

26. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi

30 Nisan - 04 Mayıs 2025
Sueno Hotels Deluxe Belek / Antalya



Distrofinopatilerde Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi Strain Ekokardiyografi ve Kardiyak MR Bulgularının Karşılaştırılması

Mustafa Mertkan Bilen¹, **Nur Çalışkan**², Ece Önel², Aycan Ünalp², Pakize Karaoğlu², Timur Meşe¹, Gülçin Akıncı²



¹SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi BD

²SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD



Giriş

- **Distrofinopatiler**
 - **Duchenne Musküler Distrofi (DMD)** ve **Becker Musküler Distrofi (BMD)**, X'e bağlı resesif kalıtılan hastalıklar
 - *DMD* genini etkileyen spesifik mutasyonlar
 - Distrofinin tamamen yokluğu (DMD fenotipi) veya kısmi eksikliği (BMD fenotipi)
- Kardiyomiyopati, kalp kasının yapısal hasarı ve ventrikül fonksiyonunun bozulması ile karakterize olup bu hastalarda sık
 - Kalp yetersizliği, malign aritmiler veya ani kardiyak ölüm

Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

- **Elektrokardiyografi**
- **Transtorasik Ekokardiyografi**
- **Strain Ekokardiyografi**
 - Miyokardın deformasyonunu, özellikle kasın uzama ve kısalma hızını izleyerek ölçen bir yöntem özellikle Global Longitudinal Strain (GLS) değerleri üzerinden subklinik kardiyak disfonksiyon erken dönemde tespit edilebilmekte
 - Sol ventrikül hacimlerinin ve sistolik fonksiyonun Transtorasik Ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ve erken sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun (LVSD) tanısı için Speckle Tracking tekniği kullanılarak miyokardiyal strain ölçümü
- **Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**
 - Miyokardiyal fibrozisin saptanması, ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonunun (EF) değerlendirilmesinde **altın standart**

Amaç

- Distrofinopatili hastalarda **Global Longitudinal Strain** ve **Ekokardiyografi** ile ölçülen **sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)** değerleri, **Kardiyak MR** bulguları ile karşılaştırılmıştır
- Ayrıca, kardiyak fonksiyon parametrelerinin nörolojik durumla ilişkisi değerlendirilmiştir
- Bu çalışmada amacımız DMD ve BMD tanılı hastalarda, LVSD tespitinde miyokardiyal strain analizinin Kardiyak MR ile olan ilişkisini ve hastalık evresiyle Strain ve MR ilişkisinin araştırılmasıdır

Yöntem

- SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk EAH'de izlenen yaşları 3-17 arasında 27 distrofinopati hastası
- Dahil edilme kriterleri, DMD veya BMD ile uyumlu klinik seyirle doğrulanmış hastalık tanısını ve aşağıdaki kriterlerden en az birini içermekteydi:

1. DMD geninde MLPA analizi veya Sanger dizilemesi ile saptanmış patojenik varyant ya da
2. Kas biyopsisi (immünohistokimya) ile belirlenmiş distrofin eksikliği.

Tüm hastalar için ;

- Transtorasik Ekokardiyografi ile sol ventrikül duvar kalınlıkları
- EF
- Fraksiyone kısalma (FK)
- GLS ölçümü
 - Aynı pediatrik kardiyolog tarafından tek cihazla uygulanmıştır.

Yöntem

Global Longitudinal Strain

- %18 ve üzeri  normal
- %16-18  gri zon
- %16 altında olanlar  patolojik

Sistolik Disfonksiyon

- Transtorasik Ekokardiyografi **LV EF ölçümü <% 55, FK < % 28** ölçülen hastalar

Distrofinopatilerde Kardiyak Disfonksiyonun Evrelenmesi

DMD ile ilişkili kardiyomiyopati, Fayssol ve ark. tarafından 2017 yılında klinik,

