

Primer Hipertrofik Kardiyomiyopatili Bir Olguda Octreotide Tedavisi ile Sol Ventrikül Kitlesinde Dramatik Azalma

Dr. Ali İhsan GÜNAL*, Dr. Orhan EREN*, Y. Doç. Dr. Ahmet İŞİK**, Dr. Hüseyin C. ELMACI*,
Y. Doç. Dr. Hüseyin ÇELİKER*, Dr. Ahmet YILDIRIM*, Dr. Şafak YÜKSEL*,
Prof. Dr. Cemal LÜLECİ**

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi* İç Hastalıkları Anabilim Dalı, **Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Son yıllarda primer hipertrofik kardiyomiyopati (PHKM) patogenezinde büyüme faktörleri sorumlu tutulmaya başlanmış ve uzun etkili somatostatin analogu olan octreotide (OCT)'in büyüme faktörlerinin etkilerini belirgin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, 34 yaşındaki PHKM'li bir olgumuzda OCT tedavisi planlandı. OCT, 1. hafta günde üç kez 50µg, 2,3 ve 4. haftalarda ise günde iki kez 100 µg dozunda subkutan olarak dört hafta süre ile uygulandı. Başlangıçta NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi III olan hastamızda, EKG'de P pulmonale (II'de 0.6 mV), anterolateral bölgede T negatifliği mevcuttu. Ekokardiyografik tetkikinde ise sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVAK) 17.2 mm, interventriküler septum kalınlığı (İVSK) 24.3 mm sol ventrikül kitlesi (SVK) 342.4 g bulundu. Dört haftalık tedavi sonunda fonksiyonel kapasite I'e yükseldi. EKG'de P pulmonale 0.3mV'a, anterolateral bölgedeki T negatifliği bifazik forma dönüştü. SVAK'ı 14.2 mm'ye, İVSK'ı 16.0 mm'ye, SVK'si ise 242.5 g'a geriledi. Tedavi süresince yan etkiye rastlanmadı. Sonuç olarak, PHKM'li olgumuzda kısa dönem OCT uygulaması ile elde ettiğimiz dramatik düzelme ümit verici görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer hipertrofik kardiyomiyopati, octreotide, ekokardiyografi

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), dilate olmamış hipertrofik sol ventrikülle karakterize primer bir kalp hastalığıdır (1). Histolojik olarak miyokardiyal hücrelerde düzensizlik, anormal derecede küçük intramural koroner arterler, önemli derecede miyokardiyal fibrosiz ve hipertrofi vardır (2). Hipertrofi mekanizması ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir.

HKM'de kardiyovasküler sistemde norepinefrin (NE)'e karşı aşırı bir hassasiyetin bulunduğu, kalp adalesinde β-adrenoreseptör duyarlılığın arttığı ve NE'nin kardiyak nöronal "uptake"inin bozulduğu gösterilmiştir (3,4). Ayrıca miyokardiyal sitozolik kalsiyum düzeyinde ve hücreye kalsiyum girişinde artış olduğu bildirilmiştir (5). Sempatik ve bazı duysal nöronların gelişmesini ve işlev görmesini sağlayan bir glikoprotein olan "nerve growth factor"un köpeklere verilmesi ile yapılan bir çalışmada (6), kalpte katekolamin artışı, hipertrofi ve miyokardiyal düzensizliğin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Son çalışmalar büyüme faktörleri üzerinde yoğunlaşmaya başlamıştır. HKM'li hastaların sağ ventriküllerinden alınan biyopsi örneklerinde "insülin-like growth factor-I" (IGF-I) düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (7). Başka bir çalışmada ise (8), HKM'li sıçanların sol ventrikül miyokardında "transforming growth factor β-I" ve doku anjiyotensin konverting enzim aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

Uzun etkili bir somatostatin (SMS) analogu olan "octreotide" (OCT)'in, büyüme faktörlerinin stimülatör etkilerini önleyebileceği ve kalsiyum kanallarını bloke ederek NE'e bağlı hücre içi kalsiyum girişini engelleyebileceği (9,10), akromegalili olgulardaki sol ventrikül hipertrofisini geriletmediği (11-13) gösterilmiştir. HKM patogenezinde büyüme faktörlerini ve sitozolik kalsiyum artışını sorumlu tutan araştırmalar doğrultusunda, OCT'in büyüme faktörlerini ve hücreye NE'e bağlı kalsiyum girişini engelleyebileceği görüşünden yola çıkarak, ileri derecede PHKM'li bir hastaya OCT tedavisi uygulandı.

