų visi tiriamieji dar dvejus metus vartojo perindoprilį. Nustatyta, kad vartojusių perindoprilį visus penkerius metus KS išmetimo frakcija buvo geresnė nei vartojusių jų tik dvejus metus [42]. Ši studija įrodė ne tik ACE inhibitorių, bet ir ankstyvo medikamentinio gydymo naudą. Dažniausiai vaikams skiriama ACE inhibitoriai yra: perindoprilis, enalaprilis, lizinoprilis. Sergantiems DRD kardiomiopatija taip pat skiriama angiotenzino receptorų blokatoriai (pvz., losartanas), aldosterono antagonistai (pvz., spironolaktonas), nes šiu hormonų hiperprodukcija lemia fibrozinio audinio formavimą širdies sieneleje [43]. Žinant, kad kalcio jonų padidintas patekimas į kardiomiocitų yra vienas svarbiausiai Diušeno kardiomiopatijos patogenezės mechanizmų, lemiančių širdies fibrozę, kalcio kanalų blokatoriai (diltiazemas, flunarizinas ir nifedipinas) galėtų būti panaudoti širdies funkcijai pagerinti. Tačiau kol kas jų teigiamas poveikis įrodytas tik eksperimentiniuose modeliuose su mdx pelémis ir šie vaistai, esant DRD kardiomiopatių, nėra skiriama [44, 45].

Diušeno kardiomiopatių gydymo taip pat naudojamas kofermento Q10 sintetinis analogas idebenonas. Tai preparatas, turintis stiprius antioksidacines savybes ir apsaugantis mitochondrijas nuo pažeidimo. Eksperimentais su mdx pelémis įrodytas teigiamas ilgalaikio gydymo idebenonu

poveikis širdies, plaučių ir raumenų funkcijai [46]. Remiantis šiais duomenimis, 2011 ir 2013 m. atliktos studijos įrodė teigiamą idebanono poveikį DRD pacientų KS sistolinei funkcijai ir kvėpavimo rodikliams: maksimaliam įkvėpimo spaudimui ir maksimaliam iškvėpimo greičiui [47, 48].

Pastaraisiais metais daugėja publikacijų apie teigiamą kamieninių ląstelių terapinę efektą, gydant dilatacinę KMP. Eksperimentuose su gyvūnais paaškėjo, kad į miokardą implantuojamos kamieninės ląstelės geba išgyventi, dalytis, diferencijuotis į kontraktiliškus kardiomiocitus ir indukuoti angiogenesę [49]. Nagaya su kolegomis atliko izoliuotų širdies ląstelių analizę ir išaiškino, kad 8,1 % kamieninių ląstelių ekspresavo PKH26 ir troponino T genus, vadinas, jos diferencijavosi į kardiomiocitus. Literatūroje aprašomuose eksperimentiniuose modeliuose ir tyrimuose su mdx pelėmis, gydant dilatacinę KMP, tarp jų ir Diušeno raumenų distrofiją, naudojamos kelių rūsių kamieninės ląstelės: griaucią mioblastai, kaulų čiulpų mononuklearai, mezenchiminių kamieninės ląstelės, embrioninės kamieninės ląstelės, indukuotos pluriplotentinės ląstelės, savosios širdies kamieninės ląstelės [50]. Literatūroje pateikiama pavieniai klinikiniai atvejai, kai stebėtas teigiamas kamieninių ląstelių transplantacijos efektas DRD sergantiems berniukams, vertinant poveikį griaucią raumenų funkcinei būklei, distrofiną turinčių skaidulų atsiradimą ir ryškų serumo kreatinkinazės koncentracijos sumažėjimą [51, 52]. Kalbant apie kamieninių ląstelių panaudojimą Diušeno kardiomiopatijos atveju, yra įrodymų, gautų atliekant eksperimentus su mdx pelėmis, kad gydymas aortos mezangioblastais ir nestino turinčiomis širdies kamieninėmis ląstelėmis gali atitolinti ar apsaugoti nuo KMP išsvystymo DRD atveju. Tačiau yra būtina ankstyva kamieninių ląstelių terapijos pradžia, žinant, kad aortos mezangioblastai gali neturėti poveikio ar net pasunkinti kardiomiopatijos pozymius pelėms, esant pažengusiai širdies miopatių [53].