Ekokardiyografi ve **Kardiyak MR** bulgularına dayalı sınıflama,

- **Evre 1:** Asemptomatik, EF > %55 ve MR' da geç gadolinyum tutulumu yok
- **Evre 2:** Taşikardi, EF %45–55
- **Evre 3:** Periferik ekstremitte ödemi, EF %35–45
- **Evre 4:** Semptomatik durum, EF <%35 ve MR'da yaygın geç gadolinyum tutulumu

Pediatric DMD Evreleme Sistemi

- **Evre 1 (Ambulator Faz)) (<7 yaş):** Bağımsız yürüyebilen hasta grubu
- **Evre 2 (Erken Ambülasyon Kaybı) (7-10 yaş):** Yürüyemiyor ancak kollarını kullanabiliyor
- **Evre 3 (Geç Ambülasyon Kaybı) (10-14 yaş):** Yürüyüş ve kolların fonksiyonel kullanımında belirgin kayıp, genellikle ventilasyona ihtiyaç duyan hastalar
- **Evre 4 (Non-Ambulator Faz) (>14 yaş):** Tüm motor fonksiyonların kaybı, ventilatöre bağımlı hasta grubu.

Hastaların *DMD* geninde tanımlanan izoformlara göre gruplanması (Dp427, Dp260, Dp140, Dp116 ve Dp71)

Bulgular

Demografik Ve Klinik Özellikler

Özellik	Değer
Toplam Hasta Sayısı	27
Hasta Sayısı (DMD)	22
Hasta Sayısı (BMD)	5
Yaş Ortalaması (DMD)	9,2
Yaş Ortalaması (BMD)	11,2
Steroid Kullanımı	21 hasta (%77,8) kullanıyor
ACE inhibitörü Kullanımı	10 hasta (%37) kullanıyor
Beta Bloker Kullanımı	6 hasta (%22) kullanıyor
Yürüeyebilen Hasta Sayısı	18 hasta (%66)

Tablo 1: Demografik ve Klinik Veriler

Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi Bulguları

Elektrokardiyografi (EKG)

Tüm hastaların EKG verileri incelendiğinde, aritmi, iletim bloğu veya diğer anlamlı elektrokardiyografik patoloji saptanmamıştır.

