

MAŁGORZATA LUDZIA, RADOSŁAW PIETRZAK, \*BOŻENA WERNER

# Zespół Marfana u 7-letniej dziewczynki – opis przypadku

A 7-year-old girl with Marfan syndrome – a case study

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

## Summary

Marfan syndrome is a systemic, autosomal dominant connective tissue disorder with variable expressivity. An early diagnosis is challenging but important, because Marfan syndrome is associated with premature death in untreated patients.

The authors present a case of a 7-year-old girl with Marfan syndrome. The child's father was diagnosed with Marfan syndrome confirmed by genetic tests. The first symptoms of Marfan syndrome in the presented patient occurred at the age of 2 years, when she presented with mitral and tricuspid valve prolapse, scoliosis, joint hypermobility and body height above 97 percentile. In regular check-ups, aortic root dilatation and the enlargement of the left ventricle were first described one year later. It was decided to introduce beta blocker therapy. Due to the further progression of left ventricular enlargement the girl was given additionally angiotensin II receptor antagonist. In echocardiography follow up no increasing of the aortic root dilatation and the left ventricular enlargement is observed.

## Keywords

Marfan syndrome, children, aortic root dilatation, beta blockers, angiotensin II receptor antagonists

## WSTĘP

Zespół Marfana (ang. *Marfan's syndrome* – MFS) jest zaburzeniem tkanki łącznej dotyczącym budowy białka fibryliny, charakteryzującym się zmianami głównie w obrębie układu sercowo-naczyniowego, układu kostno-stawowego oraz narządu wzroku.

Najczęstszymi nieprawidłowościami obserwowanymi w zakresie układu krążenia są: wypadanie płatków, niedomykalność zastawki dwudzielnej, poszerzenie aorty wstępującej, poszerzenie pnia płucnego oraz rozwarstwienie aorty.

Przyczyną nagłego zgonu u pacjentów z zespołem Marfana może być pęknięcie tętniaka aorty, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej. Znaczący wpływ na wydłużanie się w ostatnich latach spodziewanej długości życia u pacjentów z zespołem Marfana ma rozwój technik

leczenia kardiochirurgicznego oraz profilaktyczne stosowanie leczenia farmakologicznego: leków beta-adrenolitycznych, inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz antagonistów receptora angiotensyny II (1-4).

## OPIS PRZYPADKU

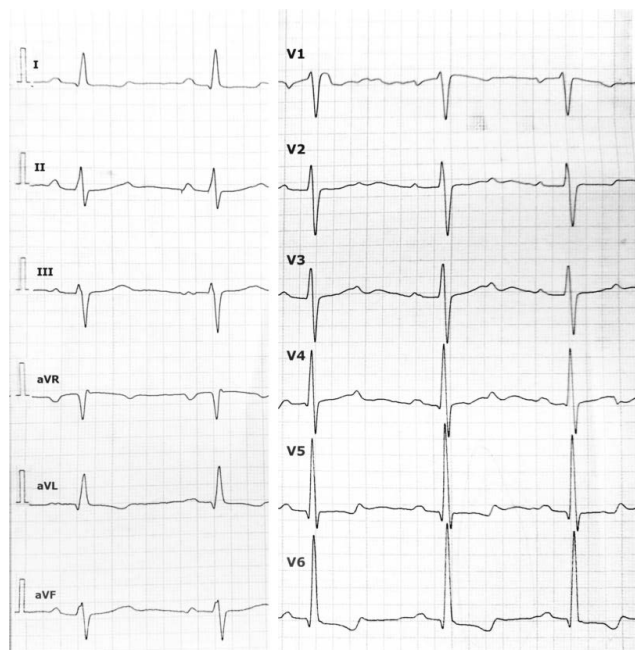
Obecnie 7-letnia dziewczynka od urodzenia pozostaje pod opieką poradni kardiologicznej z powodu wywiadu rodzinnego występowania zespołu Marfana. Ojciec dziecka, u którego rozpoznano zespół Marfana, był dwukrotnie leczony kardiochirurgicznie. W 20. roku życia wszczepiono u niego protezę zastawki aortalnej i aorty wstępującej oraz mechaniczną zastawkę mitralną, natomiast w wieku 36 lat był leczony z powodu rozwarstwienia aorty typu B.

