

MAŁGORZATA LUDZIA, EWA SMERECZYŃSKA-WIERZBICKA, *BOŻENA WERNER

Aspekty diagnostyczne i terapeutyczne zespołu Marfana w wieku rozwojowym

Diagnostic and therapeutic considerations in patients with Marfan syndrome

Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bożena Werner

Summary

Marfan's syndrome (MFS) is a systemic, autosomal dominant connective tissue disease. It is caused mainly by the mutations in the *FBN1* gene and is connected with extracellular matrix protein fibrillin-1. The incidence is about 2-3 per 10 000. About 70-75% of cases are inherited in an autosomal dominant fashion and the remaining are de-novo mutations.

The most common findings involve cardiovascular, ocular and skeletal systems. The cardinal manifestations typically involving MFS are aortic root aneurysm/dissection and ectopia lentis.

The other common manifestations are mitral valve prolapse, proximal aortic aneurysm, dolichocephaly, pectus carinatum deformity, enophthalmos, scoliosis, long-bone overgrowth.

The manifestation in neonatal Marfan syndrome, in contrast to classical Marfan syndrome, is a rapidly progressing multi-valvular cardiac disease. The death connected with congestive heart failure happens mainly within the first year of life.

Prognostic factors for life expectancy of patients with Marfan syndrome depend on the type of the MFS and in classical MFS – depend on the rate of aortic root dilatation, which leads to dissection or rupture.

Pharmacological management includes beta blockers, angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitor as a preventive treatment to slow aortic root dilatation.

Keywords

Marfan syndrome, children, cardiovascular defects, aortic root dilatation, aortic dissection

WPROWADZENIE

Zespół Marfana (ang. *Marfan's syndrome* – MFS) jest najczęstszą, dziedziczną chorobą tkanki łącznej, dotyczącą budowy białka – fibryliny. Po raz pierwszy został opisany pod koniec XIX wieku przez francuskiego pediatrę Antoine'a Bernharda Marfana (1), natomiast gen odpowiedzialny za rozwój zespołu Marfana został opisany dopiero 100 lat później, w 1991 roku. MFS charakteryzuje się przede wszystkim zmianami w obrębie układu sercowo-naczyniowego, układu kostno-stawowego oraz narządu wzroku.

PATOFIZJOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

Zespół Marfana jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, chociaż badania zaznaczają, iż w 25-30% mutacje powstają *de novo* (2-5). Wywołany jest mutacjami genu *FBN1*, który znajduje się na chromosomie 15q21. Gen ten koduje budowę i funkcję fibryliny 1. Jest to glikoproteina macierzy zewnątrzkomórkowej, a jej niedobór prowadzi do osłabienia włókien sprężystych tkanki łącznej i zaburzeń regulacji TGF-beta.

Liczba możliwych mutacji genu jest bardzo duża, zidentyfikowano już ponad 1500 mutacji, dlatego też ekspresja

fenotypowa jest bardzo zmienna, nawet w obrębie jednej rodziny (2-4).

Objawy kliniczne mogą być obecne w wieku noworodkowym, jednak zdecydowanie częściej pojawiają się w późniejszym dzieciństwie (5-7). Noworodkowy zespół Marfana (nMFS) charakteryzuje się ciężkim przebiegiem oraz zaznaczonymi zmianami patofizjologicznymi występującymi już od urodzenia.

Szacuje się, iż zespół Marfana występuje z częstością ok. 2-3 na 100 000, z podobną częstotliwością odnośnie do płci i rasy.

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

W celu oszacowania ryzyka występowania zespołu Marfana stosuje się kryteria zmodyfikowanej klasyfikacji Ghent (8) z 2010 roku (tab. 1a, b).

Ustalenie rozpoznania wymaga wystąpienia głównych objawów w zakresie co najmniej dwóch układów oraz zajęcia trzeciego układu.

Zmodyfikowana klasyfikacja Ghent powstała w oparciu o poprzednią klasyfikację Ghent z 1996 roku, jednak tętniak/rozwarstwienie opuszki aorty i obustronne przemieszczenie soczewek odgrywają większą rolę niż poprzednio. Zwrócono również większą uwagę na wyniki badań genetycznych.