Transtorasyk Ekokardiyografi

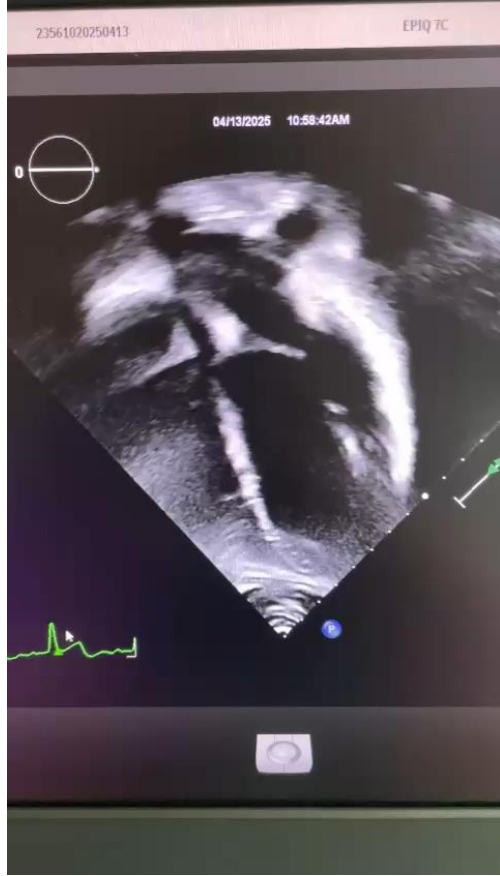
Toplam 27 (%100) hasta

Distrofinopatili hastalarda EF $65.8 \pm 6,5$

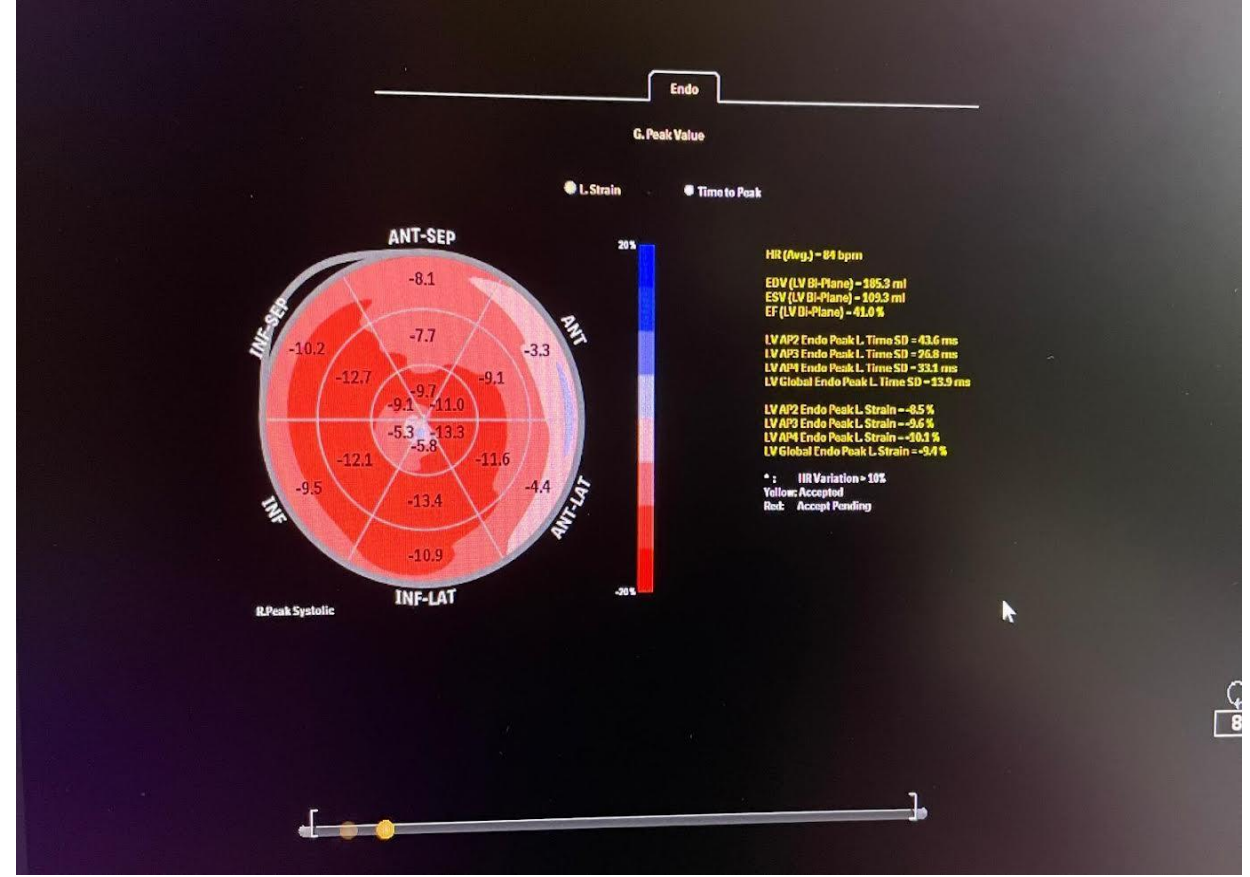
2 (%6) hastada EF değeri $\leq$ %55

Ortalama FK %37

FK değeri $\leq$ %28 olan hasta yok



Strain ölçümü yapılan Ekokardiyografi görüntüsü



Şekil 1: Polar haritada sol ventrikülün segmental strain dağılımı

Transtorask Ekokardiyografi Bulguları

Ekokardiyografi Parametresi	Ortalama Değer	Birim
Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)	65.80	%
Global Longitudinal Strain (GLS)	11.44	%
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (LVED)	3.58	cm
Fraksiyonel Kısılma (FS)	37	%
Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı (LVES)	2.16	cm
İnterventriküler Septum Kalınlığı (IVSd)	0.66	cm