Net ir žinant greitą DRD kardiomiopatijos progresavimą, blogą ligos prognozę, literatūroje aprašomi pavieniai sėkminges širdies transplantacijos atvejai terminalinės stadijos DRD kardiomiopatijos ligoniams. Pooperacinė šių lagonių eiga, klinikinės išeitys buvo panašios kaip ir neišeminės kardiomiopatijos transplantuotiems ligoniams [54].

Žinant, kad DRD yra progresuojanti, letali liga, širdies transplantacija yra atliekama tik išimtiniais atvejais. Kai-rijojo skilvelio darbą lengvinantys prietaisai (HeartMateII) gali sumažinti ligos klinikinį pasireiškimą ir palengvinti širdies nepakankamumo simptomus. 2014 m. aprašyta pirmoji HeartMateII implantacija 29 m. amžiaus DRD pacientui. Po operacijos pagerėjo KS išmetimo frakcija, su-švelnėjo širdies nepakankamumo simptomai, pagerėjo paciento gyvenimo kokybė [55].

Kalbėdami apie ligos gydymą, turime paminėti ir naujausius genų terapijos pasiekimus. Genų terapijos tikslas yra atstatyti raumenų kontraktiliškumą, perduodant funkcionalių distrofino geno kopiją į miocitų skaidulias. Pagrindinis iššūkis yra jau minėtas distrofino cDNR dydis (427 kD), tačiau, remiantis Becker'io raumenų distrofijos modeliu, pavyko sukonstruoti mini ir mikro distrofinus, kurie gali būti sėkmingai patalpinti virusuose-vektoriuose

(retrovirusuose ir lentivirusuose) [32]. Vektorių terapijos bandymų su suaugusiomis ir jauniklėmis mdx pelėmis rezultatai yra daug žadantys: jaunuose gyvūnuose transgeno ekspresija padidėjo 65 %, o raumenys pradėjo susitraukti stipriau [56].

Klinikinis tyrimas atliktas ir su 6 DRD sergantais pacientais. Antro serotipo adeno asocijuoti virusai (AAV) su mini-distrofino transgenu, kuris sudaro 40 % koduojančios vienuolikos kilobazių distrofino geno sekos ir iš dalies atstatato raumenų kontraktiliškumą, buvo suleisti į vienos rankos dvigalvį žasto raumenį. Keturių pacientų biopsijos tirto po 42 dienų, o dvię - po 90 dienų ir lygintos su negydyto žasto raumens biopsijomis. Visuose biopsiniuose mėginiuose buvo rastos DNR vektoriaus kopijos, tačiau jos neaptiktos negydytame dvigalviale žasto raumenyje [57].

Nepaisant daugelio novatoriškų eksperimentinių modelių, tyrimų su gyvūnais, pavienių studijų su DRD sergantais pacientais, genų terapija, deja, kol kas išlieka moksliinių tyrimų objektas, o rezultatai yra nevienareikšmiai.

## IŠVADOS

1. Žinant, kad pastaraisiais metais pasiekta pažanga, gydant griaucią raumenų ir plaučių funkcijos sutrikimus, sergant Diušeno raumenų distrofija, progresuojanti dilatacinė kardiomiopatija tapo pagrindine lagonių mirties priežastimi.
2. Širdies pažeidimas prasideda daug anksčiau iki atsirandant klinikiniams simptomams, todėl savalaikė, anksstyva kardiomiopatijos diagnostika yra svarbi ligos prognozei vertinti ir gydymo efektyvumui užtikrinti.
3. Diušeno kardiomiopatijos diagnostikoje taikomi šiuolaikiniai molekuliniai-genetiniai, biocheminiai, instrumentiniai tyrimai.
4. Diušeno kardiomiopatių taikomas gydymas steroidais, angiotenziną konvertuojančio enzimo (ACE) inhibitoriais, -adrenerginių blokatoriais, aldosterono antagonistais, angiotenzino receptorių blokatoriais, idebanonu.
5. Eksperimentiniai genetiniai modeliai, genų inžinerijos metodai, kamieninių ląstelių transplantacija yra daug žadantys Diušeno kardiomiopatijos diagnostikos ir gydymo metodai, tačiau kol kas jų rezultatai yra nevienareikšmiai ir išlieka moksliinių tyrimų objektas.

