

Polona Koritnik¹, Nejc Pavšič², Katja Prokšelj³

Marfanov sindrom: izziv za kardiologe

Marfan Syndrome: A Challenge for Cardiologists

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dedna bolezen, redke bolezni, večorganska bolezen, vezivnotkivna bolezen, boleznii aorte

Marfanov sindrom je večorganska avtosomno dominantna vezivnotkivna bolezen. Najpogostejše prizadene oči, skelet in srčno-žilni sistem. Bolezen je največkrat posledica mutacije gena *FBN1* (angl. *fibrilin 1*), ki zapisuje eno izmed glavnih sestavin mikrofibrilov zunajceličnega matriksa, fibrilin 1. Pomanjkanje fibrilina 1 vodi v oslabeleost vezivnega tkiva, hkrati pa je moteno tudi uravnavanje signalne poti transformirajočega rastnega dejavnika β . Diagnoza je klinična in temelji na posodobljenih Ghentskih kriterijih. Dve glavni značilnosti kriterijev sta dilatacija (ali disekcija) bulbusa aorte in dislokacija očesne leče. Disekcija aorte je glavni vzrok za visoko umrljivost bolnikov z Marfanovim sindromom. Prav zato je ključnega pomena redno ultrazvočno spremljanje širine aorte in pravočasno ukrepanje. Preden so preventivni kirurški posegi na aorti postali del vsakdanje prakse, je bila povprečna življenjska doba bolnikov okoli 40 let. Temelj zdravljenja z zdravili predstavljajo zaviralci β -adrenergičnih receptorjev in sartani, s katerimi upočasnjujemo širjenje aorte. Poseben izziv za kardiologe predstavljajo bolnice z Marfanovim sindromom v rodni dobi, saj je nosečnost pomemben dejavnik tveganja za disekcijo aorte. S preglednim člankom smo želeli predstaviti glavne genetske in klinične značilnosti Marfanovega sindroma, diagnostične kriterije, možnosti zdravljenja in prikazati lastne izkušnje in rezultate obravnave bolnikov z Marfanovim sindromom.

ABSTRACT

KEY WORDS: inherited disease, rare disease, multiorgan disease, connective tissue disease, aortopathies

Marfan syndrome is an autosomal dominant disorder of connective tissue. It is a multisystem disorder, which most commonly affects the skeletal, ocular and cardiovascular systems. It is caused by mutations in the *FBN1* gene, the encoding protein fibrillin-1, which is responsible for the normal architecture of extracellular matrix and the regulation of transforming growth factor beta pathway. Diagnosis relies on revised Ghent criteria, with aortic root dilatation (or dissection) and ectopia lentis being the two cardinal clinical features. Aortic dissection is the most common cause of mortality in patients with Marfan syndrome. Before prophylactic aortic root surgery became a standard procedure, the life expectancy of these patients was around 40 years. Regular echocardiographic

¹ Polona Koritnik, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; koritnik.polona@gmail.com

² Nejc Pavšič, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Katja Prokšelj, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

monitoring of the ascending aorta is crucial for early detection of aortic dilatation and prophylactic aortic root surgery. Both β blockers and angiotensin II receptor blockers have been shown to slow the progression of aortic dilatation and are nowadays considered standard medical therapy. Pregnancy is challenging in women with Marfan syndrome as it is a known risk factor for aortic dissection. In this review article, we aimed to demonstrate genetic and clinical features, diagnostic criteria and therapeutic measures, and to present our own experience in the treatment of patients with Marfan syndrome.

UVOD

Marfanov sindrom (MS) je ena izmed najpogostejših dednih bolezni vezivnega tkiva, ki se deduje avtosomno dominantno. Pojavlja se na 3000–5000 rojstev, v 25 % se pojavi sporadično (1). Najpogosteje je povezan z mutacijo gena *FBN1* (angl. *fibrilin 1*), ki zapisuje beljakovino fibrilin 1. Bolezen je leta 1896 prvič opisal pediater Antoine-Bernard Marfan, ki je pri 5-letni deklici opazil nenavadno dolge in ozke prste ter deformirano hrbtenico. MS prizadene več organskih sistemov, najpogosteje oči, skelet in srčno-žilni sistem. Glavni vzrok obolenosti in umrljivosti so prav srčno-žilni zapleti, predvsem aortna disekcija kot posledica dilatacije ascendentne aorte (2). Diagnoza je klinična. Prvi t. i. Berlinski diagnostični kriteriji so bili izdani leta 1986 (3). Od takrat so kriterije ob novih genetskih in molekularnih spoznanjih večkrat priredili (4). Trenutno za postavljanje diagnoze uporabljamo posodobljene Ghentske kriterije, ki so bili izdani leta 2010 (5). V članku prikazujemo glavne značilnosti bolnikov z MS in način spremljanja ter zdravljenja te redke bolezni, ki pa je povezana s povečano obolenostjo za srčno-žilnimi boleznimi in zgodnjo umrljivostjo.