U dziewczynki objawy zespołu Marfana: wysokość ciała > 97 c, wiotkość stawów, wady postawy: asymetryczna bu-

dowa klatki piersiowej i skolioza oraz wypadanie płatków zastawki dwudzielnej i trójdzielnej z łagodną niedomykalnością stwierdzono w 2. roku życia. Rodzinne występowanie choroby, mutację w obrębie genu *FBN1* potwierdzono badaniami genetycznym.

Początkowo w okresowych kontrolach w poradni kardiologicznej, zarówno w badaniu klinicznym, jak i w badaniach dodatkowych, u dziewczynki nie obserwowano istotnych zaburzeń hemodynamicznych. Według relacji rodziców dobrze tolerowała wysiłek fizyczny, nie zgłaszała żadnych dolegliwości ze strony układu sercowo-naczyniowego. W 3. roku życia po raz pierwszy u dziewczynki zaobserwowano istotne nieprawidłowości w badaniach dodatkowych. W tym czasie w wywiadzie i badaniu przedmiotowym nadal nie obserwowano istotnych objawów klinicznych ze strony układu krążenia poza szmerem skurczowym 3/6 w skali Levine'a z *punctum maximum* na koniuszku promieniującym wzdłuż lewego brzegu mostka. Parametry życiowe, w tym częstość pracy serca i wartości ciśnienia tętniczego krwi, pozostawały w normie.

W spoczynkowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG zaobserwowano cechy przerostu i przeciążenia lewej komory (ryc. 1). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono powiększoną sylwetkę serca – wskaźnik sercowo-płucny wynosił 0,6 (ryc. 2). W badaniu echokardiograficznym wykazano powiększenie lewej komory (z-score 2,88), wypadanie płatków zastawki mitralnej z umiarkowaną niedomykalnością, niedomykalność zastawki trójdzielnej II stopnia oraz poszerzenie pierścienia zastawki aorty (z-score +3,02) i opuszki (z score +3,53), szerokość aorty wstępującej, jak i w miejscu łącza opuszkowo-tubularnego (ang. *sinotubular junction* – STJ) były w normie. Zarejestrowano łagodną niedomykalność zastawki aortalnej. Ze względu na obraz echokardiograficzny zdecydowano o włączeniu do leczenia propranololu.



Ryc. 1. 12-odprowadzeniowe EKG u dziewczynki

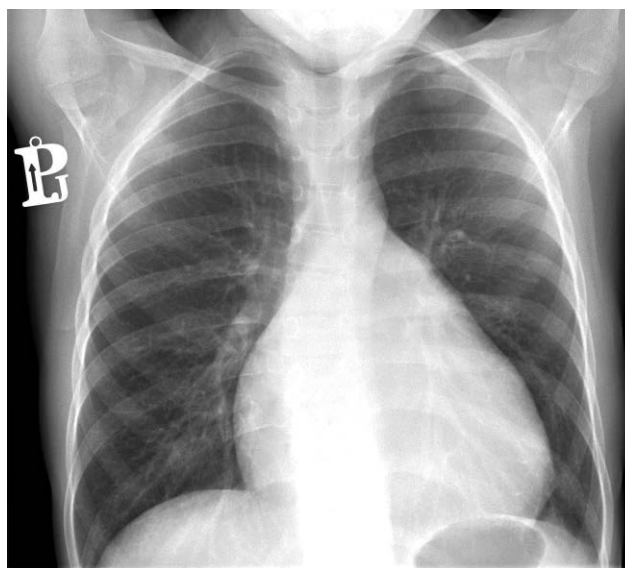
Dziewczynka dobrze tolerowała leczenie farmakologiczne, wartości ciśnienia tętniczego oraz czynność serca pozostawały w normie. W 6. roku życia zaobserwowano dalszą progresję powiększania się lewej komory serca. Zdecydowano o włączeniu do leczenia antagonisty receptora angiotensyny II oraz utrzymaniu dotychczasowego leczenia propranololem.

Podczas ostatniej kontroli w poradni kardiologicznej, w wieku 7 lat, rok po wprowadzeniu do leczenia antagonisty receptora angiotensyny II, dziewczynka pozostawała w stanie ogólnym dobrym, nie zgłaszała niepokojących dolegliwości ze strony układu krążenia, prawidłowo funkcjonowała w domu i szkole, dobrze tolerowała leczenie propranololem i antagonistą receptora angiotensyny II, w badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono progresji zaburzeń hemodynamicznych oraz dalszego powiększania lewej komory serca ani poszerzania aorty.