- EKkokardiyografi bulguları;
 - 2 hastada **sistolik disfonksiyon**,
 - 2 hastada **mitral yetersizlik**,
 - 1 hastada **septum hipertrofisi**

Tablo 2: Ekokardiyografi Verileri

Strain Ekokardiyografi ve Kardiyak MR Bulguları

Strain Bulguları

- Ortalama strain değeri $\%11,4 \pm 3,1$
- Strain değeri $\%16$ 'nın altında olan 26 hasta ($\%96,3$)

Kardiyak MR Bulguları

- Distrofinopati: 20 olgu ($\%74$)
- Grup I: $EF > \%55$ olan hastalar: normal miyokardiyal kontraktilite
- Grup II : $EF \leq \%55$ olan hastalar: anormal

Tablo3: Kardiyak MR Yapılan Hastalarda EF Dağılımı

Grup	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)	Ortalama EF (%)
Grup I	13	65	-
Grup II	7	35	50.7

Kardiyak MR bulguları;

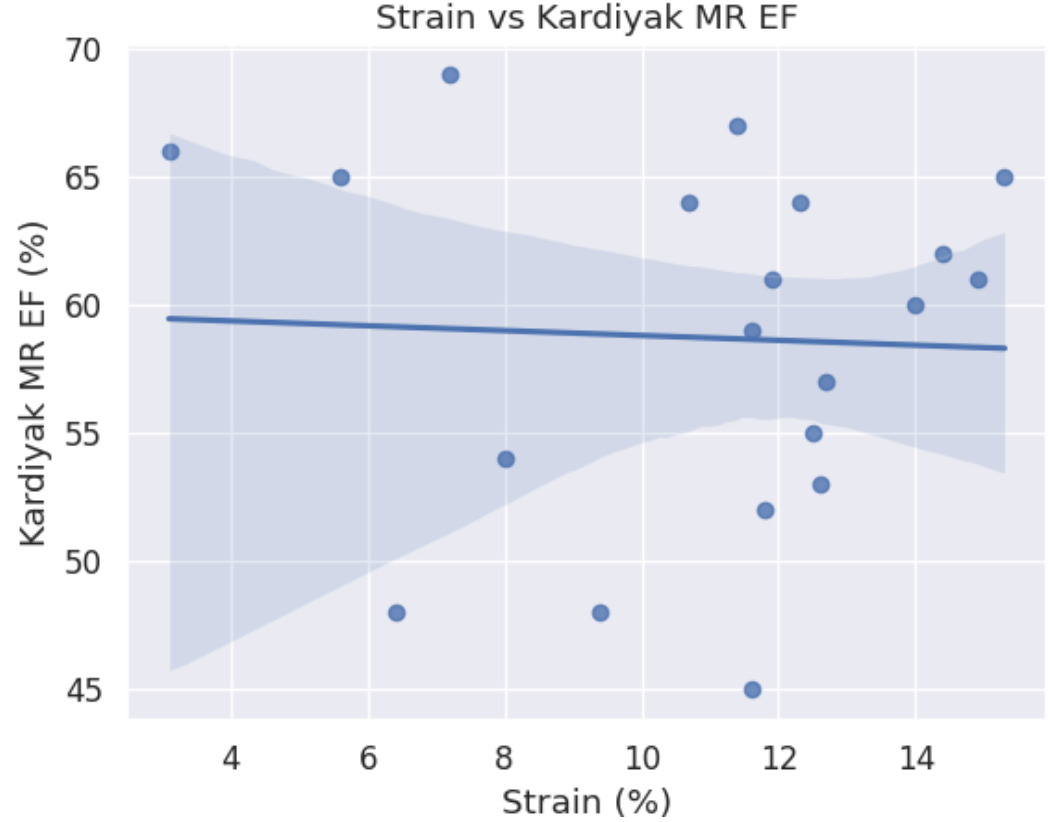
- 1 hastada **global hipokinezi**
- 2 hastada **anteroseptal tutulum**
- 3 hastada **miyokardiyal fibrozis**

Strain Ekokardiyografi / Kardiyak MR

Mr Grupları	N	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği	p
Normal	14	12.21	3.27	1.64	0.11
Patolojik	6	10.19	2.67		

Tablo 4: Strain ile MR Sonuçları Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

MR gruplarına göre Strain ölçüm sonuçları arasındaki fark bağımsız örneklem t testi ile incelenmiş olup gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$).