GENETIKA IN PATOGENEZA

Bolezen je v več kot 90 % povezana z mutacijo gena *FBN1* na kromosomu 15q21 (6). Poznanih je več kot 3000 različnih mutacij gena *FBN1*, ki povzročajo vrsto patoloških sprememb (7). Zaradi velikega števila mutacij in raznolike klinične slike pri

istih mutacijah je odkrivanje povezav genotipa s fenotipom zelo težavno (8). Posledica mutacije gena *FBN1* je motena sinteza fibrilina 1, ki je glavna strukturna komponenta mikrofibril zunajceličnega matriksa (9). Mikrofibrile služijo kot podlaga za odlaganje elastina. Fibrilin 1 je tako odgovoren za elastičnost sten arterij in ohranjanje normalne oblike arterij kljub nenehnim hemodinamskim spremembam (10, 11). V očesu mikrofibrile povezujejo ciliarno telo z lečo. V zadnjih letih ugotavljajo, da fibrilin 1 ni odgovoren le za normalno strukturo zunajceličnega matriksa, temveč ima pomembno vlogo tudi pri uravnavanju signalne poti transformirajočega rastnega dejavnika β (angl. *transforming growth factor β* , TGF- β) (12). TGF- β je beljakovina, ki nadzoruje celično proliferacijo. Fibrilin 1 veže TGF- β in s tem prepreči njegovo aktivacijo. Kombinacija nenormalne strukture zunajceličnega matriksa, prekomerne aktivacije TGF- β in motene povezave med celico ter zunajceličnim matriksom je odgovorna za fenotipsko raznolikost MS (13).

KLINIČNA SLIKA

MS je večorganska bolezen, ki najpogosteje prizadene oči, skelet in srčno-žilni sistem. Prizadeta so lahko tudi pljuča, koža in osrednji živčni sistem.

Skelet

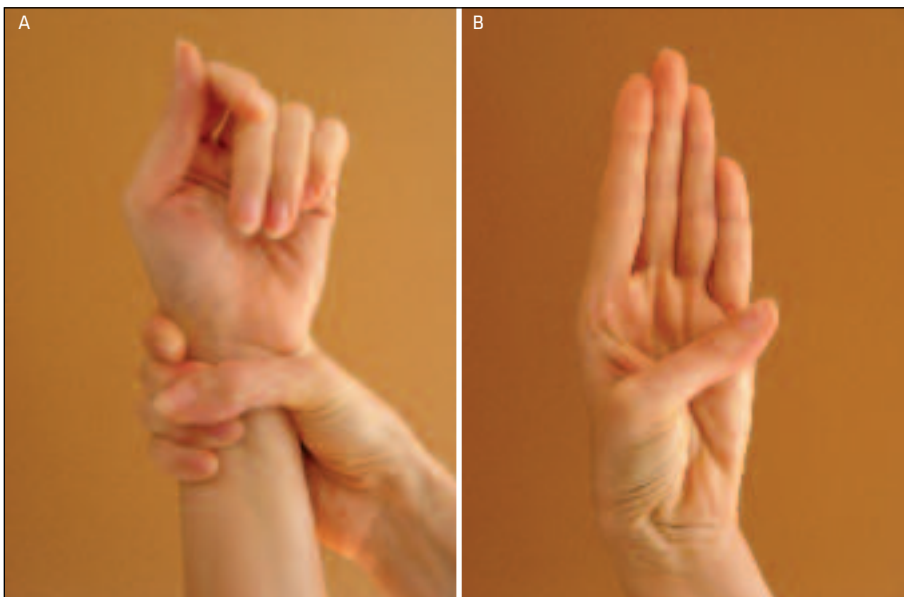
Spremembe na skeletu sodijo med najočitnejše klinične znake MS. Za bolezen so značilni nesorazmerno dolgi udi in prsti ter zmanjšano razmerje med zgornjim in spod-

njim delom telesa. Prsni koš je lahko deformiran anteriorno, kot kurja prsa (lat. *pectus carinatum*), ali posteriorno, kot vdrti prsni koš (lat. *pectus excavatum*). Značilna je pretirana mobilnost sklepov, vendar pa lahko

pri nekaterih bolnikih opazujemo tudi zmanjšano ekstenzijo komolca. Zaradi dolgih prstov in pretirano mobilnih sklepov lahko opazujemo t. i. znak zapestja in znak palca (slika 1, slika 2). Klinično so lahko prisotni



Slika 1. Pretirana mobilnost sklepov.