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie ustalane jest przede wszystkim w oparciu o objawy kliniczne. Może być ono trudne, gdyż wiele cech klinicznych pojawia się z wiekiem, a niektóre schorzenia są częste w populacji ogólnej (np. skolioza, prolaps płatków zastawki mitralnej). Badania genetyczne mogą być pomocne w ustaleniu rozpoznania, jednak mutacje w genie *FBN1*

Tab. 1a. Zmodyfikowane kryteria Ghent 2010 (8)

Nieobciążony wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana oraz:
1) poszerzenie opuszki aorty z-score > 2 i podwinięcie soczewki
2) poszerzenie opuszki aorty z-score > 2 i stwierdzenie mutacji genu <i>FBN1</i>
3) poszerzenie opuszki aorty z-score > 2 i ≥ 7 punktów w skali systemowej
4) podwinięcie soczewki i stwierdzenie mutacji <i>FBN1</i>
Obciążony wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana oraz:
5) podwinięcie soczewki
6) ≥ 7 punktów w skali systemowej
7) > 20. roku życia poszerzenie opuszki aorty z-score ≥ 2 , a ≤ 20 . roku życia z-score ≥ 3

Tab. 1b. Zmodyfikowana klasyfikacja Ghent 2010 (8) – skala systemowa

Skala systemowa – maksymalnie 20 pkt ≥ 7 zmiany układowe
dotadni objaw kciuka i nadgarstka – 3 pkt (dotadni objaw kciuka lub nadgarstka – 1 pkt)
kurza klatka piersiowa – 2 pkt (szewska klatka piersiowa lub asymetria klatki piersiowej – 1 pkt)
zniekształcenie ustawienia stóp – 2 pkt (płaskostopie – 1 pkt)
odma opłucnowa – 2 pkt
ektazja worka opony twardej – 2 pkt
<i>protrusio acetabuli</i> – 2 pkt
zmniejszenie proporcji górnej do dolnej części ciała i zwiększony stosunek rozpiętości ramion do wzrostu bez ciężkiej skoliozy – 1 pkt
skolioza lub kifoza odcinka piersiowo-lędźwiowego – 1 pkt
ograniczony wyprost stawu łokciowego – 1 pkt
cechy dysmorficzne twarzy (3/5): dolichocefalia, głębokie osadzenie gałek ocznych, skośno-dolny przebieg szpar powiekowych, hipoplazja szczęki, retrognacja – 1 pkt
rozstępy – 1 pkt
krótkowzroczność > 3 dioptrii – 1 pkt
wypadanie płatków zastawki mitralnej – 1 pkt

udaje się zidentyfikować w około 90% przypadków, tak więc negatywny wynik badania genetycznego nie wyklucza rozpoznania zespołu Marfana.

Ze względu na zbliżony obraz kliniczny zespół Marfana często bywa mylony z innymi zaburzeniami tkanki łącznej, takimi jak zespół Loeyisa-Dietza, fenotyp MASS (ang. *Mitral valve prolapse* – MPV (wypadanie płatków zastawki mitralnej)), Myopia (krótkowzroczność), *Aortic root dilatation* (poszerzenie opuszki aorty), *Skin and Skeletal manifestations* (objawy skórne i szkieletowe)), zespół Ehlersa-Danlosa (nadmierna elastyczność skóry i stawów), rodzinny tętniak aorty czy dwupłatkowa zastawka aorty (ang. *bicuspid aortic valve* – BAV) z poszerzeniem aorty (3, 4).

Co więcej, ze względu na swoją zmienność fenotypową i często niecharakterystyczny obraz rozpoznanie niejednokrotnie zostaje postawione bardzo późno, czasem podczas badań sekcyjnych lub w następstwie rozpoznania u członka rodziny.

OBJAWY KLINICZNE

Zespół Marfana manifestuje się w zakresie budowy ciała: charakterystycznie długimi kończynami i szczupłą budową ciała, arachnodaktylią, deformacjami klatki piersiowej, skoliozą oraz nadmierną wiotkością więzadeł stawowych. W zakresie narządu wzroku problemy dotyczą przede wszystkim soczewki – mogą występować: podwichnięcie soczewek, mikrosferofakia, szczelina soczewki, przedwczesna zaćma oraz krótkowzroczność. Najczęstsze problemy w zakresie układu krążenia to prolaps oraz niedomykalność zastawek serca, poszerzenie aorty wstępującej, tętniaki i rozwarstwienia aorty, poszerzenie pnia płucnego oraz występowanie tętniaków tętnic obwodowych (2-7, 9).

