

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

KARDİYAK TUTULUM SONRASI GELİŞEN İSKEMİK İNME: EMERY DREIFUSS HASTASI

Ersin Kasım ULUSOY*, Tolga KUNAK, Şule BİLEN***, Fikri AK*****

***Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, KAYSERİ**

****Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, KAYSERİ**

***** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ANKARA**

ÖZET

Emery-Dreifuss müsküler distrofisi (EDMD) kalıtsal geçen bir hastalıktır. Erken başlangıçlı kontraktür, yavaş ilerleyen güçsüzlük, skapulo-humero-peroneal kaslarda zayıflığına bağlı yorgunluk, erişkin dönemde gelişen kardiyomyopati ve ileti bloğu ile karakterizedir. EDMD hastalarında kalp tutulumunun prognostik önemi vardır ve hatta ilk klinik görünüm ani kardiyak ölüm olabilir. Bu yazıda kardiyak açıdan takipli olmayan iskemik inme kliniğiyle gelen EDMD hastası sunuldu ve iskemik inme etyolojisinde rol oynayabilecek kardiyolojik hastalıkların tedavisi ve pace-maker implantasyonunun önemi vurgulandı.

Anahtar Sözcükler: Emery-Dreifuss müsküler distrofi, iskemik inme, pace-maker.

ISCHEMIC STROKE DUE TO CARDIAC INVOLVEMENT: EMERY DREIFUSS PATIENT

ABSTRACT

Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is a hereditary disease. It is characterized by early-onset contractures, slowly progressive weakness, fatigue related to skapulo-humero-peroneal muscle weakness, cardiomyopathy which develops in adulthood and cardiac conduction system block. Cardiac involvement has a prognostic significance in patients with EDMD and even sudden cardiac death may be the first clinical presentation. In this article, an EDMD patient with ischemic stroke clinic who didn't have regular cardiac follow-up was reported and the importance of the treatment of cardiac diseases which could play a role in ischemic stroke etiology and the implantation of pace-maker was mentioned.

Key Words: Emery-Dreifuss muscular dystrophy, ischemic stroke, pace-maker.

GİRİŞ

Emery-Dreifuss müsküler distrofi (EDMD), erken çocukluk çağında ortaya çıkan kontraktür, daha geç kendini gösteren hafif kas zaafı ve erişkin yaştaki tüm hastalarda görülen kardiyak tutulum ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (1). X'e bağlı resesif, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtılan ve şuna kadar dört farklı gen üzerinde mutasyon saptanmıştır (emerin, lamin A/C, nesprin, domain genleri) (2).

Emery-Dreifuss müsküler distrofilerde başlangıç neonatal dönem ile üçüncü on yıl

arasındadır. Klinik tablo, aynı aile içinde bile değişkenlik gösterir. Kontraktürler sırası ile aşil tendonu, omurga ve dirseklerde belirginleşir. EDMD kardiyak açıdan en sık ileti sistemini etkiler ve genç hastalarda ani ölümlerin birinci nedenidir. Görülen kardiyak patolojiler başlıca taşikardi, bradikardi, atriyal ritm bozuklukları ve paralizileri, AV ileti defektleri ve kardiyomyopatidir (CMP). Kalp pili takılması aritmiye bağlı ölümleri önlemede hayat kurtarıcıdır (3).

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Ersin Kasım Ulusoy Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kayseri.

Tel: 0352 6216020

E-posta: ersinkasim_ulusoy@hotmail.com

Geliş Tarihi: 07.08.2014

Kabul Tarihi: 27.10.2014

Received: 07.08.2014 **Accepted:** 27.10.2014

Bu makale şu şekilde atıf edilmektedir: Ulusoy E. K, Kunak T, Bilen Ş, Ak F. Kardiyak tutulum sonrası gelişen iskemik inme: Emery Dreifuss hastası. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2015; 21 (2): 142-145. doi: 10.5505/tbdhd.2015.47450.