Slika 2. Znak zapestja (A) in palca (B). Znak zapestja je pozitiven, ko pri objemanju kontralateralnega zapestja s konico palca prekrijemo celoten noht mezinca. Znak palca je pozitiven, ko celotna distalna falanga adduciranega palca sega čez ulnarni rob dlani (brez ali s pomočjo preostalih prstov za doseganje popolne addukcije palca).

tudi torakolumbalna skolioza, protruzija acetabuluma kolka in plosko stopalo (lat. *pes planus*). Obrazne značilnosti so gotsko nebo, mikrognatija ali retrognatija, dolga in ozka lobanja (lat. *dolichocephalia*), padajoče veke in hipoplazija ličnic.

Oči

Dislokacija očesne leče je ena izmed dveh glavnih kliničnih izraženosti MS, ki je prisotna pri približno 60 % bolnikov (14). Bolniki lahko zelo zgodaj razvijejo kratkovidnost. Opazujemo lahko tudi ravno roženico, hipoplastično šarenico, odstop mrežnice, pojav glavkoma in katarakte pred 50. letom starosti in hipoplazijo ciliarnih mišic, kar vodi v moteno ožanje zenice.

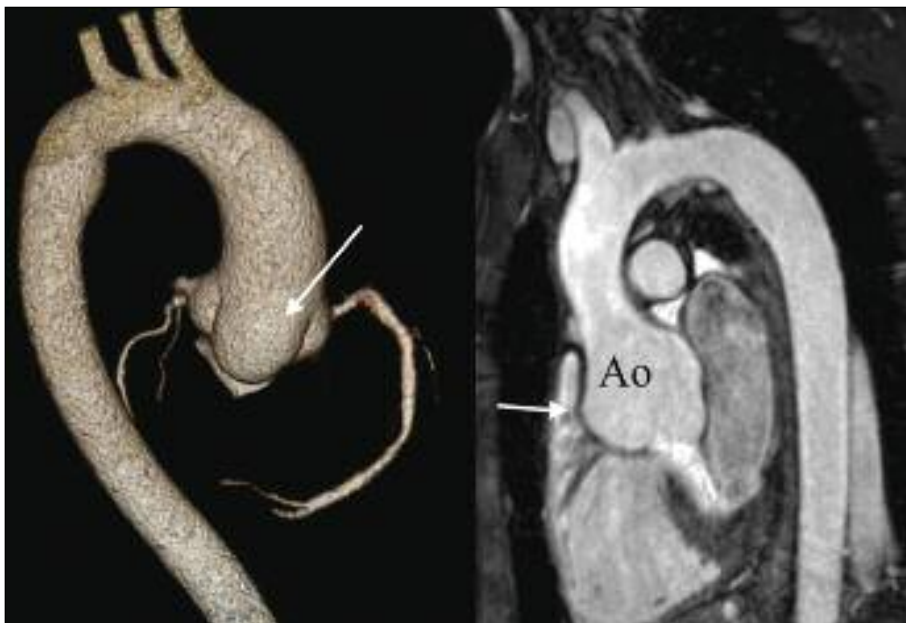
Srčno-žilni sistem

Srčno-žilni zapleti so najpogostejši vzrok bolevnosti in umrljivosti. Najpogostejši so prolaps mitralne zaklopke brez regurgitacije ali z njo, dilatacija ascendentne aorte, dilatacija glavne pljučne arterije in redkeje primarna kardiomiopatija (slika 3, slika 4).