## Literatūra

1. Gulati S, Saxena A, Kumar V, Kalra V. Duchenne muscular dystrophy: prevalence and patterns of cardiac involvement. Indian Journal of Pediatrics 2005; 72(5): 389–93.
2. Lai Y, Duan D. Progress in gene therapy of dystrophic heart disease. Gene Ther 2012; 19(6): 678–85.
3. Ameen V, Lesley GR. Experimental models of Duchenne muscular dystrophy: relationship with cardiovascular disease. The Open Cardiovascular Medicine Journal 2010; 4: 265–77.

4. Van Bockel EA, Lind JS, Zijlstra JG, et al. Cardiac assessment of patients with late stage Duchenne muscular dystrophy. *Neth Heart J* 2009; 17: 232–7.
5. Finsterer J, Stollberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology* 2003; 99: 1–19.
6. Yilmaz A, Sechtem U. Cardiac involvement in muscular dystrophy: advances in diagnosis and therapy. *Heart* 2012; 98: 420–9.
7. Kaspar RW, Allen HD, Montanaro F. Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21(5): 241–9.
8. Liew WKM, Kang PB. Recent developments in the treatment of Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6(3): 147–60.
9. Seto JT, Bengtsson NE, Chamberlain JS. Therapy of genetic disorders: novel therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Pediatr Rep* 2014; 2: 102–12.
10. Tayeb MT. Deletion mutations in Duchenne muscular dystrophy (DMD) in Western Saudi children. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2010; 17: 237–40.
11. Garcia S, de Haro T, Zafra-Ceres M, Poyatos A, Gomez-Capilla JA, Gomez-Llorente C. Identification of *de novo* mutations of Duchenne/Becker muscular dystrophies in Southern Spain. *International Journal of Medical Sciences* 2014; 11(10): 988–93.
12. Thomas SS, Buckon CE, Nicorici A, Bagley A, McDonald CM, Sussman MD. Classification of the Gait patterns of boys with Duchenne muscular dystrophy and their relationship to function. *J Child Neurol* 2010; 25(9): 1103–09.
13. Forst J, Forst R. Surgical treatment of Duchenne muscular dystrophy patients in Germany: the present situation. *Acta Myol* 2012; 31(1): 21–2.
14. Puchalski DM, Williams RV, Askovich B, Sower CT, Hor KH, Su, JT, Pack N, Dibella E. Late gadolinium enhancement: precursor to cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *Int J Cardiovasc Imaging* 2009; 25(1): 57–63.
15. Nigro G, et al. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; 26(3): 271–7.
16. Ramachandran J, Schneider JS, Crassous PA, Zheng R, et al. Nitric oxide signaling pathway in Duchenne muscular dystrophy mice: up-regulation of L-arginine transporters. *Biochem J* 2013; 449(1): 133–42.
17. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 1–30.
18. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PER, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93.
19. Fanchaouy M, Polakova E, Jung C, Ogorodnik J, Shirokova N, Niggli E. Pathways of abnormal stress-induced Ca<sup>2+</sup> influx into dystrophic mdx cardiomyocytes. *Cell Calcium* 2009; 46: 114–21.
20. Maruyama T, Fujino T, Fukuoka Y, Tsukamoto K, Mawatari S. Notched T wave as evidence of autonomic nervous lability in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Jpn Heart J* 1995; 36(6): 741–50.
21. Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Echocardiography* 2007; 24: 598–608.
22. Anderson B. *Echocardiography: The normal examination and echocardiographic measurements*. Manly, Queensland, Australia: MGA Graphics, 2007.
23. Tsuburaya RS, Uchizumi H, Ueda M, Demura Y, Mukaida S, Sudou S, Irahara K, Sakai N, Shiraishi K. Utility of real-time three-dimensional echocardiography for Duchenne muscular dystrophy with echocardiographic limitations. *Neuromuscular Disorders* 2014; 24(5): 402–8.
24. Melacini P, Vianello A, Villanova C, Fanin M, Miorin M, Angelini C, Volta SD. Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 1996; 6(5): 367–76.
25. Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 66–72.
26. Shah AM, Jefferies JL, Rossano JW, Decker JA, Cannon BC, Kim JJ. Electrocardiographic abnormalities and arrhythmias are strongly associated with the development of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Heart Rhythm* 2010; 7(10): 1484–8.
27. Mavrogeni S, Bratis K, Papavasiliou A, Skouteli E, Karanasios E, Georgakopoulos D, Kolovou G, Papadopoulos G. CMR detects subclinical cardiomyopathy in mother-carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(4): 526–8.
28. Zadelksis G. Pagrindinių laboratorinių tyrimų žinios. Antroji pataisita ir papildyta laida. Vaistų žinios, 2011; 53–4.
29. Ergul Y, Ekici B, Nisli K, Tatli B, Binboga F, Acar G, Ozmen M, Omeroglu RE. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health* 2012; 48(7): 610–6.
30. Van Westrum SS, Dekker L, de Haan R, Endert E, Ginjaar I, de Visser M, van der Kooi A. Brain natriuretic peptide is not predictive of dilated cardiomyopathy in Becker and Duchenne muscular dystrophy patients and carriers. *BMC Neurology* 2013; 13: 88.
31. Mohyuddin T, Jacobs IB, Bahler RC. B-type natriuretic peptide and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 2007; 119(3): 389–91.
32. Govoni A, Magri F, Brajkovic S, Zanetta C, Faravelli I, Corti S, Bresolin N, Comi GP. Ongoing therapeutic trials and outcome measures for Duchenne muscular dystrophy. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2013; 70: 4585–602.
33. Van Ruiten HJ, Straub V, Bushby K, Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. *Arch Dis Child* 2014; 99(12): 1074–87.
34. De Pooter J, Vandeweghe J, Vonck A, Loth P, Geraedts J. Elevated troponin T levels in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy with normal coronary angiogram: a case report and review of the literature. *Acta Cardiol* 2012; 67(2): 253–6.
35. Abdel-Salam E, Abdel-Meguid I, Korraa SS. Markers of degeneration and regeneration in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol* 2009; 28(3): 94–100.
36. Flanigan KM, Ceco E, Lamar KM, Kaminoh Y, Dunn DM, Mendell JR, King WM, Pestronk A, Florence JM, Mathews KD, Finkel RS, Swoboda KJ, Gappmaier E,