Laboratuvar incelemelerinde; kreatin kinaz (CK) seviyesi normal veya yüksek bulunabilirken, elektronöromiyografide (EMG) miyojenik değişikliklerin yanı sıra nörojenik potansiyeller de bulunabilir (4). Kas biyopsisi miyopati veya distrofi ile uyumludur. İmmunohistokimya ile emerinin eksikliği gösterilebilir. Genetik incelemede gösterilen mutasyonlar kesin tanı koydurucudur (2). Tanıda pace-maker takılmasını gerektirebilen kardiyolojik tutulum varlığı en önemli yeri tutar (3).

Olgumuz ve literatür bilgileri ışığında kardiyak tutulumun önemli mortalite nedeni olduğu EDMD'nin erken tanınmasının ve gerektiğinde pace-maker takılmasının hayat kurtarıcı olduğunu vurgulamayı amaçladık.

OLGU

31 yaşında erkek hasta, acil servisimize sol tarafta güç kaybı şikayeti ile getirildi. Fizik muayenede; ölçülen kan basıncı:150/80 mmHg, nabız:120 vuru/dk, ateş:36,2 °C, solunum sayısı: 14/dk idi. Dinlemekle solunum sesleri doğal, kalp ritmik ve taşikardikti. Nörolojik muayenede; bilinç letarjik, kooperasyon kısıtlı, konuşma dizatrikti. Solda santral fasial asimetrisi mevcuttu. Motor muayenesinde solda 1/5 hemiparazisi vardı. Sağ kolda, her iki aşıl tendonunda kontraktürü vardı ve her iki biceps, gastrokinemius kaslarında atrofisi vardı.

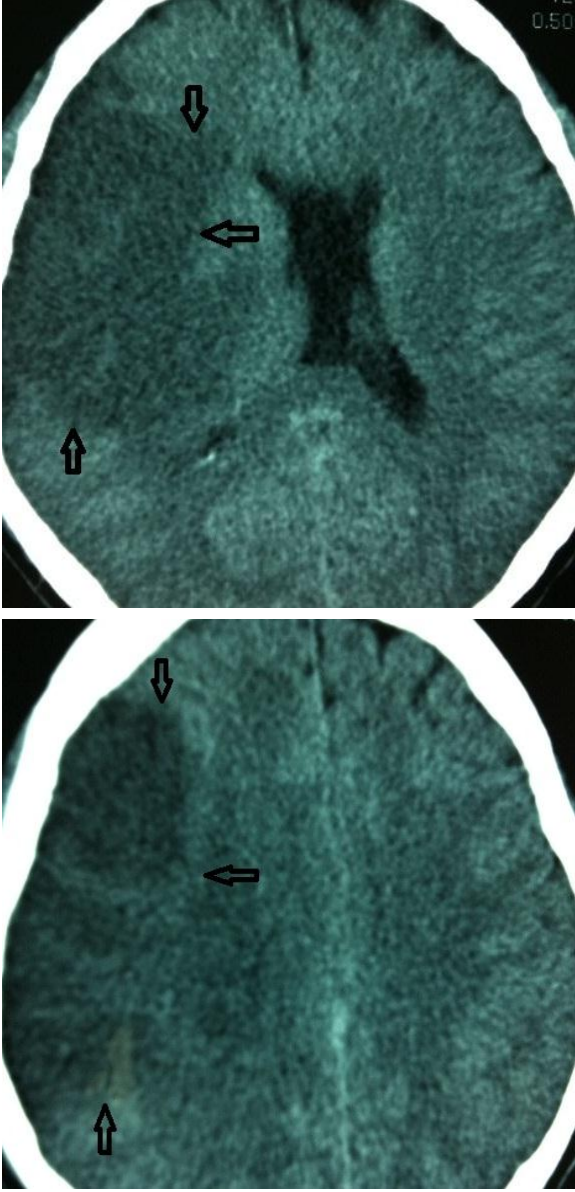
Yapılan laboratuvar incelemesinde; Lökosit:8100/mm³ Hb:14 g/dl, CPK; 469 u/l (N 26-140), AST; 17 mu/ml (N 13-41), ALT 23 mu/ml (N 7-35) idi. EKG incelemesi sinüs ritminde taşikardik olarak değerlendirildi ayrıca nonspesifik intraventriküler ileti gecikmesi vardı. PAAC grafisinde kardiyotorasik oran artmıştı. Acil serviste çekilen yapılan kranial tomografisinde akut patolojiye rastlanmadı.