Alındığı tarih: 23 Mart 1995

Yazışma adresi: Dr. Ali İhsan Günal, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

OLGU BİLDİRİSİ

Otuzdört yaşında erkek hasta 100-150 metre yol yürümekle, yarım kat merdiven çıkmakla ortaya çıkan ve 5-10 dakika dinlenmekle geçen nefes darlığı ve retrosternal, yayılım göstermeyen, sıkıştırıcı göğüs ağrısı ile başvurdu. Ayrıca yine eforla gelen kısa süreli baygınlık hissinden yakınınıyordu. Fonksiyonel kapasitesi NYHA kriterlerine göre III idi. Sekiz yıl önce PHKM tanısı alan hasta düzenli olarak propranolol veya verapamil ile tedavi görmüş, ancak bu ilaçlardan belirgin bir yarar görmemiş, son zamanlarda depresif yakınmaları ve intihar eğilimleri için benzodiazepin grubu ilaçlar başlanmış. Fizik muayenesinde arteryel kan basıncı (KB) 80/40 mmHg, nabız 84/dakika, ritmik ve bisferien karakterli idi. Kalp muayenesinde apeks hafif sola deviyeye, apekte ikili vuru mevcut ve sol ventrikül aktivitesi 2(+) idi, tril yoktu. S1 ve S2 normal, S4 mevcut, S3 ve üfürüm duyulmadı.

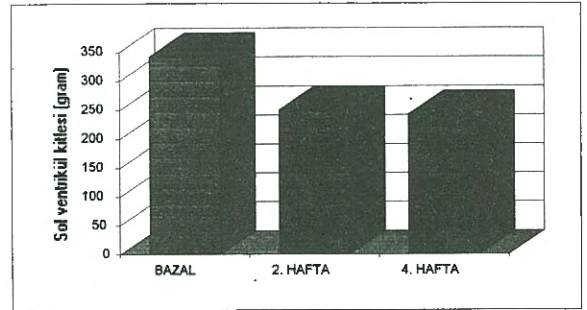
Teleradyografide sol ventrikül kavsi belirginleşmişti. EKG'sinde sinüzal ritim, P pulmonale (II'de 0.6 mV), sol ventrikül hipertrofi kriterleri ($VIS+V5R=6.4$ mV), ayrıca I, aVL, V5-6 derivasyonlarında 0.4 mV'luk negatif ve simetrik T dalgaları vardı. Ekokardiyografik bulgular PHKM ile uyumlu idi. Sol ventrikül M-mod ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kriterlerine göre yapıldı (14) ve altı ölçümün ortalaması alındı. Mitral kapak ucundan alınan kesitlerde sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVAK1) 17.2 mm, interventriküler septum kalınlığı (İVSK1) 24.3 mm, sol ventrikül diyastolik çapı (DÇ) 30.3 mm, sol ventrikül kitlesi (SVK) Penn formülüne göre (15) 342.4 g olarak bulundu. Interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları ayrıca sol ventrikül bazalı (sırasıyla İVSK2, SVAK2) ve septumun apekse yakın seviyesinden (sırasıyla İVSK3, SVAK3) ölçüldü. İVSK2 19.7 mm, SVAK2 14 mm; İVSK3 25.6 mm, SVAK3 19 mm olarak bulundu. Doppler parametreleri açısından erken diyastolik zirve akım hızı (E) 54 cm/sn, geç diyastolik zirve akım hızı (A) 61 cm/sn, E/A oranı 0.88 idi. Sistolik fonksiyon göstergelerinden fraksiyonel kısalma (FS) %47, ortalama dairesel fibril kısalma hızı (VcF) 2.26 circ/sn, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %85 bulundu.

Hasta 1994 yılı Aralık ayında PHKM tanısı ile kardiyoloji servisine yatırıldı. Başlangıçta klinik, biyokimyasal, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik olarak değerlendirildi. Hastanın kalsiyum antagonistleri ve β blokerlerden daha fazla yarar göremeyeceği düşünülerek ilaçları kesildi ve OCT tedavisi planlandı. Hastaya hastalığı ve OCT hakkındaki tüm ayrıntılarıyla bilgi verildi, ilacın PHKM tedavisinde ilk kez kullanılacağı söylendi. Etik komitenin, hastanın ve hasta yakınlarının onayı alındıktan sonra tedaviye başlandı. OCT 1. haftada günde üç kez 50 μ g; 2, 3 ve 4. haftalarda ise günde iki kez 100 μ g dozunda subkutan olarak uygulandı. Tedavinin üçüncü gününde hastanın anjinal göğüs ağrıları azalmaya başladı, KB 100/70 mmHg'a yükseldi. EKG'de P dalgasının yüksekliği 0.5 mV'a düştü, negatif T dalgalarının derinliği 0.2 mV azaldı. İlacın herhangi bir yan etkisine rastlanmadı. Birinci hafta sonunda hastanın yakınmaları tama yakın kayboldu, kendi başına dolaşabilir hale geldi. KB: 105/70 mmHg, nabız 65/dak oldu. EKG'de P dalgası 0.3 mV'a düştü, T dalgası bifazikleşti.