Dilatacija aorte, ki je druga glavna značilnost MS, se pojavi pri 60–80 % bolnikov (2). Najpogosteje je aorta razširjena na ravni Valsalvinih sinusov, vendar se lahko pojavi po celotni dolžini aorte. Nevarnost disekcije je odvisna od premera aorte, hitrosti širjenja premera in družinske anamneze neugodnega poteka bolezni. Aortna regurgitacija je pogosto posledica dilatacije ascendentne aorte, sama aortna zaklopka pa je večinoma morfološko normalna. Prolaps mitralne zaklopke najdemo pri 50–80 % bolnikov (15). Lističi mitralne zaklopke so podaljšani in zadebeljeni. Razširjena je lahko tudi glavna pljučna arterija. Razširitev, podobno kot pri aorti, največkrat zajema začetni del pljučne arterije, vendar pa je disekcija pljučne arterije za razliko od aorte zelo redka (16). Znižan iztisni delež (angl. *ejection fraction*) levega prekata je pri MS največkrat posledica volumnske obremenitve levega prekata zaradi okvare zaklopk. V zadnjih letih se v literaturi pojavlja vse več primerov primarne kardiomiopatije (17, 18).



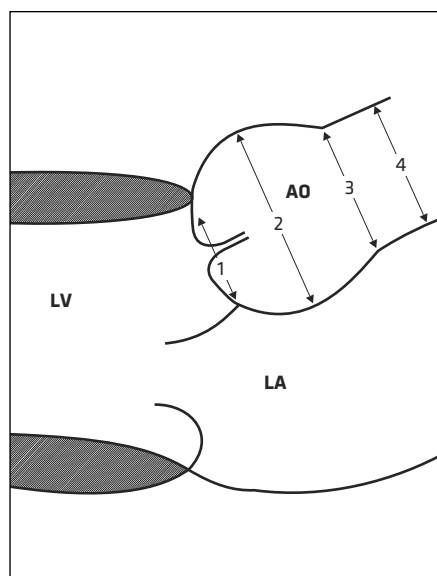
Slika 3. Na parasternalnem vzdolžnem preseku je prikazana dilatacija ascendentne aorte (puščica) na ravni Valsalvinih sinusov. LV – levi prekat, Ao – ascendentna aorta.



Slika 4. Dilatacija ascendentne aorte na ravni Valsalvinih sinusov (puščica), prikazana z MRI aorte. Ao – ascendentna aorta.

DIAGNOZA

Zgodnje prepoznanje bolnikov z MS je ključnega pomena za prognozo bolezni, saj le z rednim kliničnim in slikovnim sledenjem preprečimo življenjsko ogrožajoče zaplete bolezni. Postavitev diagnoze je klinična in zahteva multidisciplinaren pristop. Posodobljeni Ghentski kriteriji temeljijo predvsem na dveh glavnih kliničnih značilnostih MS, ki sta dilatacija (ali disekcija) bulbosa aorte in dislokacija očesne leče (5). V primeru negativne družinske anamneze za postavitev diagnoze zadostuje pristostnost obeh glavnih kliničnih značilnosti ali ena glavna klinična značilnost in mutacija gena *FBN1* ali dilatacija bulbosa aorte v kombinaciji s sistemskimi znaki (tabela 1, tabela 2). Za postavitev diagnoze v primeru pozitivne družinske anamneze mora biti prisotna le ena od glavnih kliničnih značilnosti ali pozitivni sistemski znaki. Prvi korak do diagnoze predstavljata anamneza, predvsem družinska, in klinični pregled, ob



Slika 5. Na parasternalnem prečnem preseku je aorto možno izmeriti na nivoju obroča aorte (1), bulbosa aorte (Valsalvini sinusi) (2), sinotubularnega stika (3) in proksimalne ascendentne aorte (4) (19). AO – aorta, LV – levi prekat (angl. *left ventricle*), LA – levi preddvor (angl. *left atrium*).

katerem običajno odkrijemo predvsem značilne sistemske skeletne znake. Ob velikem kliničnem sumu na MS je potrebna napotitev na UZ srca in pregled pri oftalmologu. Z UZ srca ocenimo premer ascendentne aorte, aortno zaklopko in morebitno aortno regurgitacijo ter mitralno zaklopko in morebitno mitralno regurgitacijo. Premer aorte izmerimo v parasternalnem vzdolžnem preseku. Izmerimo štiri značilne premere ascendentne aorte (slika 5). Izmerjeno vred-

nost prilagodimo glede na starost in telesno površino ter izračunamo vrednost Z (19). V vzdolžnem parasternalnem preseku ocenjujemo tudi morebiten prolaps mitralne zaklopke in morebitno mitralno regurgitacijo. Čeprav je aorta najpogosteje prizadeta v ascendentnem delu, predvsem na ravni Valsalvinih sinusov, pa je lahko prizadeta vzdolž celotnega poteka. Za celovit prikaz moramo zato poleg UZ srca in aorte opraviti tudi CT ali MR celotne aorte.