Ekokardiyografi / Kardiyak MR

	MR EF	
Eko EF	Pearson Korelasyon	0.22
	p değeri	0.29

Tablo 5: Ekokardiyografi EF ile Kardiyak MR EF Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir ($p>0.05$).

Ekokardiyografi Sonucu	Mr Sonucu				
	Normal	Hipokinezi	Fibrozis	İvs Hipertrofisi	Yok
Normal	14 (63.6%)	5 (22.7%)	2 (9.1%)	-	1 (4.5%)
Mitral Yetersizlik	1 (50.0%)	-	-	-	1 (50.0%)
Sistolik Disfonksiyon	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	-	-
Septum Hipertrofisi	-	-	-	1 (100.0%)	-
$\chi^2=13.42$; $p=0.34>0.05$					

Tablo 6: Ekokardiyografi Sonucu ile MR Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

Ekokardiyografi sonucu normal çıkan hastaların 14'ünün (63.6%) Mr sonucunun da aynı olduğu, eko sonucunun normal olarak çıktığı hastaların 5'inin (22.7%) Mr sonucunun hipokinezi çıktığı görülmüştür.

Ekokardiyografi / Kardiyak Strain

EKO Grupları	N	Strain Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği	p
Normal	22	11.62	3.08	0.71	0.48
Patolojik	5	10.52	3.39		

Tablo 7: Strain ve Ekokardiyografi Sonuçları Arasındaki Farklılığın İncelenmesi

Transtorask Ekokardiyografi sonucu patolojik olan hastaların Strain Ekokardiyografi değerleri daha düşük çıkmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

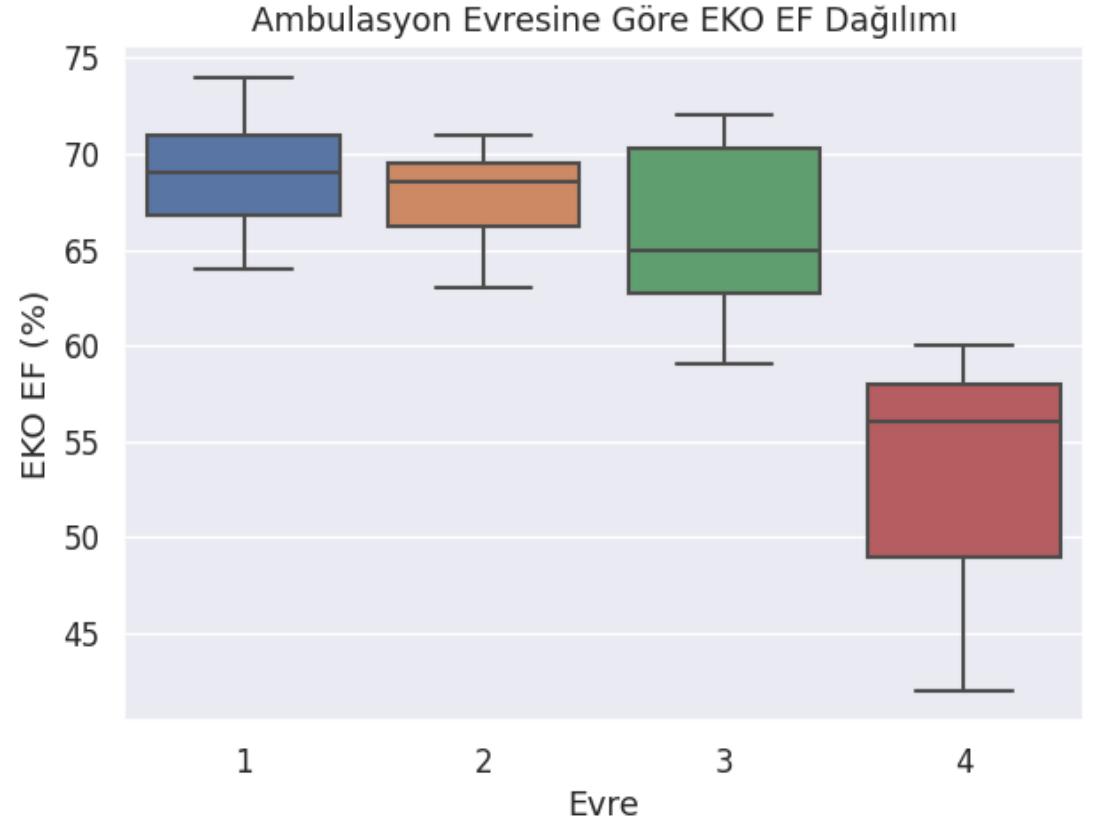
Evre İle Ekokardiyografi Sonuçları Arasındaki İlişki