Özgeçmişinde; erken çocukluk çağında normal gelişim gösterdiği sonraki yıllarda çabuk yorulma, halsizlik, uzun süreli yürüyememe şikayeti başladığı ve bu şikayetlerin giderek arttığı ifade edildi. Soygeçmiş sorgulamasında; anne-baba arasında birinci dereceden akraba evliliği vardı. Erkek kardeşinin 38 yaşında miyokard enfarktüsü (MI) nedeni ile kaybedildiği ve benzer vücut görüntüsünün olduğunu belirtildi. Yine iki dayısının 40'lı yaşlarda benzer şikayetlerden yaşamını yitirdiği öğrenildi. Hastamızda genetik araştırma yapılmadığı ancak dayısında araştırma

yapıldığı ve Emery-Dreifuss hastalığı tanısı aldığı öğrenildi.

Yoğun bakım ünitesinde etyolojiye yönelik tetkikleri yapılırken takibinin 2. gününde senkop gelişmesi üzerine hasta kardiyoloji bölümü ile konsulte edildi. Çekilen yeni EKG'sinde Mobitz Tip 2 AV blok, non spesifik IVCD saptandı. Yapılan yatakbaşı ekokardiyografisinde (EKO) sol ventrikül global hipokinezi, sol ventrikül dilatasyonu, biatriyal dilatasyon ve 2. derece fonksiyonel mitral yetersizliği saptandı. Modifiye Simpson yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %25 (N %56-78) ölçüldü. 1. Derece triküspit yetersizliği üzerinden maksimum sistolik pulmoner arter basıncı 40 mmHg idi. Sol kalp boşluklarında yoğun spontan ekokontrast (SEK) izlendi. Tedavisine ramipril, spironolaktone ve furosemid eklendi. Çift odacıklı ICD takılması planlanan hastaya implantasyon öncesinde yapılan elektif koroner anjiyografide normal koroner arterler saptandı. İşlem sonrası yapılan kontrol kranial görüntülemesinde sağ orta serebral arter (MCA) trasesinde subakut enfarkt saptandı (Resim 1, 2). Yapılan karotis ve vertebral arter Doppler ultrasonografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Takipler sonucunda bilinç muayenesinde tam koopere olmaya başlayan hastanın nörolojik muayenesi de düzelmeye başlamıştı ve solda 2/5 hemiparazisi vardı. Kalp yetersizliği açısından kompanse durumda olan hastanın tedavisine karvedilol eklendi. Sonuçta hastanın kalp yetmezliği kompanse hale gelmiş ve kardiyak ileti problemlerine bağlı gelişebilecek malign ventriküler aritmiler açısından profilaktik tedavisi düzenlenmiş oldu. Elektif şartlarda yapılan iğne EMG'de incelenen kaslarda proksimalde daha belirgin süresi ve amplitüdü azalmış MÜP'ler ve erken katılım paterni izlendi. EMG miyopati ile uyumlu olarak yorumlandı.

Olgumuza, çocukluk döneminden başlayarak ilerleyen kas güçsüzlüğünün olması, aşıl tendonu ve sağ kolunda kontraktürlerin bulunması, laboratuvarındaki CK yüksekliği, EMG'deki miyojenik değişiklikler, kardiyak tutulum ve aile öyküsünün olması nedeni ile EDMD tanısını koyduk. Tanıyı kesinleştirmek için genetik çalışma önerdik fakat hasta ve yakınları tarafından kabul edilmemesi nedeni ile yaptırılmadı. Kardiyak açıdan kalp yetmezliği kompanse olan ve aritmisi düzelen hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon önerileri ile taburcu edildi. Hasta yakınları genetik danışmanlık alması için yönlendirildi.



Resim 1, 2. Sağda ganglionik ve supraganglionik seviyede subakut enfarktla uyumlu hipodens görünüm.

TARTIŞMA

Emery-Dreifuss müsküler distrofi en sık olarak X'e bağlı resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır ve Xq28'deki EMD ya da emerin genindeki mutasyonlarla bağlantılıdır. Kasta ve diğer organlarda emerin nükleer membrana lokalizedir. Daha seyrek olarak, fenotip laminin A/C'yi kodlayan 1q21 üzerindeki LMNA geni ile bağlantılı olarak otozomal dominant yada resesif paternde kalıtılır (5).