Poszerzanie się aorty ma tendencję do progresji. Narastające poszerzenie aorty wstępującej prowadzi do powstania tętniaków oraz do rozwarstwienia aorty. Poszerzanie się aorty wstępującej najczęściej rozpoczyna się na poziomie zatok Valsalvy, z czasem dochodzi również do poszerzenia pierścienia aortalnego, co skutkuje niedomykalnością zastawki aortalnej.

POSTĘPOWANIE

Czynniki prognostyczne dotyczące długości życia pacjentów z zespołem Marfana to przede wszystkim szybkość poszerzania aorty, która prowadzi do jej rozwarstwienia lub pęknięcia. Jak opublikowano w 1972 roku, średnia długość życia pacjentów nieleczonych wynosiła 32 lata (10). Jednak obecne możliwości terapeutyczne, farmakologiczne i chirurgiczne spowodowały wydłużenie życia do 60-70 lat.

Szybkość poszerzania aorty jest nieprzewidywalna, stąd też konieczność regularnych kontroli kardiologicznych minimum raz w roku, a niedługo po postawieniu rozpoznania lub też przy szybko postępującym poszerzaniu aorty – co 6 miesięcy. Ryzyko rozwarstwienia wzrasta przy poszerzeniu aorty ponad 5 cm i poszerzaniu się powyżej 1 cm w skali roku.

W czasie badań kontrolnych powinno być wykonane badanie echokardiograficzne z dokładną oceną średnicy aorty: w miejscu pierścienia, zatok, punktu połączenia opuszki z aortą wstępującą (ang. *sinotubular junction* – STJ), aorty wstępującej i zstępującej. W zależności od wyników badania

echokardiograficznego, budowy klatki piersiowej (związanych z nią trudności w obrazowaniu echokardiograficznym) oraz w przypadku ustalania dokładnych wskazań do operacji kardiologicznej lub podejrzenia rozwarstwienia aorty należy wykonać kardiologiczny rezonans magnetyczny (CMR).

Ze względu na ryzyko występowania arytmii komorowych pacjent z MFS powinien również okresowo mieć wykonane monitorowanie EKG metodą Holtera (11).

LECZENIE

W leczeniu farmakologicznym u pacjentów z zespołem Marfana (w tym również u dzieci) stosuje się beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Beta-adrenolityki zmniejszają wartości ciśnienia tętniczego oraz różnicę pomiędzy ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym, a co za tym idzie naprężenie ściany aorty i w konsekwencji spowalniają tempo poszerzania aorty (12).

Antagonista receptora 1 angiotensyny II, jak potwierdzono w wielu doniesieniach, jest dodatkowo użyteczny ze względu na antagonizowanie TGF-beta. Zahamowanie TGF-beta za pomocą leków blokujących receptor typu 1 angiotensyny II również spowalnia tempo poszerzania się aorty (13, 14).

Istnieją konkretne zalecenia dotyczące leczenia operacyjnego aorty u dorosłych z zespołem Marfana, według których pacjentów należy poddać leczeniu operacyjnemu, jeżeli maksymalna średnica opuszki wynosi 50 lub 45 mm i występują dodatkowe czynniki ryzyka:

- wywiad rodzinny rozwarstwienia,
- poszerzenie postępuje o > 2 mm/rok,
- dodatkowo występuje ciężka niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej,
- kobieta z MFS planuje ciążę.

U dzieci zalecenia co do leczenia operacyjnego są ustalane indywidualnie.

WYSIŁEK FIZYCZNY

Wykonywanie wysiłku fizycznego jest wskazane, jednak istnieją pewne ograniczenia co do wykonywanych wysiłków – ćwiczenia powinny być izokinetyczne, wysiłek aerobowy (15-18).

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego pacjenci powinni unikać wysiłku fizycznego o dużym natężeniu, szczególnie ćwiczeń izometrycznych, współzawodnictwa sportowego i sportów kontaktowych (11).