Evre	Eko Sonuçları			
	Mitral Yetersizlik	Normal	Septum Hipertrofisi	Sistolik Disfonksiyon
Evre 1	2 (20.0%)	8 (80.0%)	-	-
Evre 2	-	8 (1000.0%)	-	-
Evre 3	-	5 (83.3%)	1 (16.7%)	-
Evre 4	-	1 (33.3%)	-	2 (66.7%)
$\chi^2=24.10$; $p=0.004^{**}<0.01$				

Tablo 8 : Evre ile Ekokardiyografi Sonuçları Arasındaki Farkın İncelenmesi

**** ≤ 0.01 önem düzeyinde anlamlı**

, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3'teki hastaların sonuçlarının büyük oranda normal grupta yoğunlaştığı görülürken, Evre 4'te Sistolik Disfonksiyon'da olduğu gözlemlenmiştir.



- Hastalık evresi ile Ekokardiyografi EF değerleri düşmektedir.

Hastalık Evresi /Kardiyak MR ve Strain Sonuçları Arasındaki İlişki

Evre	N	Ortalama	Std. Sapma	Test İstatistiği	p
Evre 1	10	13.30	2.36		
Evre 2	8	11.23	1.98	3.57	0.03*
Evre 3	6	10.27	3.33		
Evre 4	3	7.97	4.33		

Tablo 9 : Evreye Göre Strain Sonuçlarının Değerlendirilmesi

* ≤ 0.05 önem düzeyinde anlamlı

Evre 1'den Evre 4'e doğru gidildikçe strain ölçüm sonuçlarında azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Evre	Mr Sonuçları	
	Normal	Patolojik
Evre 1	8 (80.0%)	2 (20.0%)
Evre 2	6 (87.5%)	1 (12.5%)
Evre 3	0	6 (100.0%)
Evre 4	2 (66.7%)	1 (33.3%)
$\chi^2=15.54$; $p=0.02^* < 0.05$		

Tablo 10 : Evre ile MR sonuçları arasındaki farkın incelenmesi Evre 1 ve Evre 2' deki hastaların MR sonuçlarının büyük oranda normal grupta yoğunlaştığı, Evre 3'te hastaların 6' sının (100,0%) patolojik grupta yoğunlaştığı görülmüştür.

Genetik Bulgular Ve Distrofin İzofom Gruplaması

Genetik Bulgular ve Distrofin İzofom Gruplaması

27 distrofinopati hastasının genetik analiz sonuçları:

- 24 hastada *DMD* geninde delesyon
- 2 hastada nükleotid düzeyinde nokta mutasyonu
- 1 hastada duplikasyon