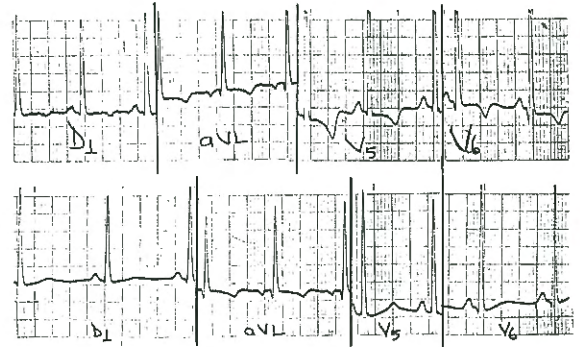
Tablo 1. PHKM'li olgunun başlangıç ve "octreotide" uygulamasının 1, 2, 3 ve 4. hafta M-mod ekokardiyografik bulguları

	Bazal	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta
SVAK ₁ (mm)	17.2	16.8	14.7	14.4	14.2
SVAK ₂ (mm)	14.0	13.9	12.0	11.5	11.3
SVAK ₃ (mm)	19.0	18.3	16.7	16.5	16.5
İVSK ₁ (mm)	24.3	17.7	16.8	16.0	16.0
İVSK ₂ (mm)	19.7	14.3	12.8	12.4	12.2
İVSK ₃ (mm)	25.6	20.2	18.3	18.3	18.0
DÇ (mm)	30.3	34.0	35.2	35.5	36.3
SÇ (mm)	15.8	20.2	22.5	20.6	22.0
SVK (g)	342.4		249.6		242.5

SVAK: sol ventrikül arka duvar kalınlığı, İVSK: interventriküler septum kalınlığı, 1: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kriterlerine göre mitral kapak ucundan alınan kesitler, 2: sol ventrikül bazalından alınan kesitler, 3: septumun apekse yakın bölgesinden alınan kesitler, DÇ: diyastolik çap, SÇ: sistolik çap, SVK: sol ventrikül kitlesi.



Şekil 1. PHKM'li olgunun başlangıç ve "octreotide" uygulamasının 2 ve 4. haftasında sol ventrikül kitlesindeki değişimler.



Şekil 2. PHKM'li olgunun başlangıç ve "octreotide" uygulamasının 4. haftasındaki EKG değişiklikleri.

Ekokardiyografik takiplerde ilk haftada duvar kalınlıklarında hızlı bir azalma kaydedildi. Sonraki üç hafta boyunca bu azalmanın hızı düşse de, devam etti. İVSK1 birinci haftada 17.7 mm, ikinci haftada 16.8 mm, üçüncü ve dördüncü haftada 16 mm'ye; SVAK1 birinci haftada 16.8 mm, ikinci haftada 14.7 mm, üçüncü haftada 14.4 mm, dördüncü haftada 14.2 mm'ye; SVK ikinci haftada 249.6 g, dördüncü haftada 242.5 g'a gerilerken, diyastolik çap birinci haftada 34 mm, ikinci haftada 35.2 mm, üçüncü haftada 35.5 mm, dördüncü haftada 36.3 mm'ye yükseldi. Dördüncü hafta sonunda E: 45.8 cm/sn, A: 33.5 cm/sn, E/A oranı 1.36; FS: %39, VcF:1.65 circ/sn, EF:%77

bulundu. Hastanın başlangıç, 1,2,3 ve 4. hafta M-mod eko-kardiyografik bulguları Tablo 1'de; sol ventrikül kitlesindeki değişimler ise Şekil 1'de gösterilmiştir.