Również American College of Cardiology zaleca, by niezależnie od stopnia poszerzenia aorty pacjenci z zespołem Marfana nie uczestniczyli w sportach kontaktowych oraz tych związanych z dużym ryzykiem urazu ciała, natomiast dzieci z poszerzeniem aorty z-score < 2, bez ciężkiej/umiarkowanej niedomykalności zastawki mitralnej mogą uprawiać sport wyczynowy klasy zarówno IA, jak i IIA (16).

NOWORODKOWY ZESPÓŁ MARFANA

Postać noworodkowa zespołu Marfana przebiega zupełnie inaczej w porównaniu do MFS u starszych pacjentów.

Noworodkowy zespół Marfana to rzadka i ciężka postać tej choroby. W okresie noworodkowym cechy fenotypowe są

Tab. 2. Doniesienia na temat noworodkowego zespołu Marfana. Opracowanie własne

Pacjent (publikacja)	Cechy fenotypowe	Główny problem kliniczny po urodzeniu
Noworodek 1 urodzony o czasie (24)	Mikrognacja, arachnodaktylia, zniekształcone małżowiny uszne	Przepuklina rozworu przętykowego
Noworodek 2 urodzony o czasie (25)	Głęboko osadzone oczy, przykurcze w stawach	Ciężkie poszerzenie opuszki aorty oraz pnia płucnego, umiarkowana niedomykalność zastawki mitralnej, zwignięcie obu soczewek
Noworodek 3 urodzony o czasie (26)	Mikrognacja, enoftalmia, duże płatki uszu, wysokie podniebienie, długie palce u stóp i rąk, przykurcze w stawach kolanowych i nadgarstkach, lejkowata klatka piersiowa	Poszerzenie opuszki aorty, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej, nadciśnienie płucne, niewydolność krążeniowo-oddechowa
Noworodek 4 urodzony przedwcześnie (26)	Duże płatki uszu, mikrognacja, dolichocefalia, nadmiar skóry okolicy czołowej, enoftalmia, długie palce u rąk, przykurcze nadgarstków, lejkowata klatka piersiowa	Poszerzenie opuszki aorty, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej, nadciśnienie płucne, niewydolność krążeniowo-oddechowa

bardziej wyrażone, przebieg choroby jest cięższy i związany z wyższą śmiertelnością w porównaniu do zespołu Marfana o klasycznym przebiegu (19-21). Ponadto, przeprowadzone badania dowodzą, że pacjenci z noworodkowym zespołem Marfana wymagają operacji wcześniej niż pacjenci z klasycznym przebiegiem choroby, a poszerzenie się aorty wyrażone w z-score jest większe (22).

Rozpoznanie, podobnie jak w klasycznym zespole Marfana, ustalane jest na podstawie objawów klinicznych obejmujących m.in. układ krążenia, oddechowy oraz układ szkieletowy. Kliniczne cechy zespołu spotykane w okresie noworodkowym to m.in. arachnodaktylia, przykurcze stawów, duże uszy, luźna skóra, podwichnięcie soczewki, niedorozwój mięśni, poszerzenie opuszki aorty, niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej oraz rozedma płuc.

Dowodzono również, że istnieją znaczące różnice pod względem genetycznym w noworodkowym typie zespołu. Wywiad rodzinny jest negatywny w 70-100% przypadków klasycznego zespołu Marfana, natomiast tylko w 20-30% przypadków u noworodków (23).

Niezwykle ważne jest postawienie rozpoznania we wczesnym okresie życia, gdyż może to pozwolić na wczesne leczenie i poprawę rokowania. Podstawowym badaniem diagnostycznym jest badanie echokardiograficzne, które pozwala na kontrolę szerokości opuszki aorty oraz stopnia

niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych, co może prowadzić do niewydolności serca. Niewydolność serca jest główną przyczyną śmierci w tej grupie pacjentów. Postępująca niedomykalność zastawek przedsionkowo-komorowych jest więc przyczyną złej prognozy w przebiegu noworodkowego zespołu Marfana.

W literaturze można znaleźć niewiele doniesień na temat przypadków noworodkowego zespołu Marfana (tab. 2).