Emery-Dreifuss müsküler distrofide belirtiler genellikle beş yaşından önce, yürüme güçlüğü ile başlar. Muayenede tipik olarak psödohipertrofi olmadan simetrik kontraktürler ve güçsüzlük görülür. Bu güçsüzlük özellikle dirsekler, boyun arkası, paraspinal kaslar ve aşil tendonunda erken oluşan kontraktürler ile birlikte. Daha sonra buna eklenen ve çoğunlukla geri planda kalan kas zaafı, hastadaki hareket zorluğunun ana sebebi değildir. Kontraktürler zaaftan daha sakatlayıcıdır. Kas zaafı skapulo-humero-peroneal dağılımdadır. Deltoidler genellikle korunur. Üst ekstremitelerde en sık tutulan kaslar biceps ve trisepsdir. Alt ekstremitelerde başlıca distal kaslar tutulur (3).

Emery-Dreifuss müsküler distrofinin klinik tanısı özgündür. Serum CK aktivitesi normalin on katından az olacak şekilde genellikle hafif artmıştır. Emerinin birçok dokuda bulunması nedeni ile, deri biopsisinde emerin proteininin derideki çekirdeklerinde yokluğunun gösterilmesi tanıyı kesinleştirir (6). Kas biopsisinde myopatik değişiklikler saptanırken, EMG'de miyojenik ve/veya nörojenik değişiklikler görülebilir. Motor ünite potansiyellerinin kısa süreli ve düşük amplitüdü olması ve erken katılım göstermesi miyopati bulgularıdır (4). Bizim olgumuzda da CK düzeyi yükselmiş bulundu. EMG'de ise miyojenik değişiklikler vardı.

20-40'lı yaşlarda kalp tutulumu belirir. Kalp tutulumu bu yaşa ulaşmış tüm hastalarda görülür. Güçsüzlük oluşmadan kardiyak tutulum görülebilir. Görülen kardiyak patolojiler başlıca taşikardi, bradikardi, atriyal ritm bozuklukları ve paralizileri, AV ileti defektleri, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatidir (4).

Emery-Dreifuss müsküler distrofili hastaların normal miyokard dokusu zamanla sırası ile atrium, A-V nod ve ventriküller olmak üzere fibröz ve adipoz doku ile yer değiştirir (7). EDMD kalp yetmezliği kliniği dilate CMP bağlıdır ve görülme oranı diğer X'bağlı resesif muskuler distrofilere (Duchenne/Becker MD) daha sıktır. Dilate CMP vakaların yaklaşık %65'inde oluşur (6). Sol ventrikül disfonksiyonunda tromboembolik olayları önlemede profilaktik olarak aspirin yeterli olabilir. Ancak antikoagulan tedavi de kullanılabilir. Rees W ve ark.'nın kardiyak transplantasyon uygulanan 582 hastadan oluşan çalışmalarında, altı hasta muskuler distrofili hasta idi ve bu altı hastadan biri EDMD tanısı mevcut olup 7 yıllık takibinde kardiyak kötüleşme

gözlenmemiştir (8). Bizim hastamızda EF %25 idi. Belirgin kalp yetmezliği bulguları yoktu.

Emery-Dreifuss müküler distrofil hastalarda bradiaritm ve supraventriküler taşiaritm gelişmesi açısından yüksek riskler vardır. Bradiaritm varlığında ani ölüm riski daha fazla iken, atriyal fibrilasyon ve flutter hastalarında ise tromboembolik inme riski daha fazladır (9). Bizim olgumuzda ise Mobitz Tip 2 AV blok ile ilişkilendirilen senkop gelişmiş, inme kliniği ise sol ventrikül dilatasyonu sonucunda ortaya çıkan yoğun SEK ile ilişkilendirilmiştir.