## OMÓWIENIE

Postawienie rozpoznania zespołu Marfana u noworodka jest zazwyczaj bardzo trudne z uwagi na małą swoistość cech fenotypowych w tej grupie wiekowej. Na podstawie objawów klinicznych u omawianej pacjentki, która ze względu na obciążony wywiad rodzinny pozostawała pod wzmożoną kontrolą, podejrzenie MFS pojawiło się dopiero w 2. roku życia. Rozpoznanie zespołu ustalane jest na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Ghent z 2010 roku. Warto podkreślić, iż jeżeli obraz kliniczny spełnia kryteria systemowe, nie ma konieczności wykonywania badań molekularnych, a rozpoznanie można postawić tylko na podstawie obrazu klinicznego (5).

Mutacje w genie *FBN1*, które są główną przyczyną zespołu Marfana, prowadzą do nieprawidłowej budowy fibryliny 1 – glikoproteinowej, składowej mikrofibryli macierzy pozakomórkowej. Powoduje to rozpad włókien sprężystych, następuje degenerację środkowej warstwy aorty i w konsekwencji poszerzenie opuszki aorty i aorty wstępującej (1, 4, 6, 7).



Ryc. 2. Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej u dziewczynki (wskaźnik sercowo-płucny 0,6)

U pacjentów z zespołem Marfana głównym celem leczenia jest zwolnienie progresji poszerzenia aorty poprzez utrzymanie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz zmniejszenie szybkości narastania fali tętna. W tym celu stosuje się leki beta-adrenolityczne, blokery receptora angiotensyny II oraz inhibitory konwertazy angiotensyny.

U omawianej pacjentki początkowo zdecydowano się na wprowadzenie leczenia propranololem w monoterapii z uwagi na znaczne poszerzenie opuszki aorty (z-score +3,02).

Tego typu leczenie ma ugruntowaną pozycję w praktyce klinicznej. Doniesienia Shores i wsp. (8) o skuteczności propranololu pierwszy raz ukazały się w 1994 roku. W piśmiennictwie opublikowano kolejne badania, które potwierdzały skuteczność spowalniania poszerzenia aorty, głównie w zakresie opuszki aorty (9-11).

Z uwagi na progresję zaburzeń hemodynamicznych obserwowanych u dziewczynki pomimo leczenia propranololem, zdecydowano o wprowadzeniu do leczenia blokera receptora angiotensyny II. Uzyskano dobrą tolerancję leków, przy zachowaniu prawidłowych wartości czynności serca i ciśnienia tętniczego krwi. Od czasu włączenia leczenia w badaniu echokardiograficznym nie zaobserwowano narastania stopnia zaburzeń hemodynamicznych układu krążenia.

Pierwsze doniesienia na temat skuteczności antagonisty receptora angiotensyny II w zmniejszaniu tempa poszerzenia się opuszki aorty pojawiły się w 2006 roku. Głównym postulowanym mechanizmem działania blokerów receptora angiotensyny II u pacjentów z poszerzeniem aorty jest hamowanie aktywności TGF- $\beta$  w macierzy międzykomórkowej tkanki łącznej ściany aorty (12). Od tego czasu w literaturze pojawiło się kilka prac potwierdzających skuteczność tego postępowania (13). Obecnie dane na ten temat są jednak niejednoznaczne (14). W pracy Muiño-Mosquera i wsp. (16) wykazano brak skuteczności działania antagonisty receptora angiotensyny II w grupie chorych leczonych  $\beta$ -blokerem z powodu poszerzenia opuszki aorty. Być może odpowiedzią na sprzeczne doniesienia obserwowane w badaniach klinicznych jest praca Frankena i wsp. (15), w której wykazano, że skuteczność blokerów receptora angiotensyny II ogranicza się do wybranych mutacji genetycznych.

U naszej pacjentki w wykonanych dotychczas badaniach nie wykazano mutacji związanej z możliwością skutecznego leczenia blokerami receptora angiotensyny, jednak po empirycznym zastosowaniu antagonisty receptora angiotensyny II

zaobserwowano zmniejszenie nasilenia progresji zaburzeń hemodynamicznych. Dziewczynka pozostaje pod opieką poradni kardiologicznej z kontrolami raz na 12 miesięcy.

