

MARFANO SINDROMAS: KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Donatas Savičius

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: Marfano sindromas, Marfano sindromo klinikiniai požymiai, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Marfano sindromas – viena dažniausių paveldimų jungiamojo audinio ligų. Marfano sindromą sukelia FBN1 (fibrilino 1) geno mutacijos, liga paveldima autosominiu dominantiniu keliu. Marfano sindromas kliniškai dažniausiai pasireiškia akių, širdies ir kraujagyslių, raumenų ir skeleto sistemų pažeidimais, tačiau gali būti paveikti plaučiai, oda ir nugaros smegenys. Ilgalaikio stebėjimo ir gydymo tikslas – komplikacijų, susijusių su Marfano sindromu, ankstyva diagnostika, prevencija ir gydymas. Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti bei aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie Marfano sindromo klinikinį pasireiškimą, diagnostiką bei gydymą.

Įvadas

Marfano sindromas – viena dažniausių paveldimų jungiamojo audinio ligų. Marfano sindromą sukelia FBN1 (fibrilino 1) geno mutacijos, liga paveldima autosominiu dominantiniu keliu; 25 proc. šio sindromo atvejų lemia de novo mutacijos. Ligos pasireiškimo dažnis – 1 iš 5000 naujagimių. Marfano sindromas kliniškai dažniausiai pasireiškia akių, širdies ir kraujagyslių, raumenų ir skeleto sistemų pažeidimais, tačiau gali būti paveikti plaučiai, oda ir nugaros smegenys. Dažniausia pacientų, sergančių negydomu Marfano sindromu, mirties priežastis – aortos šaknies dilatacija ir aortos disekacija [1]. Ilgalaikio stebėjimo ir gydymo tikslas – komplikacijų, susijusių su Marfano sindromu, ankstyva diagnostika, prevencija ir gydymas.

Tyrimo tikslas – išanalizuoti bei aptarti įrodymais pagrįstą informaciją apie Marfano sindromo klinikinį pasireiškimą, diagnostiką bei gydymą.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Taikyta sisteminė mokslinės literatūros bei dokumentų apžvalga ir analizė. Duomenų buvo ieškoma Google Scholar, UpToDate, Cochrane bei Medline (PubMed) duomenų bazėse.

Visateksčiai straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar reikšminiai žodžiai nurodė, kad tyrimas tinkamas įtraukti į šią apžvalgą. Pasirinktos tik anglų kalba skelbtos publikacijos. Vartoti nurodyti raktažodžiai. Atrinkti, išanalizuoti ir apibendrinti 10 straipsnių.

Tyrimo rezultatai

Klinikinis pasireiškimas. Marfano sindromas kliniškai dažniausiai pasireiškia raumenų ir skeleto, akių, širdies ir kraujagyslių sistemų pažeidimais, retesniais atvejais gali būti paveikti plaučiai, oda ir nugaros smegenys. Dėl skeleto ir raumenų sistemos pažeidimų dauguma pacientų pasižymi Marfano sindromui būdinga išvaizda – aukštas ūgis, ilgos rankos, sąnarių hiperekstenzija, aukštas ir siauras gomurys, arachnodaktilija [2]. Aortos šaknies dilatacija ir aortos disekacija yra pagrindinė Marfano sindromu sergančių pacientų mirties priežastis. Aortos šaknies dilatacija randama ~50 proc. vaikų diagnozės nustatymo metu, laikui bėgant ji progresuoja ir apytiksliai 60–80 proc. suaugusiųjų širdies echoskopijos metu nustatoma išsiplėtusi aortos šaknis [3]. Nediagnozavus ir nepaskyrus gydymo, didėja aortos disekacijos rizika – Marfano sindromu sergantys pacientai sudaro 50 proc. pacientų, jaunesnių nei 40 metų, hospitalizuojamų dėl aortos disekacijos. Kita dažna komplikacija – mitralinio vožtuvo prolapsas ir regurgitacija – pasireiškianti 40 proc. pacientų [4]. Akių pažeidimai dažniausiai pasireiškia akies lęšiuko ektopija, rečiau tinklainės atšoka, glaukoma ar ankstyva katarakta. Daliai pacientų gali išsivystyti plaučių emfizema, ypač viršutinėse skiltyse, todėl Marfano sindromu sergantiems pacientams dažnai pasireiškia spontaninis pneumotoraksas [5].

