

33. Sarafidis P., Lasaridis A., Hatzistavri L., et al. The effect of telmisartan and lercanidipine on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients. *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet. Int.* 2004;18:60–66.
34. Seravalle G., Stella M.L., Foglia G., et al. Temporal profile of antihypertensive drug-induced regression of cardiac and vascular structural alterations in hypertension. *J. Hypertens.* 2002;20:S190.
35. Takishita S. Usefulness of long-acting Ca antagonist in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nippon Rinsho.* 2006;64(Suppl 9):607-610.
36. Viviani G.L. Lercanidipine in type II diabetic patients with mild to moderate arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002;40:133–139.
37. Zanchetti A. Emerging Data on Calcium-Channel Blockers: The COHORT Study *Clin. Cardiol.* 2003;26 (Suppl. II):II-17–II-20.

PATOLOGIA CARDIACĂ ÎN DISTROFIILE MUSCULARE DEGENERATIVE

Valeriu Revenco, Radu Darciuc, Xenia Leahova
Catedra Cardiologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Summary

Cardiac pathology in degenerative muscular dystrophies

Muscular dystrophies represent hereditary degenerative diseases affecting skeletal muscles. Some of them are associated with cardiovascular complications (dilated cardiomyopathy and/or cardiac arrhythmias). Such patients require a comprehensive approach for early diagnosis of cardiac pathology and initiation of appropriate treatment. After the presentation of a short literature review, a case of a patient with Limb-Girdle Muscular Dystrophy is analysed, who in addition to neurological pathology has cardiac complications. The therapeutic management of such a patient is discussed.

Rezumat

Distrofiile musculare (DM) sunt boli degenerative ereditare care afectează mușchii scheletici. Unele dintre ele sunt asociate cu complicații cardiovasculare (cardiomiopatia dilatativă și/sau aritmii cardiace). Pacienții respectivi necesită o abordare multilaterală cu diagnosticarea precoce a patologiei cardiace și inițierea tratamentului adecvat. După un scurt review al literaturii este descris cazul clinic al unei paciente cu distrofie musculară forma centurilor (Limb-Girdle Muscular Dystrophy), care pe lângă patologia neurologică are complicații cardiace. Este discutat managementul terapeutic al unui astfel de pacient.

Actualitatea

Distrofiile musculare (DM) sunt boli degenerative ereditare care afectează mușchii scheletici. Spre deosebire de atrofiile musculare neurogene (spinale sau neuropatice) inervația mușchilor afectați este îndemnă în DM. La baza procesului morbid se află disfuncții complexe ale fibrei musculare striate, datorate alterărilor morfo-funcționale ale diferitelor componente ale acesteia.^[1,2] Deși există mici variațiuni, toate tipurile de distrofie musculară au în comun slăbiciunea musculară progresivă ce tinde să apară dinspre proximal spre distal.^[3]

Confirmarea diagnosticului specific privind forma de DM, se poate realiza în majoritatea cazurilor utilizând metode imunohistochimice și analiza genetică.^[4] Stabilirea unui diagnostic de acuratețe al tipului, subtipului precum și al eventualelor forme evolutive de DM, are o deosebită importanță în cazul acestor maladii (severe în marea lor majoritate) și lipsite încă de soluții terapeutice eficiente.

Tipurile majore de distrofie musculară sunt:

1. Distrofia musculară Duchenne (DMD) este cea mai severă distrofinopatie, cu transmitere X-lincată recesivă, ea apare la persoanele de sex masculin în tinerețe și este cea mai frecventă formă de distrofie musculară infantilă, manifestându-se la 1 din 3.500 nou-născuți de sex masculin și la 1 din 8.000 băieți și adolescenți. Manifestările apar de obicei la o vârstă cuprinsă între 2 și 3 ani. Inițial sunt afectați mușchii centurii pelvine, brațelor și coapselor.^[5] Către sfârșitul copilăriei cei mai mulți copii cu distrofie musculară Duchenne își pierd capacitatea de a merge singuri; majoritatea mor la vârste cuprinse între 20 și 30 de ani datorită pneumoniei, slăbiciunii musculaturii respiratorii sau complicațiilor cardiace ale bolii. Unele persoane care suferă de distrofie musculară pot prezenta scolioză.^[5,6]