Tabela 1. Posodobljena Ghentska klasifikacija Marfanovega sindroma (9). AoD – povečan premer aorte na ravni Valsalvinih sinusov (angl. *aortic root dilation*) ali disekcija aorte (angl. *aortic dissection*), Z – Z-vrednost premera aorte, standardizirana na starost in telesno velikost, DL – dislokacija leče, MS – Marfanov sindrom, FBN1 – mutacija gena *FBN1* (angl. *fibrillin 1*).

Brez družinske prizadetosti ^a	Z družinsko prizadetostjo ^a
1. AoD (Z ³ 2) in DL = MS ^b	1. DL = MS
2. AoD (Z ³ 2) in FBN1 = MS	2. sistemski znaki ^c > 7 točk = MS
3. AoD (Z ³ 2) in sistemski znaki ^c > 7 = MS ^b	4. AoD (Z ³ 2, če starejši od 20 let, Z ³ 3, če mlajši od 20 let ali disekcija aorte) = MS
4. DL in FBN1 = MS	

^a družinska prizadetost – družinski član je imel neodvisno potrjeno diagnozo po zgornjih kriterijih, ^b v odsotnosti znakov, značilnih za ostale bolezni vezivnega tkiva (Ehlers-Danlosov sindrom, Loeys-Dietzov sindrom, idr.), ^c glej tabelo 2

Tabela 2. Točkovanje sistemskih znakov (9).

Točkovanje sistemskih znakov
Znak zapestja in palca: 3 točke; znak zapestja ali palca: 1 točka.
<i>Pectus carinatum</i> : 2 točki; <i>pectus excavatum</i> ali deformacija prsnega koša: 1 točka.
Deformacija gležnja: 2 točki; plosko stopalo: 1 točka.
Pnevmotoraks: 2 točki.
Ektazija dure: 2 točki.
Protruzija acetabula kolka: 2 točki.
Skolioza ali torakolumbalna kifoza: 2 točki.
Zmanjšana ekstenzija komolca: 1 točka.
3 od 5 obraznih značilnosti ^a : 1 točka.
Strije: 1 točka.
Miopija > 3 dioptrije: 1 točka.
Prolaps mitralne zaklopke: 1 točka.
Zmanjšano razmerje zgornji/spodnji segment in povečano razmerje roke/višina: 1 točka.
Največje možno število točk: 20; seštevek ≥ 7 predstavlja pozitivno sistemsko prizadetost.

^a obrazne značilnosti: dolichocefalija, enoftalmus, padajoče veke, hipoplazija ličnic, retrognatija

NOSEČNOST IN POROD

Zaradi avtosomno dominantnega dedovanja bolezni vsem bolnicam z MS v rodni dobi svetujemo posvet s kliničnim genetikom. Zaradi povečanih presnovnih potreb matere in ploda spremljajo nosečnost številne fiziološke spremembe. Volumen krvi in minutni volumen srca se med nosečnostjo povečata za 40–50 %. Povečana raven estrogena in progesterona v krvi privede do molekularnih sprememb v stenah velikih in srednje velikih arterij, ki vodijo v povečano tveganje za disekcijo aorte (20). Spremembe se začnejo že zgodaj v nosečnosti, najbolj izrazite pa so v zadnjem trimesečju in do šest tednov po porodu ter predstavljajo pomemben dejavnik tveganja za disekcijo aorte ali poslabšanje srčnega popuščanja. Približno 3 % nosečnic z MS med nosečnostjo utрпи disekcijo aorte (21). Premer aorte pred nosečnostjo in hitrost širjenja aorte med nosečnostjo sta najpomembnejša dejavnika tveganja za disekcijo. Povsem varnega premera aorte ni, a velja, da je tveganje pri premeru aorte < 40 mm sprejemljivo in znaša okrog 1 %, zato tem bolnicam nosečnosti ne odsvetujemo. Glede na prilagojeno razvrstitev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) sodijo te bolnice v II.–III. razred tveganja za srčno-žilne zaplete v nosečnosti (tabela 3). Nosečnost odsvetujemo bolnicam s premerom aorte > 45 mm oziroma tistim, ki so v preteklosti utrpeli disekcijo

(22). Bolnicam s premerom aorte > 45 mm pred morebitno nosečnostjo svetujemo kirurško zdravljenje aorte. Med nosečnostjo moramo bolnice redno klinično in ultrazvočno spremljati, pogostost kontrol pa je odvisna od premera aorte. Ključnega pomena je urejen krvni tlak, ki ga zdravimo predvsem z zaviralci β -receptorjev. Ob tem moramo spremljati rast ploda, saj lahko povzročijo zastoj rasti. Zaviralci angiotenzinskih receptorjev in zaviralci angiotenzinske konvertaze so teratogeni, zato so med nosečnostjo kontraindicirani. Jasnih smernic za način poroda pri bolnicah z MS ni. Priporočamo, da bolnice s premerom aorte > 45 mm rodijo s carskim rezom. Bolnice s premerom aorte < 40 mm lahko rodijo vaginalno, pri bolnicah s premerom med 40–45 mm pa se odločamo glede na posamezen primer (23).