Diagnostika. Marfano sindromo diagnostika remiasi fizinio ištyrimo duomenimis, vaizdiniais aortos tyrimais, šeimine anamneze ir FBN1 geno mutacijos nustatymu – Ghent diagnostiniais kriterijais [6]. Klinikinių požymių vertinimo skalėje SS (angl. Systemic score), skirtingiems klinikiniams požymiams priskiriamos skirtingos taškų vertės; ≥ 7 taškų suma leidžia įtarti Marfano sindromą. Didiesiems kriterijams priklauso nustatyta aortos dilatacija, disekacija, ar išsiplėtusi aortos šaknis ($Z > 2$);

akies lęšiuko ektopija ir šeiminė anamnezė bei $SS \geq 7$ [2].

Gydymas. Pagrindinė Marfano sindromo gydymo taktika – ilgalaikis stebėjimas, komplikacijų, susijusių su Marfano sindromu, prevencija ir gydymas. Ligos prognozė ir išgyvenamumas žymiai pagerėjo pradėjus taikyti neinvazinius tyrimus aortos šaknies dydžio nustatymui ir stebėjimui, chirurginių aortos dilatacijos ar disekacijos bei mitralinio vožtuvo prolapsu gydymą, skiriant beta–adrenoblokatorių ar angiotenzino receptorių blokatorių grupės medikamentus [7]. Aortos šaknies dydžio nustatymui atliekama širdies echoskopija, šį tyrimą rekomenduojama atlikti diagnozės nustatymo metu ir pakartoti po 6 mėnesių, vėliau – kasmet, įvertinant aortos šaknies diametrą ir pokytį. Jei aortos šaknis >45 mm arba matoma staigi progresija – indikuotinas operacinis gydymas, protezuojant aortos šaknį [8]. Aortos šaknies dilatacijos prevencijai siūloma skirti beta–adrenoblokatorių grupės vaistą propranololį arba angiotenzino receptorių blokatorių – losartaną [9,10]. Dėl lęšiuko ektopijos rekomenduojama kasmet kartoti oftalmologinį ištyrimą; mitralinio vožtuvo protezavimas indikuotinas esant didelio laipsnio regurgitacijai ir kairiojo skilvelio dilatacijai, o pasikartojantį pneumotoroską galima gydyti chirurgiškai [7].

Išvados

1. Aortos šaknies dilatacija, aortos disekacija, mitralinio vožtuvo prolapsas ir spontaninis pneumotoraksas yra intensyvaus gydymo reikalaujančios Marfano sindromo komplikacijos.

2. Marfano sindromo diagnostika remiasi Ghent diagnostiniais kriterijais.

3. Pagrindinė Marfano sindromo gydymo taktika – ilgalaikis stebėjimas, komplikacijų, susijusių su Marfano sindromu, prevencija ir gydymas.

Literatūra

- Adams JN, Trent RJ. Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet* 1998; 352(9142):1722–3.
- Wright MJ, Connolly HM. Genetics, clinical features, and diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. *UpToDate* 2021. https://www.uptodate.com/contents/genetics-clinical-features-and-diagnosis-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=marfan%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 63(5):317–21.
- Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AMJ, Schad C, Treede H, et al. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2010;106(7):1048–53.
- Dyhdalo K, Farver C. Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review. *American Journal*

of Clinical Pathology 2011;136(6):857–63.

- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47(7):476–85.
- Wright MJ, Connolly HM. Management of Marfan syndrome and related disorders. *UpToDate* 2021. https://www.uptodate.com/contents/management-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?search=marfan%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H28
- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121(13):e266-369.
- 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):1335–41.
- Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358(26):2787–95.

MARFAN SYNDROME: CLINICAL FEATURES, DIAGNOSIS AND TREATMENT

D. Savičius

Keywords: Marfan syndrome, clinical features of Marfan syndrome, diagnosis and treatment.

Summary

Marfan syndrome is one of the most common connective tissue diseases. Marfan syndrome is inherited in an autosomal dominant manner, involving mutations of the gene (FBN1) encoding the connective tissue protein fibrillin-1. The disease may manifest with a range of symptoms and pathologic changes in ocular, cardiovascular and musculoskeletal systems, although lung, skin, and central nervous system may also be affected. Management of Marfan syndrome includes prevention and treatment of Marfan syndrome-associated complications. The aim of this study was to evaluate, systematize and analyze the data presented in the scientific literature on clinical features, diagnosis and treatment of Marfan syndrome.

Conclusions. 1. Complications of Marfan syndrome, such as aortic root dilatation, aortic dissection, mitral valve prolapse and spontaneous pneumothorax require intensive treatment. 2. Marfan syndrome is most commonly diagnosed using the Ghent Criteria. 3. Main objective of Marfan syndrome treatment – long term monitoring, prevention and treatment of Marfan syndrome-associated complications.

Correspondence to: donatassavicius@gmail.com