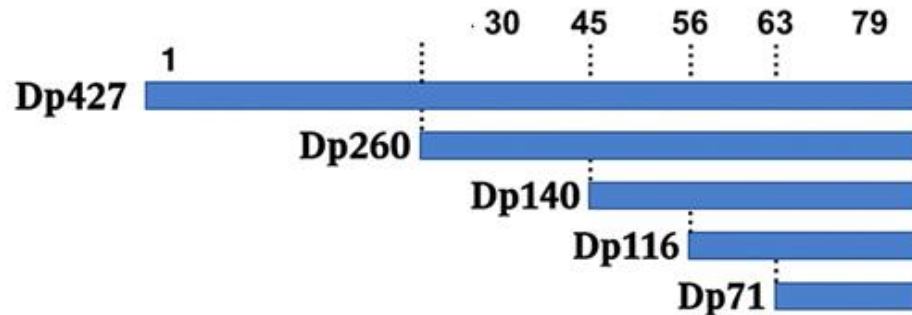
İzofom (Grup)	Exon Aralığı	Hasta Sayısı
Dp427 (Grup 1)	Exon 1–79	27
Dp260 (Grup 2)	Exon 30–79	26
Dp140 (Grup 3)	Exon 45–79	25
Dp116 (Grup 4)	Exon 56–79	5
Dp71 (Grup 5)	Exon 63–79	1

Tablo 11: Distrofin İzofom Gruplaması

Dp 116 (n:5) izoformu' nun yer aldığı grupta MR ve Ekokardiyografi sonuçları **Normal**

Ancak patolojik grup izoforma göre gruplandırıldığında MR, Ekokardiyografi, Strain sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Distrofin İzofomlarına Göre Genetik Sınıflama



Exon Atlama Tedavisi Kardiyak Tutulum İlişkisi

	Exon 53 Grubu (n=5)	Diğer DMD Hastaları (n=17)	p-değeri
MR EF (ortalama $\pm$ SS)	60.6 $\pm$ 5.0	57.7 $\pm$ 7.3	0.35
Strain	12.5 $\pm$ 2.9	10.1 $\pm$ 3.3	0.086
Ekokardiyografi EF	65.3 $\pm$ 4.3	65.2 $\pm$ 8.8	0.96
Patolojik MR (%)	0/5	1/17	—
Sistolik Disfonksiyon	1/5	1/17	—

- **Tablo 12: Exon 53 Atlamaya Uygunluk Durumuna Göre DMD Hastalarında Kardiyak Fonksiyon Parametrelerinin Karşılaştırılması (n=22)**

Tartışma

Novel Cardiac Imaging Risk Score for Mortality Prediction in Duchenne Muscular Dystrophy

Joseph R Starnes¹, Kimberly Crum², Kristen George-Durrett², Justin Godown², David A Parra², Larry W Markham³, Jonathan H Soslow²

Affiliations + expand

PMID: 36322201 PMCID: PMC10151437 (available on 2025-08-01)

DOI: 10.1007/s00246-022-03040-6

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), but there is significant cardiomyopathy phenotypic variability. Some patients demonstrate

Parametre	<10 yaş Puanı	10-16 yaş Puanı	>16 yaş Puanı
LVEF <%55	3	2	1
LVEF <%40	5	4	3
LGE (hafif, GSS<3)	2	1	0
LGE (şiddetli, GSS≥3)	4	3	2

- Skor <2:** Düşük risk (çalışmada bu grupta ölüm gözlenmedi).
- Skor ≥2:** Yüksek erken mortalite riski.
- Her 1 puan artışı, mortalite riskini **yaklaşık 2 kat artırmaktadır** (HR 2.028, p<0.001).
- Skoru ≥2 olan hastalarda daha yakın izlem ve daha erken tıbbi müdahale önerilmektedir

Duchenne Muskuler Distrofisi (DMD) hastalarında erken kardiyak mortaliteyi öngörebilmek için yaşa ve hastalığın şiddetine dayalı yeni bir kardiyak görüntüleme risk skoru geliştirilmiştir.