- Howard MT, Day JW, McDonald C, McNally EM, Weiss RB. *LTBP4* genotype predicts age of ambulatory loss in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013; 73(4): 481–8.
37. Wang L, Zhou L, Jiang P, Lu L, Chen X, Lan H, Guttridge DC, Sun H, Wang H. Loss of miR-29 in myoblasts contributes to dystrophic muscle pathogenesis. *Mol Ther* 2012; 20(6): 1222–33.
38. Cacchiarelli D, Legnini I, Martone J, Cazzella V, D’Amico A, Bertini E, Bozzoni I. miRNAs as serum biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *EMBO Mol Med* 2011; 3(5): 258–65.
39. Bauer R, Straub V, Blain A, Bushby K, MacGowan GA. Contrasting effects of steroids and angiotensin-converting enzyme inhibitors in a mouse model of dystrophin-deficient cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(5): 463–71.
40. Viollet L, Thrush PT, Flanigan KM, Mendell JR, Allen HD. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or beta blockers on the cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2012; 110(1): 98–102.
41. Matsumura T, Tamura T, Kuru S, Kikuchi Y, Kawai M. Carvedilol can prevent cardiac events in Duchenne muscular dystrophy. *Intern Med* 2010; 49(14): 1357–63.
42. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005; 112: 2799–804.
43. Allen HD, Flanigan KM, Thrush PT, Dvorchik I, Yin H, Canter C, et al. A randomized, double-blind trial of lisinopril and losartan for the treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *PLoS Curr* 2013; 12(5).
44. Altamirano F, Valladares D, Henriquez-Olguin C, Casas M, Lopez JR, Allen PD, Jaimovich E. Nifedipine treatment reduces resting calcium concentration, oxidative and apoptotic gene expression, and improves muscle function in dystrophic mdx mice. *PLoS One* 2013; 8(12).
45. Matsumura CY, Pertille A, Albuguerue TC, Santo NH, Margues MJ. Diltiazem and verapamil protect dystrophic-deficient muscle fibers of MDX mice from degeneration: a potential role in calcium buffering and sarcolemmal stability. *Muscle Nerve* 2009; 39(2): 167–76.
46. Buyse GM, Van der Mieren G, Erb M, D’hooge J, Herijgers P, et al. Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mouse: cardiac protection and improved exercise performance. *Eur Heart J* 2009; 30(1): 116–24.
47. Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M, Thijs D, de Groot IJ, Schara U, Ceulemans B, Meier T, Mertens L. Idebenone as a novel, therapeutic approach for DMD: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscul Disord* 2011; 21(6): 396–405.
48. Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M, Meier T. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48(9): 912–20.
49. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, et al. Exercise capacity and quality of life after intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction: results from the Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction (ASTAMI) randomized controlled trial. *Am Heart J* 2007; 154(4): 710.e1–710.e8.
50. Grabusova A. Stem cell transplantation for the treatment of dilated cardiomyopathy in infants. *Pediatrija* 2014; 66–67(2–3): 37–43.
51. Motohashi N, Asakura A. Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal. *Front Cell Dev Biol* 2014; 2: 1.
52. Sharma A, Sane H, Paranjape A, Bhagawanani K, Gokulchandran N, Badhe P. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in Duchenne muscular dystrophy – a case report. *Am J Case Rep* 2014; 15: 128–34.
53. Chun JL, O’Brien R, Song MH, Wondrasch BF, Berry SE. Injection of vessel-derived stem cells prevents dilated cardiomyopathy and promotes angiogenesis and endogenous cardiac stem cell proliferation in mdx/utrn-/- but not aged mdx mouse models for Duchenne muscular dystrophy. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2(1): 68–80.
54. Rees W, Schüler S, Hummel M, Hetzer R. Heart transplantation in patients with muscular dystrophy associated with end-stage cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12(5): 804–7.
55. Ryan TD, Jefferies JL, Sawnani H, Wong BL, Gardner A, Del Corral M, Lorts A, Morales DL. Implantation of the HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices in patients with Duchenne muscular dystrophy: lessons learned from the first applications. *ASAIO J* 2014; 60(2): 246–8.
56. Kobinger GP, Louboutin JP, Barton ER, Sweeney HL, Wilson JM. Correction of the dystrophic phenotype by in vivo targeting of muscle progenitor cells. *Hum Gene Ther* 2003; 14(15): 1441–9.
57. Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac, Sahenk Z, Shilling C, Lewis S, et al. Dystrophin immunity in Duchenne’s muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1429–37.

