

Αιτιοπαθογένεια, κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση του συνδρόμου Marfan

Χ. Σίμογλου ¹, Ν. Γαλανόπουλος ²

¹ Χειρουργική Κλινική Καρδιάς-Θώρακος, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Έβρου, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη, ² Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Marfan (ΣΜ) αποτελεί ένα σύνδρομο που κληρονομείται με τρόπο πρώτιστα αυτοσωματικό επικρατητικό. Προσβάλλει ένα άτομο σε κάθε 3.000-5.000 άτομα του γενικού πληθυσμού. Στην πλειονότητα των ασθενών οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της φμπριλλίνης 1 [fibrillin 1 gene (FBN1)]. Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β [transforming growth factor-β (TGFβ)]. Το ΣΜ μπορεί να εκδηλωθεί με μια σειρά εκδηλώσεις από ποικίλα όργανα και συστήματα όπως από το δέρμα υπερελαστικότητα, τα δάκτυλα αραχνοδακτυλία, το μυοσκελετικό, το θωρακικό τοίχωμα, το νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, τους πνεύμονες. Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΜ έχουν συμφωνηθεί διεθνώς το 1996. Η διάγνωση του ΣΜ βασίζεται στο οικογενειακό ιστορικό και σε έναν συνδυασμό μείζονος και ελάσσονος δεικτών της διαταραχής, σπάνια στο γενικό πληθυσμό, που συμβαίνουν σε ένα άτομο.

Λέξεις Ευρητηρίου: Σύνδρομο Marfan, Αορτικής ρίζας διάταση, Εκτοπία φακών οφθαλμών, β-αποκλειστές, Λοζαρτάνη, Περινδροπιλη, Αρθροκατάδυση μηριαίας κεφαλής, Σκολίωση, Σπονδυλολίσηση.

Παραπομπή

Χ. Σίμογλου, Ν. Γαλανόπουλος. Αιτιοπαθογένεια, κλινικές εκδηλώσεις και διάγνωση του συνδρόμου Marfan. *Επιστημονικά Χρονικά* 2015;20(2): 133-146.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Marfan (ΣΜ) αποτελεί ένα σύνδρομο που κληρονομείται με τρόπο πρώτιστα αυτοσωματικό επικρατητικό και σε μερικές περιπτώσεις με τρόπο υπολειπόμενο, που προσβάλλει ένα άτομο σε κάθε 3.000-5.000 άτομα του γενικού πληθυσμού [1-6]. Στην πλειονότητα των ασθενών οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της φμπριλλίνης 1 [fibrillin 1 gene (FBN1)], που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 15q-21.1 και αποτελείται από 65 εξόνια [7]. Η φμπριλλίνη 1 αποτελεί μια εξωκυττάρια πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη που συμμετέχει σημαντικά στην κατασκευή

και διατήρηση της δομής των μικροϊνιδίων της εξωκυτταρίου ουσίας του ελαστικού και του μη ελαστικού συνδετικού ιστού [8-10]. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φμπριλλίνης 1 διακόπτουν τη φυσιολογική δημιουργία των μικροϊνιδίων αυτών με αποτέλεσμα την παραγωγή ανώμαλης δομής πρωτεϊνών στις οποίες αυτά συμμετέχουν. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προσβολή της εμβιομηχανικής (της δομής που μπορεί να ανταποκριθεί στο λειτουργικό του ρόλο) του συνδετικού ιστού. Η διαταραχή της ομοιοστασίας του συνδετικού ιστού για παράδειγμα στα τοιχώματα των αγγείων μπορεί προκαλέσει έντονη λύση των ελαστικών συνδετικών ινών

μετά από έντονη έκφραση των μεταλλοπρωτεΐναιών (όπως των μεταλλοπρωτεΐναιών 2 και 9) της θεμελίου ουσίας, και την αύξηση του υαλουρικού οξέος που μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση των ελαστικών αυτών ινών καθώς και άλλων συστατικών της θεμελίου ουσίας [11]. Έχει αναφερθεί επίσης αύξηση της δράσης του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β [transforming growth factor-β (TGFβ)] και απώλεια των διαντιδράσεων κυττάρου-θεμελίου ουσίας (cell-matrix interactions) [12].

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Κλινικά το ΣΜ μπορεί να εκδηλωθεί με μια σειρά εκδηλώσεις από ποικίλα όργανα και συστήματα.

ΔΕΡΜΑ

Από το δέρμα υπερελαστικότητα, διαφανές δέρμα καθώς και ατροφικές ραβδώσεις στο δέρμα περιοχών όπως της ράχης, των άνω άκρων, των βουβωνικών περιοχών και των μηρών [13] (Εικόνα 1 και Εικόνα 2).