2. Distrofia musculară Becker este o formă ușoară de distrofinopatie cu transmitere X-lincată recesivă și a carei progresie este lentă, întinzându-se timp de câteva decade. Incidența este de 1 la 30.000 băieți. Semnele și simptomele distrofiei musculare Becker sunt similare celor produse de distrofia musculară Duchenne. Debutul se situează în jurul vârstei de 11 ani, dar cazuri izolate pot apărea până la vârsta de 20 de ani. Persoanele afectate de distrofia musculară Becker nu își pierd în totalitate capacitatea de a merge fără ajutor.^[6,7]

3. Distrofia musculară a centurilor (limb-girdle muscular dystrophy [LGMD]) are expresivitate egală la ambele sexe și se manifestă clinic printr-o atingere a centurii pelviene, scapulare sau a ambelor centuri, predominant regiunea proximală, fără o ordine preferențială, cu o evoluție variabilă de 20-30 de ani și pentru care contracturile musculare nu sunt caracteristice. LGMD se poate transmite autosomal dominant sau recesiv. Frecvența totală a sindromului LGMD a fost estimată la 5-70 per 1 milion populație. Pentru unele subtipuri genetice este caracteristică și afectarea cardiacă.^[2,8,10]

Formele mai rare includ:

1. Distrofia musculară Emery-Dreifuss este caracterizată prin afectarea mușchilor centurii pelviene, brațelor și coapselor. Alte trăsături ale distrofiei musculare Emery-Dreifuss sunt aritmiile cardiace, rigiditatea coloanei vertebrale și contracturile musculare. Manifestările distrofiei musculare Emery-Dreifuss apar de obicei în copilărie și progresează lent. Până în prezent au fost identificate mai puțin de 300 de cazuri.^[1,3]

2. Distrofia musculară facio-scapulo-humerală, cunoscută și sub denumirea de distrofia Landouzy-Dejerine, determină slăbirea progresivă a grupurilor de mușchi la nivelul feței, umerilor, abdomenului, brațelor, antebrățelor, gambelor și diafragmei pelviene. Ritmul progresiei acestei boli este redus, întrerupt de episoade de agravare accentuată a slăbiciunii musculare. Debutul afecțiunii se situează de obicei în perioada adolescenței. Incidența este de 1 la 20.000.^[3,4]

3. Distrofia musculară distală autosomal dominantă este o formă rară, tinde să se manifeste la cei cu vârsta între 30 și 40 de ani, poate cauza o ușoară slăbiciune ce afectează mai întâi mâinile și apoi picioarele.^[3,9]

4. Distrofia musculară oculo-faringiană dominantă apare în segmentul de vârstă 20 – 30 de ani. Afectarea mușchilor faringieni determină dizartrie și disfagie, care pot necesita miotomie cricofaringiană paliativă. Componenta oculară implică ptoza, care poate să nu fie aparentă până la mijlocul vieții pacientului.^[1]

5. Distrofia musculară congenitală se referă la un grup de distrofii musculare moștenite, ce includ slăbiciune musculară generalizată și deformarea articulațiilor. Distrofia musculară congenitală este prezentă încă din momentul nașterii și devine evidentă înaintea vârstei de 2 ani. Cursul afecțiunii variază semnificativ în funcție de forma clinică a bolii: anumite forme progresează încet și cauzează un grad redus de infirmitate, în timp ce alte forme clinice avansează extrem de rapid și duc la tulburări motorii majore.^[3]