Dördüncü hafta sonunda fonksiyonel kapasite NYHA kriterlerine göre III'den I'e yükseldi, nabız 70-75/dak arasında, sistolik kan basıncı 100-110 mmHg arasında sabitleşti. EKG'de P dalgası 0.3 mV, T dalgası bifazik olarak devam etti. Olgumuzdaki EKG değişiklikleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Bir aylık OCT tedavisi süresince biyokimyasal tetkiklerde önemli bir değişim gözlenmedi ve ilaca ait herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

TARTIŞMA

HKM'li hastaların tedavisi, semptomların hafifletilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve ölüm riskinin azaltılmasına yöneliktir (16). β -blokerler ve kalsiyum antagonistleri PHKM'nin tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır (17). Ancak hipertrofik süreç yeterince düzeltilemediğinden tedavi yüz güldürücü değildir (18). Diğer taraftan veparamil ve propranolol ani ölümleri önleyememektedir (17). Bu iki ilaç grubunun yararlı etkilerinin yanında, yaşamı tehdit edebilen yan etkileri de vardır. Verapamile bağlı pulmoner ödem, ani ölüm, ventriküler taşikardi ve hipertrofiye artış (19-22); propranolol ile de atriyoventriküler blok ve senkop bildirilmiştir (23). Medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda çeşitli cerrahi girişimler uygulanmaktadır (24). Cerrahi tedavinin, hastalığın progresyonunu engelleyemediği, septal perforasyon ve konjestif kalp yetmezliğine neden olabileceği ileri sürülmüştür (25,26).

SMS'in uzun etkili analogu olan OCT uzun yıllardan beri büyüme hormonu salınımını baskılamak için kullanılmaktadır (27). Büyüme faktörü ve reseptör birleştikten sonra ortaya çıkan reseptör sonrası olaylar büyüme faktörleri için ortaktır. Bağlanmadan sonra reseptörün β -subüniti otofosforilasyona uğrar ve tirozin kinaz aktive olur. Bu reseptörlerin inhibisyonu spesifik protein tirozin fosfataz (PTF) üzerinden olur. SMS, PTF'ı aktive ederek büyüme faktörlerinin stimülatör etkileri bloke edebilir. OCT ve anjiopetin gibi uzun etkili SMS analoglarının "in vivo" ve "in vitro" olarak değişik hücre tipleri üzerinde direkt antiproliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (9). SMS ayrıca hücreye kalsiyum girişini engelleyerek ve IGF-I bağlayan protein düzeyini artırarak (sonuçta serbest IGF-I düzeyi azalır) antiproliferatif etki gösterebilir (10,28).

Olgumuzda birinci hafta sonunda İVSK'da %27 oranında hızlı bir düşme sağlandıktan sonra ilaç dozunun daha da arttırılmasına gerek duyulmadı. Dördüncü hafta sonunda İVSK %34.2, SVAK %17.4, SVK ise %29.2 oranında azaldı. Bu parametrelerde ilk haftada elde edilen hızlı düzelmenin daha sonraki haftalarda yavaşlaması, ilaç dozunun minimal düzeyde tutulmasına veya o ana kadar gelişen fibrozisin geriletilmemesine bağlı olabileceği düşünüldü. OCT uygulamasının akromegali olgularındaki sol ventrikül hipertrofini geriletmediği gösterilmiştir (11-13). Tokgözoğlu ve arkadaşları (11) 6 olguluk serilerinde altı aylık OCT uygulaması ile başlangıçta 304 g olan sol ventrikül kitlesinin anlamlı şekilde 175 g'a indiğini; Merola ve arkadaşları (12) ise 11 olguluk serilerinde yine altı aylık OCT tedavisi sonunda sol ventrikül kitlesindeki gerilemeyi %18 olarak bildirmişlerdir. Bizim PHKM'li olgumuzda sol ventrikül kitlesindeki gerileme %29 olarak bulunmuştur. Sol ventrikül hipertrofindeki gerilemeler arasındaki bu farklılıklar kanımızca olgu sayılarındaki ve tedavi süresindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır.

Olgumuzda sol ventrikül kontraktilesi normalleşirken, diyastolik dolumunda iyileşme tespit edildi. Akromegalili olgularda OCT ile yapılan çalışmalarda da sol ventrikül hipertrofindeki gerilemeye rağmen sistolik performansın bozulmadığı (11,12), diyastolik performansın ise düzeldiği (12) vurgulanmıştır.

HKM'li vakalarda artmış sempatik aktivitenin görülmesi (3-4), bazı hayvan deneylerinde artmış ACE aktivitesinin bulunması (8), ACE inhibitörlerinin hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofini geriletmesi (29-30) nedeniyle olgumuzda idame tedaviye ACE inhibitörü (perindopril 2 mg) ile devam edilmektedir.