Εικόνα 1. Σύνδρομο Marfan υπερελαστικότητα δέρματος.



Εικόνα 2. Σύνδρομο Marfan με έντονη ούλωση μετά ήπιο τραυματισμό δέρματος

ΑΚΡΑ ΧΕΙΡΑ

Τυπική εκδήλωση του ΣΜ αποτελεί η αραχνοδακτυλία (ιδιαίτερα μακριά λεπτά δάκτυλα) (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Σύνδρομο Marfan αραχνοδακτυλία

Όταν ο ασθενής περιβάλλει τον αντίχειρα με τα δάκτυλα του χεριού τότε προέχει η ονυχοφόρος φάλαγγά του (του αντίχειρα). Αυτό αποτελεί το λεγόμενο σημείο του αντίχειρα (Εικόνα 4). Επίσης όταν ο ασθενής «αγκαλιάσει» με τα δάκτυλα του χεριού του τον καρπό του αντίθετου χεριού του τότε η ονυχοφόρος φάλαγγα του

αντίχειρα καλύπτει την ονυχοφόρο φάλαγγα του μικρού δακτύλου. Αυτό αποτελεί το λεγόμενο σημείο του καρπού [14] (Εικόνα 5).



Εικόνα 4. Σύνδρομο Marfan σημείο του αντίχειρα.



Εικόνα 5. Σύνδρομο Marfan σημείο του καρπού.

ΠΡΟΣΩΠΟ

Μπορεί να παρατηρηθούν μείωση του κεφαλικού δείκτη ή του πηλίκου εγκάρσιας/κατακόρυφου διαμέτρου κεφαλιού (head width/length ratio), ενόφθαλμος, λοξές προς τα κάτω βλεφαρικές σχισμές, υποπλασία παρειών και

οπισθογόναθια. από τη στοματική κοιλότητα υψηλή τοξοειδούς σχήματος υπερώα [15].

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Από το μυοσκελετικό σύστημα γενικευμένη χαλαρότητα των συνδέσμων που οδηγεί σε υπερεκτασιμότητα (Εικόνα 6 και Εικόνα 7) και αστάθεια των αρθρώσεων με συχνά εξάρθρηματα και υπεξάρθρηματα [16, 17], πρόπτωση της μηριαίας κεφαλής, βλαισότητα του οπισθίου τμήματος σε συνδυασμό με απαγωγή του προσθίου τμήματος και βράχυνση του μέσου τμήματος του άκρου ποδιού [18], από τα άκρα χέρια αραχνοδακτυλία (ιδιαίτερα μακριά λεπτά δάκτυλα) και από το θωρακικό τοίχωμα πιθανόν να παρατηρηθούν παραμορφώσεις όπως ασυμμετρία του καθώς και τροπιδοειδής (pectus carinatum) ή χωνοειδής (pectus excavatum) θώρακας [19]. Από τη σπονδυλική στήλη έχει περιγραφεί σκολίωση και σπονδυλολίωση [20, 21].



Εικόνα 6. Σύνδρομο Marfan υπερεκτασιμότητα αρθρώσεων.



Εικόνα 7. Σύνδρομο Marfan υπερεκτασιμότητα γονάτων

Το μήκος του ανοίγματος των χεριών πιθανόν να υπερβαίνει το ύψος του σώματος (στους ενήλικες ασθενείς μήκος του ανοίγματος των χεριών/ύψος του σώματος >1,05) [22] (Εικόνα 8).



Εικόνα 8. Σύνδρομο Marfan μεγάλο άνοιγμα χεριών.

ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Από το νευρικό σύστημα εκτασία της σκληρής μήνιγγας (διόγκωση του σάκου της σκληρής μήνιγγας και του σπονδυλικού

σωλήνα σε συνδυασμό πιθανόν με διόγκωση των ελύτρων των νωτιαίων νεύρων) που προσβάλλει τον σπονδυλικό σωλήνα σε όλες τις μοίρες της σπονδυλικής στήλης, συχνότερα στην οσφυοϊερά περιοχή και μπορεί να εκδηλωθεί με πονοκέφαλο, οσφυαλγία, προσβολή της μυϊκής ισχύος και της αισθητικότητας των κάτω άκρων καθώς και πόνο στην περιοχή του πρωκτού και των έξω γεννητικών οργάνων, που επιδεινώνονται στην ύπτια ενώ βελτιώνονται στην πρηνή (μπρούμυτα) κατάκλιση [23,24]. Σε κάθε ασθενή με ΣΜ με τέτοιες εκδηλώσεις πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα εκτασίας της σκληρής μήνιγγας με τη χρήση υπολογιστικής ή μαγνητικής τομογραφίας [25].