## G. Jakutis, E. Jakutienė, J. Grikiniene

### CARDIOMYOPATHY IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY – DIAGNOSTIC AND TREATMENT ASPECTS. CASE REPORT

#### Summary

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common, lethal, X-linked recessive disorder that affects 1 in 3600–6000 live newborn males. The disorder is caused by mutations in the dystrophin gene, leading to a complete loss or a very reduced and deficient synthesis of the dystrophin protein. Deficiency of the dystrophin disrupts the cytoskeleton-extracellular matrix connection and destabilizes the sarcolemma. Dilated cardiomyopathy is a typical form of cardiac lesion for DMD patients. The progression of cardiomyopathy is not directly coherent with skeletal muscle lesion and dysfunction. Clinical cardiac insufficiency symptoms for DMD patients are rarely recognized due to the lack of clinical features. Many authors emphasize that cardiac involvement for DMD patients starts much earlier before the clinical symptoms arise, and the diagnosis with already notable clinical features is considered to be late. Because of advances in skeletal and respiratory muscle care, progressive cardiomyopathy is now the leading cause of DMD patients’ death. In this article, we outline the current therapeutic and diagnostic approaches, and past and ongoing clinical trials. By introducing a case report, we highlight the necessity of early diagnosis and treatment of Duchenne cardiomyopathy.

**Keywords:** Duchenne muscular dystrophy, dilated cardiomyopathy, heart failure, dystrophin, natriuretic peptides, creatine kinase, Duchenne muscular dystrophy treatment.

Gauta:  
2015 02 09

Priimta spaudai:  
2015 03 17