Sonuç olarak, PHKM'li olgumuzda kısa dönem OCT uygulaması ile elde edilen dramatik düzelmeye, umut verici görülmektedir. Kliniğimizde İHSS, asimetrik ve konsantrik tip PHKM'li olgularımızda OCT uygulaması ile ilgili çalışmalarımız devam etmektedir. Bu olgu bildirisi bir ön çalışma olarak sunulmuştur. Bu tedavinin fazla vakalı ve uzun takipli araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Maron BJ, Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979; 43:1242-1244
2. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC: Intramural coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:545-557
3. Yoshinori K, Morio I, Hironori T: Increased cardiovascular response to epinephrine in hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1985; 26:727-40
4. Bruch JE Jr, Graeme E et al: Cardiac norepinephrine kinetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987; 79:836-844
5. Pearce PC, Hawkey C, Symons C, Olsen EGJ: Role of calcium in the induction of cardiac hypertrophy and myofibrillar disarray. *Br Heart J* 1985; 54:420-427
6. Witzke AH, Kaye MP: Myocardial ultrastructural changes induced by administration of nerve growth factor. *Surg Forum* 1976; 27:295
7. Toyozaki T, Hiore M, Hasumi M et al: Insulin-like growth factor I receptors in human cardiac myocytes and their relation to myocardial hypertrophy. *Jpn Circ J* 1993; 57:1120-1127
8. Skata Y: Tissue factor contributing to cardiac hypertrophy in cardiopathic hamsters (BIO 14.6): involvement of transforming growth factor-beta I and tissue renin-angiotensin system in the progression of cardiac hypertrophy (abstract). *Hokkaido Igaku Zasshi* 1993; 68 (1):18-28
9. Grant MB, Wargovich TJ, Ellis EA, Caballero S, Mansour M, Pepine CJ: Localization of insulin-like growth factor I and inhibition of coronary smooth muscle cell growth by somatostatin analogs in human coronary smooth muscle cells. *Circulation* 1994; 89:1511-1517
10. Zink A, Rause F: Somatostatin inhibits the norepinephrine-activated calcium channels in rMTC 6-23 cells: possible involvement of a pertussis toxin-sensitive G-protein. *Acta Endocrinol* 1992; 127:378-384
11. Tokgözoğlu SL, Frbaş T, Aytémir K, Akalın S, Kes S, Oram E: Effects of Octreotide on left ventricular mass in acromegaly. *Am J Cardiol* 1994; 74:1072-1074
12. Merola B, Cittadini A, Colao A et al: Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:790-793
13. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ: Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992; 117:719-726
14. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J: Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458
16. Antman EM, Baim DS, Barold SS et al: Hypertrophic cardiomyopathy. J Wynne et al. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992; p.1412
17. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy: interrelation of clinical manifestations, pathophysiology and therapy. *N Eng J Med* 1987; 316:780-789; 844-852
18. Brigden W: Hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987; 58:299-302
19. Goodwin JF: Clinical decisions in the management of the cardiomyopathies. *Drugs* 1989; 38(6):988-999
20. Perrot B, Danchin N, Terrier A: Veparamil: a cause of sudden death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1984; 51:352-354
21. Wessel A, Seiffert P, Dettman R, Heintzen PH: Veparamil-induced ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *The European Society of Cardiology* 1987; 8:313-315
22. Kaltenbach M, Hopf R, Kober G, Busmann WD, Keller M, Peterson Y: Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with veparamil. *Br Heart J* 1977; 41:35-42
23. Garcia-Rubira JC, Pavon M, Romero-Chacon D: Syncope induced by propranolol in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1991; 31:358-361
24. McIntosh CL, Moron BJ: Current operative treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78:487
25. Editorial: Surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1989; 1:358-360
26. Rothlin ME, Gobet D, Haberer T, Krayenbuehl HP, Turina M, Senning A: Surgical treatment versus medical treatment in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983; 4(suppl E)215-223
27. Lamberts SW: The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocr Rev* 1988; 9:417-436
28. Ezzat S, Ren SG, Braunstein GD, Melmed S: Octreotide stimulates insulin-like growth factor-binding protein-I: A potential pituitary-independent mechanism for drug action. *J Clinical Endocr and Metab* 1992; 75:1459-1463
29. Opie LH: Angiotensin converting enzyme inhibitors. *Author's Publishing House*. New York 1992; p:21-153
30. McAreavey D, Robertson JS: Angiotensin converting enzyme inhibitors and moderate hypertension. *Drugs* 1990; 40:326-345