ZDRAVLJENJE

Disekcija aorte predstavlja glavni vzrok umrljivosti bolnikov z MS. Življenjska doba bolnikov z MS je bila pred uvedbo preventivnih operacij aorte okoli 40 let. Z razvojem operativnih tehnik na odprtem srcu je danes njihovo preživetje podobno preživetju splošne populacije (24).

Cilj zdravljenja bolnikov z MS je predvsem preprečevanje aortne disekcije. Zdravljenje je lahko z zdravili ali kirurško, pomembno vlogo pa igra tudi zdrav življenjski slog.

Tabela 3. Ocena tveganja srčno-žilnih zapletov v nosečnosti po prilagojeni razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (22). SZO – Svetovna zdravstvena organizacija.

SZO razred tveganja	Ocenjeno tveganje
Razred II-III normalen premer aorte	zmerno povečano tveganje za umrljivost in zmerno do močno povečano tveganje za obolevnost (ocenjeno tveganje za zaplete 10–19 %)
Razred III premer aorte 40–45 mm	močno povečano tveganje za umrljivost in močno povečano tveganje za obolevnost (ocenjeno tveganje za zaplete 19–27 %)
Razred IV premer aorte > 45 mm	zelo močno povečano tveganje za umrljivost in obolevnost, nosečnost je odsvetovana (ocenjeno tveganje za zaplete 40–100 %)

Zdravljenje z zdravili

Zaviralci β -adrenergičnih receptorjev

Zdravljenje z zdravili temelji na uporabi zaviralcev β -receptorjev, ki znižajo srčno frekvenco in krvni tlak ter izboljšajo elastične lastnosti aorte, kar upočasni nadaljnjo dilatacijo aorte. Izsledki raziskav, ki so ocenjevale vpliv zdravljenja z zaviralci β -adrenergičnih receptorjev, so različni. Nekaj raziskav je dokazalo, da zdravljenje z zaviralci β -adrenergičnih receptorjev upočasni širjenje aorte, medtem ko drugega pomembnega vpliva niso opisovale (25–29). Zanesljivih dokazov, da bi zdravljenje vplivalo na pojavnost disekcije aorte ali na preživetje bolnikov, nimamo. Priporočljivo je, da zdravljenje z zaviralci β -receptorjev pričnemo zgodaj in z njihovo uporabo nadaljujemo tudi po morebitni preventivni operaciji ascendentne aorte (6, 30). Ciljni sistolični krvni tlak je < 120 mmHg oz. < 110 mmHg pri bolnikih z disekcijo aorte (31).

Losartan

V zadnjih letih ugotavljajo, da ima pri napredovanju dilatacije aorte pomembno vlogo tudi os renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS). Habashi in sodelavci so na mišjem modelu MS dokazali, da lahko losartan zavre dilatacijo aorte in vpliva na histolo-

ško sestavo aortne stene (32). Obetavni rezultati so spodbudili številne raziskovalce k raziskovanju vpliva losartana na širjenje aorte pri bolnikih z MS. Izsledki njihovih raziskav so dokazali, da je losartan prav tako kot zaviralci β -adrenergičnih receptorjev učinkovit pri upočasnitvi širjenja aorte (33). Dve raziskavi, ki sta primerjali uspešnost losartana in zaviralcev β -adrenergičnih receptorjev pri zaviranju širjenja aorte, nista dokazali bistvenih prednosti losartana (34, 35).