Deși în cazul DM predomină manifestările neurologice, afectarea *cardiacă*, în unele forme de distrofii, este cea care conferă bolii o notă de gravitate deosebită. Aceste complicații sunt cauzate de degenerescența cardiomiocitelor (ca manifestare a distrofiei musculare) și substituția lor fibro-adipoasă, ce duce la scăderea masei musculare efective a cordului și funcționarea alterată a sistemului de conducere. Procesele date se manifestă clinic prin

cardiomiopatie și aritmii. Distrofiile musculare care provin din mutația complexului glicoproteic al distrofinei și cele din mutația genei LMNA prezintă riscul major pentru implicarea cordului. Distrofiile musculare asociate cu mutațiile genice DYSF și CAPN3 au o incidență mai joasă de boli cardiace concomitente.^[2]

În continuare, am dori să prezentăm un **caz clinic** din experiența noastră. Este vorba de pacienta E.M. în vârstă de 60 de ani, internată în Clinica Institutului de Cardiologie cu acuze de dispnee la efort fizic mic, periodic în repaus; dureri retrosternale cu caracter de constrângere fără relație directă cu efortul fizic, ce se intensificau la palparea cutiei toracice; slăbiciune musculară preponderent în membrele inferioare, instabilitate în timpul mersului.

Pacienta se consideră bolnavă din anul 1990, când, la vârsta de 40 de ani, a debutat slăbiciunea în membrele inferioare. În anul 2005 a fost stabilit diagnosticul de Distrofie musculară progresivă și a fost internată în secție specializată de neurologie. În anul 2008 a apărut fibrilația atrială, dar investigații suplimentare nu a efectuat. Starea generală s-a agravat cu 2 luni înainte de internare, când, pe fondalul tratamentului cu Aspirină 75mg și Trimetazidină 35mg x 2 ori/zi, s-a intensificat dispneea la efort fizic și a apărut dispneea în repaus. În cadrul unui examen de rutină pune în gardă bradisistolia, iar pe 18.04.2011 pacienta este internată în Institutul de Cardiologie.

Anamneza eredo-colaterală este neagravată.

Examenul obiectiv: tegumentele palide, curate, uscate. Constituțional - normostenică. Ganglionii limfatici periferici nu sunt măriți. Fără edeme periferice și fără dilatări varicoase ale venelor membrelor inferioare.

Limitele matității relative ale cordului mărite: limita superioară în spațiul intercostal III, limita dreaptă – pe linia parasternală dreaptă, limita stângă – cu 1 cm lateral de linia medioclaviculară stângă. Zgomotele cordului aritmice, atenuate. Suflu sistolic la apex și tricuspidă cu intensitatea 3/6. Frecvența contracțiilor cardiace (FCC) - 55 b/min. Tensiunea arterială: 130/80 mmHg la brațul drept și 140/85 mmHg la brațul stâng.

Examenul aparatului respirator, sistemului digestiv și urogenital – fără semnificație clinică. La examenul neurologic atrage atenția hipotonusul muscular difuz și forța musculară scăzută la membrele inferioare și păstrată la membrele superioare. În rest, examenul neurologic fără patologie.

Analiza generală a sângelui și a urinei în limitele normei. Indicele protrombinic – 87%, INR (International normalized ratio) – 1,18; creatinina, ureea, bilirubina, colesterolul total, lipoproteidele cu densitate înaltă, lipoproteidele cu densitate joasă, trigliceridele, transaminazele hepatice în limitele normei. Creatinfosfokinaza (CFK) totală – 70 U/l, fracția MB – 17 U/l. Troponinele negative.