W literaturze opisuje się również pozytywny wpływ statyn na zmniejszenie poszerzenia aorty. Doniesienia oparte na modelu mysim z 2011 roku (17) potwierdzono w badaniu retrospektywnym na grupie 369 pacjentów, stwierdzając istotną rolę w zmniejszeniu poszerzenia aorty w skali roku i konieczności operacji z 58 na 48% w porównaniu do pacjentów nieleczonych farmakologicznie (18). Jednak z uwagi na możliwe działania niepożądane oraz brak pewnych dowodów obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania statyn (19).

Występują również doniesienia, wymagające jeszcze potwierdzenia w badaniach klinicznych, o korzystnym wpływie doksycykliny na poszerzenie aorty piersiowej w zespole Marfana. Mechanizm działania polega na hamowaniu MMP-2 i MMP-9, odpowiadających za degenerację włókien elastynowych (20).

Według aktualnych wytycznych u wszystkich pacjentów z zespołem Marfana zaleca się okresowe kontrole kardiologiczne co najmniej raz w roku, a w przypadku nasilania się progresji zaburzeń hemodynamicznych kontrolę stanu klinicznego i parametrów echokardiograficznych należy przeprowadzać częściej, raz na 6 miesięcy. Celowa jest również ocena aorty w badaniu kardiologicznym rezonansem magnetycznym (CMR) i porównanie z obrazem echokardiograficznym. Ułatwia to podejmowanie decyzji o leczeniu zabiegowym. U opisywanej pacjentki badanie CMR planowane jest, gdy będzie już możliwa współpraca z pacjentką pozwalająca na wykonanie badania bez konieczności zastosowania sedacji.

## PODSUMOWANIE

Ze względu na bardzo zmienną manifestację zespołu Marfana oraz w wielu przypadkach pojawianie się i nasilenie nieprawidłowości wraz z wiekiem, postawienie właściwego rozpoznania u najmłodszych pacjentów przynosi niejednokrotnie wiele trudności. W tym wypadku pomocne może okazać się przeprowadzenie badań genetycznych nie tylko z uwagi na ustalenie wczesnej diagnozy, ale również na podjęcie odpowiednich decyzji terapeutycznych, co może wydłużyć okres leczenia zachowawczego bez konieczności wykonania operacji kardiochirurgicznej.

## Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

## Piśmiennictwo

1. Pereira L, Levran O, Ramirez F et al.: A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 21: 191-193.
2. Hoffjan S: Genetic dissection of Marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. *Mol Syndromol* 2012; 3: 47-58.
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. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.

**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

6. Von Kodolitsch Y, Robinson P: Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* 2007; 93(6): 755-760.
7. Castellano J, Silvey G, Castillo J: Marfan Syndrome. *Clinical, Surgical, and Anesthetic Considerations. Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 18(3): 260-271.
8. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE: Progression of aortic dilatation and the benefit of long term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330(19): 1335-1341.
9. Keane MG, Pyeritz RE: Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008; 117: 2802-2813.
10. Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V: Marfan syndrome, part 2: treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 266-276.
11. 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.
12. 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.
13. Groenink M, den Hartog AW, Franken R et al.: Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3491-3500.
14. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V et al.: Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2016; 37(12): 978-985.
15. Franken R, den Hartog AW, Radonic T et al.: Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circulation* 2015; 8(2): 383-388.
16. Muiño-Mosquera L, De Nobe S, Devos D et al.: Efficacy of losartan as add-on therapy to prevent aortic growth and ventricular dysfunction in patients with Marfan syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Acta Cardiol* 2017; 72(6): 616-624.
17. McLoughlin D, McGuinness J, Byrne J et al.: Pravastatin reduces Marfan aortic dilation. *Circulation* 2011; 124: S168-173.
18. Stein LH, Berger J, Tranquilli M et al.: Effect of statin drugs on thoracic aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1240-1245.
19. Jost CHA, Greutmann M, Connolly H et al.: Medical Treatment of Aortic Aneurysms in Marfan Syndrome and other Heritable Conditions. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10(2): 161-171.
20. Clarice Yang HH, Jong Moo K, Chum E et al.: Effectiveness of combination of losartan potassium and doxycycline versus single-drug treatments in the secondary prevention of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140(2): 305-312.

nadesłano: 5.04.2018

zaakceptowano do druku: 26.04.2018