Kirurško zdravljenje

Preventivna operacija aorte ima največji vpliv na preživetje bolnikov z MS. Glede na smernice je kirurško zdravljenje indicirano pri vseh bolnikih s premerom bulbusa aorte > 50 mm ter pri bolnikih s premerom aorte 45–50 mm in dejavniki tveganja za disekcijo, kot so družinska anamneza disekcije aorte, sočasna huda aortna ali mitralna regurgitacija, hitro naraščanje premera aorte ali želja po nosečnosti (tabela 4). Pri bolnikih nižje rasti premer aorte standardiziramo na telesno površino (angl. *body surface area*, BSA). Operativno zdravljenje se priporoča pri standardiziranem premeru 2,75 cm/m² (31). Kirurška tehnika je odvisna od morfologije aortne zaklopke. Umrljivost pri elektivnih operacijah je oce-

Tabela 4. Indikacije za operacijo aorte pri bolnikih z Marfanovim sindromom (40). I – postopek ali zdravljenje je priporočeno, C – mnenje strokovnjakov ali rezultati majhnih raziskav, podatki iz registrov, IIa – postopek ali zdravljenje je smiselno, AR – aortna regurgitacija, MR – mitralna regurgitacija.

Največji premer bulbusa aorte	Razred priporočila	Raven dokazov
≥ 50 mm	I	C
≥ 45 mm ^a in:		
• družinska anamneza disekcije ali	IIa	C
• naraščanje premera aorte > 3 mm letno, potrjeno s ponavljajočimi meritvami ali	IIa	C
• huda AR ali MR ali	IIa	C
• zelena nosečnost ali		
• arterijska hipertenzija	IIa	C

^aPri ženskah z majhno površino telesa se priporoča operacija že pri premeru 40 mm.

njena na 1,5 %, pri urgentnih operacijah pa naraste do 11,7 %. Desetletno pooperativno preživetje je ocenjeno na 75 %. Klasična operacija z zamenjavo aortne zaklopke in ascendentne aorte je Bentallova operacija (36). Zaradi vstavljenih mehanskih zaklopke je potrebno vseživljenjsko antikoagulacijsko zdravljenje. Mehanska zaklopka predstavlja tudi dejavnik tveganja za endokarditis. V primeru morfološko normalne aortne zaklopke se priporoča Davidov ali Yacoubov poseg, ob katerem se zaklopka ohrani, zamenja se le ascendentna aorta (37, 38). Prednost omenjenih posegov je, da pooperativno antikoagulacijsko zdravljenje ni potrebno. Ocenjujejo, da se pri 20 % bolnikov po 10 letih pojavi aortna regurgitacija, ki potrebuje ponovno operacijo (39).

SLEDENJE

Redno klinično in slikovno spremljanje bolnikov je ključnega pomena, saj lahko le tako preprečimo življenjsko ogrožajoče zaplete. Osrednjo vlogo pri slikovnem spremljanju imata UZ srca in CT ali MRI aorte. Pri klinično stabilnih bolnikih UZ srca opravljamo enkrat letno. CT ali MRI aorte opravimo pri prvem obisku. V primeru normalnega premera aorte za bulbusom preiskavo ponavljamo na pet let. Če za bulbusom aorte ugotovljamo povečan premer aorte, preiskavo ponavljamo enkrat letno (31). Pooperativno moramo nadaljevati terapijo z zaviralci β -adrenergičnih receptorjev in rednim slikovnim spremljanjem celotne aorte, saj je nevarnost za disekcijo na ostalih delih aorte še vedno velika (41). Disekcija tipa B predstavlja približno 10 % vseh disekcij aorte pri bolnikih z MS. Nezapletene disekcije tipa B je možno zdraviti z zdravili, v primeru grozeče rupture aorte ali znakov ishemije pa je indicirano kirurško ali endovaskularno zdravljenje. Za splošno populacijo velja, da je endovaskularno zdravljenje varnejše kot kirurško.

Pri bolnikih z MS je endovaskularno zdravljenje možno, vendar je umrljivost zaradi nadaljnje dilatacije aorte visoka in se priporoča le, ko je kirurško zdravljenje kontraindicirano (42, 43).

NAŠE IZKUŠNJE

V ambulantni za prirojene srčne bolezni Kliničnega oddelka za kardiologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana od leta 1998 vodimo 42 bolnikov z Marfanovim sindromom, od tega 24 (57 %) žensk. Vsi bolniki prejema terapijo z zaviralcem β -adrenergičnih receptorjev ali losartanom. Trije bolniki so umrli zaradi srčno-žilnih zapletov. Operativno je bilo zdravljenih 18 bolnikov. Pri dveh bolnikih je bila opravljena zamenjava mitralne zaklopke, pri ostalih pa zamenjava ascendentne aorte brez menjave aortne zaklopke ali z njo. Med bolnicami smo beležili 15 nosečnosti. Večina nosečnosti je potekala brez večjih zapletov. Nosečnice so glede na širino aorte pred nosečnostjo večinoma sodile v III. razred modificirane razdelitve SZO za srčno-žilne zaplete med nosečnostjo. Ena nosečnost je bila zaradi močno razširjene ascendentne aorte (49 mm) v 11. tednu prekinjena. Druga nosečnica, s premerom aorte 42 mm, je v 34. konzervativno, kasneje pa tudi operativno.