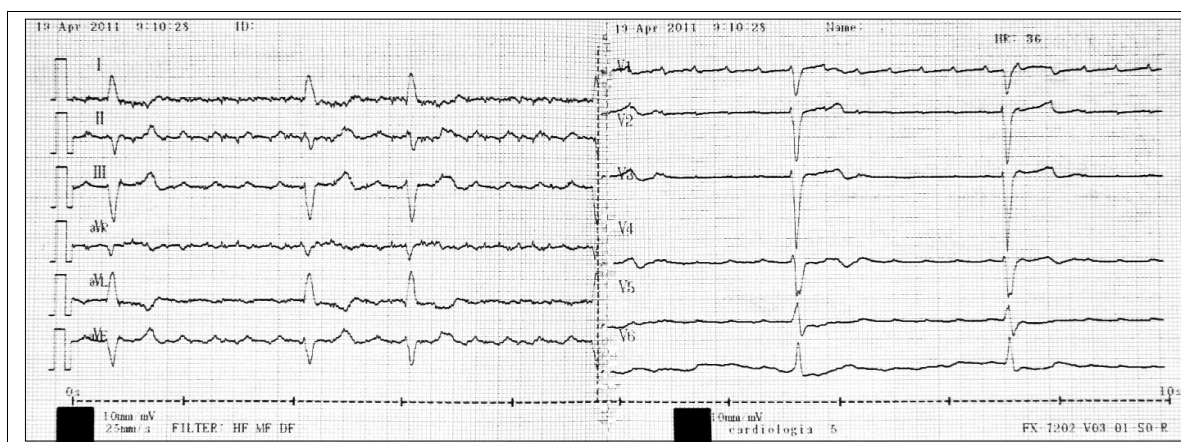


Figura 1 – Electrocardiograma pacientei. FCC medie: 36 b/min.

Electrocardiograma (EKG) denotă flutter atrial neregulat 3:1, 6:1 cu FCC: 33-85 b/min (FCC medie: 36 b/min). Axa electrică a cordului deviată extrem spre stânga. Bloc de ram stâng al fascicolului Hiss. Atrage atenția lipsa creșterii undei R în derivațiile V1-V4. (Figura 1).

Echocardiografia a dezvăluit dilatări ale tuturor compartimentelor cordului: atriul stâng – 51mm (limitele normei: 20-40mm), ventricolul stâng – 63mm (limitele normei: 35-56mm), atriul drept – 33mm (limitele normei: 20-40mm), ventricolul drept – 47mm (limitele normei: 7-26mm). Funcția de contracție a miocardului ventricolului stâng (VS) redusă moderat difuz, fracția de ejeție – 40%. La doppler echocardiografie sunt prezente regurgități valvulare importante (insuficiența valvei mitrale și valvei tricuspide II-III) și hipertensiune pulmonară moderată (presiunea sistolică în artera pulmonară 40mmHg).

Monitorizarea Holter EKG timp de 24 de ore a confirmat bradisistolia cu FCC medie 42b/min (FCC medie ziua – 44 b/min, noaptea – 34b/min) și a demonstrat prezența a 10 pauze de până la 2,9 secunde pe fondal de flutter atrial neregulat și a extrasistoliei ventriculare frecvente politope, polimorfe, periodic aloritmie de tip bi-, trigeminie (Lown II, III, IVa, V) [Figura 2].



Figura 2 – Pauza 2,9 secunde înregistrată la monitorizarea Holter EKG.

20.04.2011, 23:19:38, 25 mm/s, 20 mm/mV, A – canalul CM5, B – Canalul CC5

Electromiografia cu ace a membrelor inferioare: indicii electrofiziologici prin stimulodectecție în limitele normei.

Discuții

Analizând cazul clinic respectiv și datele literaturii privind problema distrofiei musculare și patologiei cardiace, apar unele întrebări: Cum ar putea fi explicată patologia cardiacă la această pacientă? Cum ar trebui abordată patologia cardiacă în acest caz?

Afectarea sistemului cardiovascular la pacienta respectivă este o manifestare a distrofiei musculare progresive, forma centurilor (LGMD). Distrofiile musculare progresive forma centurilor este grupa de afecțiuni ce reunește mai multe forme de distrofii musculare cu transmitere genetică, cu expresivitate la ambele sexe și care se manifestă clinic printr-o atingere a centurii pelviene, scapulare sau a ambelor centuri, predominant regiunea proximală, fără o ordine preferențială, cu o evoluție variabilă de 20-30 de ani și pentru care contracturile musculare nu sunt caracteristice.^[1,2] Clasificarea distrofiei musculare este bazată pe caracteristicile clinice și moleculare. În conformitate cu aceasta deosebim forme cu transmitere autosomal recesivă (LGMD2) și autosomal dominantă (LGMD1).^[10]

În diagnosticul diferențial este necesar de luat în considerație particularitățile diferitor tipuri de LGMD (tabelul 1).