PODSUMOWANIE

Ze względu na zmienność i nieprzewidywalność stopnia poszerzenia aorty, pacjenci z zespołem Marfana muszą podlegać regularnej kontroli kardiologicznej przez całe życie. Zastosowanie odpowiedniego leczenia farmakologicznego może opóźnić lub nawet spowodować brak konieczności działania operacyjnego.

Ważne jest również, by pacjenci pamiętali o informowaniu lekarzy o swojej chorobie genetycznej, co może znacznie ułatwić diagnostykę i szybsze postępowanie w stanach nagłych.

Należy podkreślić, że zespół Marfana rozpoznawany jest przede wszystkim na podstawie objawów klinicznych, a więc zadaniem lekarzy pierwszego kontaktu jest kierowanie dzieci z podejrzeniem MFS do specjalistów: kardiologów, okulistów, ortopedów w celu weryfikacji rozpoznania.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Piśmiennictwo

1. Marfan A : Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1896; 13: 220-226.
2. Castellano J, Silvay G, Castillo J: Marfan Syndrome. Clinical, Surgical, and Anesthetic Considerations. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2014; 18(3): 260-271.
3. Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V: Marfan syndrome, part 1: pathophysiology and diagnosis. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 256-265.
4. Judge D, Dietz H: The Marfan's syndrome. Lancet 2005; 366: 1965-1976.
5. Von Kodolitsch Y, Robinson P: Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. Heart 2007; 93(6): 755-760.
6. Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V: Marfan syndrome, part 2: treatment and management of patients. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 266-276.

Adres do korespondencji

*Bożena Werner
 Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego
 i Pediatrii Ogólnej
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
 tel.: +48 (22) 317-95-88
 bozena.werner@wum.edu.pl

7. Keane MG, Pyeritz RE: Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008; 117: 2802-2813.
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
9. Hoffjan S: Genetic dissection of Marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. *Mol Syndromol* 2012; 3: 47-58.
10. Murdoch J, Walker B, Halpern B et al.: Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 804-808.
11. The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology: ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2915-2957.
12. The Task Force for the diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology: ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Our Heart J* 2014; 35: 2873-2926.
13. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM et al.: Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99(3): 406-409.
14. Habashi J, Judge D, Holm T et al.: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006; 312(5770): 117-121.
15. Braverman A: Exercise and the Marfan syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 387-395.
16. Maron B, Zipes D, Kovacs R: The Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.: 36th Bethesda Conference: Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1318-1321.
17. Gibson C, Nielsen C, Alex R, Cooper K: Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm. *J Appl Physiol* 2017; 123(1): 147-160.
18. Mas-Stachurska A, Siegert A, Batlle M, Gorbenko Del Blanco D: Cardiovascular Benefits of Moderate Exercise Training in Marfan Syndrome: Insights From an Animal Model. *J Am Heart Assoc* 2017; 6(9): pii: e006438.
19. Morse R, Rockenmacher S, Pyeritz R et al.: Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 1990; 86: 888-895.
20. Gross D, Robinson L, Smith L et al.: Severe perinatal Marfan syndrome. *Pediatrics* 1989; 84: 83-89.
21. Summers K, Nataatmadja M, Xu D et al.: Histopathology and fibrillin-1 distribution in severe early onset Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 139: 2-8.
22. Ware A, Miller D, Erickson L et al.: Marfan syndrome associated aortic disease in neonates and children: a clinical-morphologic review. *Cardiovasc Pathol* 2016; 25: 418-422.
23. Shih H, Liu W, Chen T: Neonatal Marfan syndrome – a case report. *Acta Cardiol Sin* 2004; 20: 171-175.
24. Hermant. Siegel M, Mathur A et al.: Neonatal Marfan syndrome with hiatus hernia and intrathoracic stomach. *J Perinatal* 2013; 33: 652-653.
25. Ramaswamy P, Lytrivi I, Nguyen K et al.: In utero presentation with aortic and pulmonary artery dilatation and successful repair of an acute flail mitral valve leaflet in infancy. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 763-765.
26. Ghandi Y, Zanjani K, Mazhari-Mousavi S et al.: Neonatal Marfan Syndrome: Report of two cases. *Iran J Pediatr* 2013; 23: 113-117.

nadesłano: 5.04.2018
 zaakceptowano do druku: 26.04.2018