ZAKLJUČEK

Marfanov sindrom je najpogostejša dedna bolezen, ki prizadene več organskih sistemov. Dilatacija ali disekcija aorte je najpogostejši vzrok za zgodnjo umrljivost teh bolnikov. Zahvaljujoč preventivnim operativnim posegom na aorti je dandanes preživetje teh bolnikov podobno preživetju splošne populacije. Prav zato so zgodnja postavitev diagnoze, redno spremljanje in pravočasno ukrepanje ključnega pomena pri preživetju bolnikov z Marfanovim sindromom.

LITERATURA

1. Judge D, Dietz H. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005; 366 (9501): 1965–76.
2. Căadas V, Vilacosta I, Bruna I, et al. Marfan syndrome. Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7 (5): 256–65.
3. Beighton P, de Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988; 29 (3): 581–94.
4. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996; 62 (4): 417–26.
5. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010; 47 (7): 476–85.
6. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008; 117 (21): 2802–13.
7. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18 (9): 1070.
8. Franken R, den Hartog AW, van de Riet L, et al. Clinical features differ substantially between caucasian and asian populations of Marfan syndrome. *Circ J*. 2013; 77 (11): 2793–8.
9. Pungerčič G. Genetika Marfanovega sindroma. *Zdrav Vestn*. 2005; 74 (5): 317–20.
10. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, et al. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec*. 2000; 258 (1): 1–14.
11. Fedak PWM, De Sa MPL, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126 (3): 797–805.
12. Dietz HC, Loeys B, Carta L, et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2005; 139C (1): 4–9.
13. El-hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6 (12): 771–86.
14. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981; 79: 684–733.
15. Bhudia SK, Troughton R, Lam BK, et al. Mitral valve surgery in the adult Marfan syndrome patient. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (3): 843–8.
16. Nollen GJ, van Schijndel KE, Timmermans J, et al. Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion. *Heart*. 2002; 87 (5): 470–1.
17. Winther S, Williams LK, Keir M, et al. Cardiovascular magnetic resonance provides evidence of abnormal myocardial strain and primary cardiomyopathy in Marfan syndrome. *J Comput Assist Tomogr*. 2019; 43 (3): 410–5.
18. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12 (10): 1085–91.
19. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989; 64 (8): 507–12.
20. Smok DA. Aortopathy in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014; 38 (5): 295–303.
21. Smith K, Gros B. Pregnancy-related acute aortic dissection in Marfan syndrome: a review of the literature. *Congenit Heart Dis*. 2017; 12 (3): 251–60.
22. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2018; 39 (34): 3165–3241.
23. Lalchandani S, Wingfield M. Pregnancy in women with Marfan's Syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110 (2): 125–30.
24. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995; 75 (2): 157–60.
25. Shores J, Berger KR, Murphy EA, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994; 330 (19): 1335–41.
26. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1999; 83 (9): 1364–8.
27. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2007; 99 (3): 406–9.
28. Selamet Tierney ES, Feingold B, Printz BF, et al. Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr*. 2007; 150 (1): 77–82.

29. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007; 114 (3): 303–8.
30. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87 (5): 1344–50.
31. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31 (23): 2915–57.
32. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006; 312 (5770): 117–21.
33. 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): 3491–500.
34. Lacro R V., Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014; 371 (22): 2061–71.
35. 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): 978–85.
36. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacement of the Aortic Root in Patients with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med.* 1999; 340 (17): 1307–13.
37. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103 (4): 617–22.
38. Sarsam MAI, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 105 (3): 435–8.
39. Kallenbach K, Baraki H, Khaladj N, et al. Aortic valve-sparing operation in Marfan syndrome: what do we know after a decade? *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (2): 764–8.
40. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Vol. 38, *European Heart Journal.* 2017; 38 (36): 2739–86.
41. Engelfriet PM, Boersma E, Tijssen JGP, et al. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart.* 2006; 92 (9): 1238–43.
42. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Holt PJ, et al. Endovascular management of chronic aortic dissection in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg.* 2009; 50 (5): 987–91.
43. Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC, et al. Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85 (1): 1–41.

Prispelo 25. 10. 2020