Manifestările clinice predominante pentru cele mai frecvente tipuri de LGDM^[16]

Patologia	Vârsta de debut ¹	Slăbiciunea ²	Nivelul CFK ³	Hipertrofia musculară ⁴	Contracturi ⁵	Caracteristici speciale ⁶	Respirator ⁷	Cardiac ⁸
LGDM1A	c, d	proximală/distală	A	Nu	Nu	Dizartria	Nu	Da
LGDM1B	a, b	proximală/distală	A	Nu	Da		Da	Da A, CM
LGDM1C	a-d	proximală/distală	B/C	Unele cazuri	Nu	CMRIP, RMD	Nu	Nu
LGDM2A	a-c	proximală	B/C	Unele cazuri	Da		Nu	Nu
LGDM2B	b, c	proximală/distală	C	Nu	Nu		Nu	Nu
LGDM2C-F	a, b	proximală	B/C	Da	Secundare		Da	Da CM
LGDM2I	a-d	Proximală	B/C	Da	Nu		Da	Da CM

¹ Vârsta de debut pentru majoritatea pacienților: a <10 ani, b: 10-20 ani, c: 20-40 ani, d: >40 ani.

² Patternul distribuției slăbiciunii musculare a membrilor.

³ Nivelul creatinfosfokinazei totale la momentul diagnosticului: A: normală sau ușor crescută <5ori peste limita de sus a normei, B: de 5-10 ori peste limita de sus a normei, C: >10 ori peste limita de sus a normei.

⁴ Poate avea loc hipertrofia mușchilor membrilor.

⁵ Pot fi prezente contracturile articulare precoce stabile.

⁶ Constrații musculare rapide induse de percuție (CMRIP), Boala spasmelor musculare periodice (Rippling muscle disease – RMD).

⁷ Prezența complicațiilor respiratorii frecvente.

⁸ Prezența complicațiilor cardiace frecvente. A: aritmie, CM: cardiomiopatie.

Astfel, din formele dominante, importanță în practica cardiologică prezintă LGMD1B, care se asociază cu dereglări cardiace de tipul cardiomiopatiei dilatative și dereglărilor severe de conducere (până la bloc atrio-ventricular complet), frecvent este istoric familial de moarte subită cardiacă.^[12] Din formele recesive, subtipurile LGMD2C-2F, se asociază cu afectarea cardiacă.^[13] Au fost raportate 10 cazuri de cardiomiopatie dilatativă la 10 pacienți cu LGMD tip 2E din 6 familii diferite, la 2 din ei s-a depistat și fibrilație atrială.^[14] Forma recesivă LGMD2I are un spectru larg de prezentări, ce încep în a doua-treia decadă de viață, slăbiciunile musculare sunt moderate, însă cardiomiopatia dilatativă se detectează în 50% cazuri.^[15]

În **concluzie**, luând în considerație că la pacientă se notează debutul tardiv al patologiei neurologice (la aproximativ 40 de ani), afectarea preponderent a membrilor inferioare, cu predominarea regiunii proximale, valorile normale ale CFK totale, prezența afectării cardiace, putem presupune tipul LGMD1B cu afectarea cardiovasculară manifestată prin cardiomegalie cu reducerea funcției sistolice a ventricolului stâng și aritmii severe.

În ceea ce privește întrebarea despre conduită patologiei cardiace la pacienta respectivă, am remarca că tratamentul este în fond simptomatic: al insuficienței cardiace și al aritmiilor. Se recomandă administrarea de lungă durată a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, spironolactonei și warfarinei.^[16] Ar fi preferabilă și asocierea beta-blocantelor, dar ele nu pot fi indicate la pacienta noastră din cauza bradisistoliei și pauzelor (până la 2,9 s). Bradisistolia la această pacientă indică indirect prezența tulburărilor de conducere atrio-ventriculare (bloc AV grad II). Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie, a Asociației Europene de Ritm Cardiac și Federației Europene de Științe Neurologice pacienta ar avea indicații (clasa IB) pentru implantare de stimulator cardiac.^[16,17] Având în vedere natura ereditară a bolii a fost recomandată consultarea rudelor.