Atrioventriküler bloğun ani ve beklenmedik zamanda gelişmesi ve ölümcül olması nedeni ile hastalığın tanınması ve hastanın kardiyak ileti defektleri açısından yakından izlenmesi, gerektiğinde "pace-maker" takılması çok büyük önem taşır. Bu nedenle hastaların önemli kısmında 30'lu yaşlarda pace-maker takmak zorunda kalırlar ve bu girişim hayat kurtarıcıdır. Kardiyomiyopati, pace-maker takılmasından sonra da gelişebilir. Pilin kardiyomiyopati gelişimini geciktirmediği, hastayı yalnızca ileti bloklarının komplikasyonlarına karşı koruduğu bilinmelidir. Bu nedenle hastaların kardiyolojik açıdan, pace-maker uygulamasından sonra da yakın izlemde tutulması çok önemlidir (3). Genç hastalarda ek olarak yıllık holter monitörizasyonu yapılmalıdır. Boriani ve ark. 18 EDMD'li hastayı içeren çalışmalarında 30 yıllık takipleri sonucunda 11 hastaya pace-maker takıldığını bildirmişlerdir. Pace-maker takılmış olan hastaların 5 tanesinde (%45) inme gelişmiş ve takiplerinde pace-maker takılmış olanların hayatta kalım sürelerinin daha uzun olduğunu saptamışlardır (7,10). Hastamızın daha önceden takipsiz olması nedeni ile iskemik inme kliniği geliştikten sonra ileti defekti saptandı. Gelişebilecek malign ventriküler aritmi olasılığı göz ardı edilmeyerek iki odacıklı ICD implantasyonu gerçekleştirildi. Bu noktada EDMD hastalarının çocukluk döneminden itibaren düzenli kontrolleri sayesinde mortalite ve morbiditesinin azaltılabileceğinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Tanaka ve ark.'nın yayınlamış olduğu 12 yaşındaki EDMD'li olgu sunumunda akut iskemik inme sonrası sol hemiparazi gelişmiş, NIHSS 15 olarak saptanmış bir hastaya iv-tpa uygulamıştır. 24 saat sonrasında rekanalizasyon elde edilmiş ve NIHSS 7 olarak hesaplamıştır (11). Bizim hastamızda olayın oluş zamanı tam olarak bilinmediği için iv-tpa uygulanamadı.

Sonuç olarak erken çocukluk döneminde başlayan güçsüzlük, atrofi, aşıl tendonunda daha belirgin olmak üzere kollarda da kontraktür olması ve kardiyak tutulum EDMD tanısını düşündürmelidir. Kesin tanısı için genetik inceleme yapılmalı, yapılamadığında ise anamnezde aile öyküsünün olması, CK yüksekliği ve EMG'de miyojenik değişiklikler bulunması ile tanı desteklenmelidir. AV bloğun ani ve beklenmedik zamanda olabilmesi ve ölümcül olması nedeni ile hastalığın tanınması; hastanın kardiyak ileti defektleri ve aritmi potansiyelleri açısından yakın takibi gerekmektedir. Gerektiğinde vakit kaybedilmeden pace-maker takılması akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zipes DP, Libby P, Bonnow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine, 7th edition. Elsevier, Inc 2005:2146-82.
2. James M. Holaska and Katherine L. et al. Multiple roles for emerlin: implications for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 676-80.
3. Puckelwartz M, McNally EM. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handb Clin Neurol* 2011;101:155-66.
4. Alzira Alves C., Jose L. et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy anatomical-clinical correlation. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:1123-27.
5. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:285-88.
6. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715-24.
7. Verhaert D, Richards K, et al. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: Magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:67-76.
8. Rees W, Schüller S, Hummel M. Et al. Heart transplantation in patients with muscular dystrophy associated with end-stage cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12:804-07.
9. Tsuchiya Y, Arahata K. Emery-Dreifuss syndrome. *Curr Opin Neurol* 1997;10:421-25.
10. Giuseppe Boriani, MD; Margherita Gallina, MD et al. Clinical Relevance of Atrial Fibrillation/Flutter, Stroke, Pacemaker Implant, and Heart Failure in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy A Long-Term Longitudinal Study. *Stroke* 2003;34:901-08.
11. Koji Tanaka, Toshiyuki Uehara et al. Successful Intravenous rt-PA Thrombolysis for a Childhood Cardioembolic Stroke with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:92-3.