Bu skor, iki ana parametre üzerinden hesaplanmakta;

1.Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) düşüşü

2.Geç gadolinyum tutulumu varlığı ve şiddeti

- **Strain değeri <%16 olan hasta oranı %96.3,**
- **Sistolik disfonksiyon tanılı hasta 2 ,**
- **Strain bozukluğu saptanan hasta 26**
- Strain Ekokardiyografi avantajları;
 - Hızlı sonuç
 - Non-invaziv ve tekrarlanabilir;
- Dezavantajı,
 - Görüntü kalitesi uygulayan kişiye bağlı
- Kardiyak MR fibrozisi saptamada ve kalbin yapısal durumunu değerlendirmede avantajlı.
 - Radyasyon içermiyor, güvenli, ancak hareket artefaktları

Cardiac care of children with dystrophinopathy and females carrying DMD-gene variations

John Bourke^{1 2}, Cathy Turner², William Bradlow³, Ashish Chikermane⁴, Caroline Coats⁵, Matthew Fenton⁶, Maria Ilina⁷, Alexandra Johnson⁸, Stam Kapetanakis⁹, Lisa Kuhwald⁸, Adrian Morley-Davies¹⁰, Ros Quinlivan^{11 12}, Konstantinos Savvatis^{12 13}, Marianela Schiava², Zaheer Yousef¹⁴, Michela Guglieri²

Affiliations + expand

PMID: 36252992 PMCID: PMC9577913 DOI: 10.1136/openhrt-2022-001977

Cardiac Dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy Is Less Frequent in Patients With Mutations in the Dystrophin Dp116 Coding Region Than in Other Regions

See Editorial by Reza and Owens

BACKGROUND: Duchenne muscular dystrophy (DMD), the most common inherited muscular disease in childhood, is caused by dystrophin deficiency because of mutations in the *DMD* gene. Although DMD is characterized by fatal progressive muscle wasting, cardiomyopathy is the most important nonmuscle symptom threatening the life of patients with DMD. The relationship between cardiac involvement and dystrophin isoforms has not been analyzed.

METHODS AND RESULTS: The results of 1109 echocardiograms

Tetsushi Yamamoto, PhD
Hiroyuki Awano, MD, PhD
Zhujun Zhang, MD, PhD
Mio Sakuma, MD, MPH
Shoko Kitaaki, BS
Masaaki Matsumoto, MD
Masashi Nagai, MD
Itsuko Sato, BS
Takamitsu Imanishi, PhD
Nobuhide Hayashi, PhD
Masafumi Matsuo, MD,

Yaş/Şart	Önerilen İzlem ve Müdahale
Tanı anı	İlk EKG ve EKO, aileye bilgi verilmesi
≤6 yaş	Yıllık EKG ve EKO taramaları başlanması
10 yaş	Profilaktik ACE inhibitörü başlanması
Kalp disfonksiyonu varlığı	Mineralokortikoid antagonisti eklenmesi
İleri kalp hasarı	Beta-bloker ve ileri kalp tedavilerinin değerlendirilmesi

- **DP116 izoformu** kardiyak etkilenim üzerinde koruyucu

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Bu çalışmada, patolojik ekokardiyografi bulgularına sahip hastalarda strain değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ancak sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle daha geniş kohortlarda yapılacak analizler faydalı olacaktır.
- Hastaların bir kısmının ileri evrede kliniğimizce takibe alınmış olması, bazılarının da kardiyo-protektif tedavinin daha geç başlanmış olması kardiyak fonksiyonlardaki değişimlerin erken dönem bulgularla ilişkilendirilmesini güçleştiren bir diğer önemli kısıtlılığı oluşturmaktadır

Sonuç

- Distrofinopatilerde Strain ve Kardiyak MR gibi ileri görüntüleme yöntemleri, kardiyak disfonksiyonun erken saptanması ve izlenmesinde önemlidir
- Strain Ekokardiyografi subklinik disfonksiyonu erken saptamada etkili, Kardiyak MR yapısal değişiklikleri saptamada daha üstündür
- Ekokardiyografi Kardiyak MR'a göre uygulanabilir, sedasyon gerektirmiyor, ölçüm zamanı kısa
- Ambulasyon evresine bağlı EF düşüşü ve kardiyomiyopati progresyonunun izleminde kardiyak taramalar önemlidir
- Strain düşüklüğü saptanması, ileri tetkik ve proaktif tedavi başlanması açısından klinisyene fikir vermektedir

TEŞEKKÜRLER