Bibliografie

1. D'Angelo MG, Bresolin N. *Report of the 95th European Neuromuscular Centre (ENMC) sponsored international workshop cognitive impairment in neuromuscular disorders*. Naarden, The Netherlands, 13-15 July 2001. *Neuromuscul Disord*. 2003 Jan;13(1):72-9
2. Bushby KM, Beckmann JS. *The 105th ENMC sponsored workshop: pathogenesis in the non-sarcoglycan limb-girdle muscular dystrophies*. Naarden, April 12-14, 2002. *Neuromuscul Disord*. 2003 Jan;13(1):80-90.
3. Măgureanu S. *Afecțiuni neuromusculare la sugar, copil și adolescent*. Ed Amaltea, București 2005; vol I-II: 104-119, 306-328, 406-428.

4. Damian Irene. “*Studiul corelațiilor anatomo-clinice, morfologice și imunohistochimice în distrofiile musculare*”. Teza de doctorat. Universitatea “Ovidius” Constanța 2008
5. Marshall P, Galasko C. *No improvement in delay in diagnosis of Duchenne muscular dystrophy*. Lancet 1995; 345:590-1
6. El-Bohy AA, Wong BL. *The diagnosis of muscular dystrophy*. Pediatr Ann. 2005. Jul 34(7):525-30
7. Emer A.E., Skinner R., *The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapular humeral dystrophy and Bethlem myopathy*. Muscle&Nerve 2002, 15, 591-6
8. Sveen ML, Schwartz M, Vissing J. *High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark*. Ann Neurol. 2006 May; 59(5):808-15
9. Wong BL. *Muscular dystrophies*. Pediatr Ann. 2005 Jul; 34(7):507-10
10. Finsterer Josef, Ramaciotti Claudio, Wang Ching H. *Cardiac findings in congenital muscular dystrophies*. PEDIATRICS Vol.126, Nr.3, 1 septembrie 2010, p.538 -545.
11. McNally Elizabeth M; MacLeod Heather. *Therapy Insight: Cardiovascular Complications Associated With Muscular Dystrophy*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005;2(6):301
12. Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, et al. *Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B)*. Hum Mol Genet 2000; 9(9):1453–9.
13. Dellefave Lisa M., McNally Elizabeth M. *Cardiomyopathy in neuromuscular disorders*. Progress in Pediatric Cardiology 24 (2007) 35–46.
14. Fauchier L, Babuty D, Pellioux S, Toutain A, Cosnay P. *Troubles conductifs et troubles du rythme dans les myopathies périphériques*. Arch Mal Coeur Vaiss 2004; 97: 25-33.
15. Dulac Y, Wahbi K, Latcu DG, et al. *Surveillance rythmologique de l'enfant et l'adolescent avec maladie neuro-musculaire*. Arch Mal Coeur Vaiss 2007; 100: 490-5.
16. Norwood, F., De Visser, M., Eymard, B., Lochmüller, H. and Bushby, K. (2007), *EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies*. European Journal of Neurology, 14: 1305–1312. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01979.x
17. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgano FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M; European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. *Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association*. Eur Heart J. 2007 Sep;28(18):2256-95. Epub 2007 Aug 28.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ȘI URGENȚELE HIPERTENSIVE LA FEMEI

Gheorghe Ciobanu

Catedra “Urgențe Medicale” USMF “N. Testemițanu”,
Centrul Național Științifico-Practic Medicină de Urgență

Summary

Arterial hypertension and hypertensive emergency on the women

Hypertension is an extremely common clinical problem, affecting approximately 30% of adult female in Republic of Moldova. Hypertensive emergencies and urgencies represent 54,8% of all cardiovascular urgencies-emergencies and the most frequent types of end-organ damage in hypertensive emergencies are cerebral infarction and transient ischemic attack (28,3%), acute left ventricular failure with pulmonary edema (22,6%), acute myocardial infarction and unstable angina pectoris (18,4%) and hypertensive encephalopathy (17,9%).