ΟΦΘΑΛΜΟΙ

Από τα μάτια εκτοπία (παρεκτόπιση ή μη φυσιολογικός άξονας) των φακών των οφθαλμών (ectopia lentis) το συνηθέστερο αμφοτερόπλευρη και συμμετρική αλλά μη προοδευτική, μυωπία, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (πιθανόν αμφοτερόπλευρη), στραβισμός και γλαύκωμα [26-28].

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Από το καρδιαγγειακό σύστημα προσβολή της ρίζας της αορτής που μπορεί να οδηγήσει σε ανευρυσματική διάταση / διαχωρισμό του τοιχώματός της καθώς και ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας [29]. Διάταση της ρίζας της αορτής αναφέρθηκε σε ποσοστό περίπου 50% των παιδιών και στο 60%-80% των ενηλίκων ασθενών με ΣΜ, σε συνδυασμό συχνά με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας, ενώ έχει αναφερθεί και διάταση του τοιχώματος και της θωρακικής και της κοιλιακής αορτής καθώς και της πνευμονικής αρτηρίας (της ρίζας της), των

καρωτίδων και των ενδοκράνιων αρτηριών [30, 31]. Η αορτή εμφανίζει σημαντικό περιορισμό της ελαστικότητας και διατασιμότητας του τοιχώματός της που αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας [32,33,34]. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της προσβολής ρίζας της αορτής με την προσβολή άλλων οργάνων ή συστημάτων όπως των ματιών ή του σκελετού [35]. Μπορεί να παρατηρηθεί επίσης προσβολή της καρδιάς με το συνηθέστερο πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας που έχει αναφερθεί στο 40%-54% των ασθενών με ΣΜ [36-38]. Η προσβολή αυτή της μιτροειδούς βαλβίδας οδηγεί συνήθως σε ήπια ή μέτριας βαρύτητας ανεπάρκειά της, αν και έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις με σοβαρή προσβολή από αυτόματη ρήξη των τενόντιων χορδών της.

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Από το αναπνευστικό σύστημα φουσαλίδες (bullae) στο πνευμονικό παρέγχυμα (το συνηθέστερο στους ανώτερους λοβούς), η ρήξη των οποίων πιθανόν να οδηγήσει σε αυτόματο πνευμοθώρακα [39].

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Στην απεικόνιση της παρουσίας και της έκτασης των ανευρυσμάτων της αορτής καθώς και των σχέσεων των ανευρυσμάτων αυτών με τα αγγεία του αορτικού τόξου προσφέρει η μαγνητική τομογραφία [40]. Η μαγνητική τομογραφία προσφέρει επίσης στη μέτρηση των αποστάσεων μεταξύ της περιοχής της ρίζας της αορτής και των γλωγγίνων της αριστερής και της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας καθώς και στην αποκάλυψη ασυμμετρίας της ρίζας της αορτής (η οποία σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαχωριστικού της ανευρύσματος) [41].

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Σε δείγματα από το τοίχωμα της αορτικής ρίζας στο μέσο χιτώνα θα αποκαλυφθεί κατάτμηση των ελαστικών ινών, κυστική νέκρωση, ίνωση και απώλεια των λείων μυϊκών ινών που αντανakλούν τη διαδικασία βλάβης και επιδιόρθωσης.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Θα αναφερθούμε επιγραμματικά στις καταστάσεις από τις οποίες θα πρέπει να διαφοροποιηθεί το ΣΜ, επικεντρώνουμε το ενδιαφέρον μας στις παρόμοιες με αυτό εκδηλώσεις καθώς και τις εκδηλώσεις που θα διαφοροποιήσουν τις καταστάσεις αυτές από το ΣΜ.

- **Από το φαινόμενο MASS (mitral valve prolapse:** πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, borderline but no progressive aortic dilatation: οριακή αλλά όχι προοδευτική διάταση της αορτής, striae atrophica: ατροφικές ραβδώσεις του δέρματος, και μια τουλάχιστον από τις εκδηλώσεις από το σκελετό).
 - Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ήπια διάταση της αορτής, ατροφικές ραβδώσεις του δέρματος και μια τουλάχιστον σκελετική ανωμαλία, συστηματικό σκορ ≥ 5 .
 - Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Μέγεθος ρίζας αορτής $Z < 2$, όχι εκτοπία του φακού των οφθαλμών.
- **Από το σύνδρομο πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας.**
 - Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, χωνοειδής θώρακας, σκολίωση, ήπια αραχνοδακτυλία.
 - Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Απουσία της διόγκωσης της αορτής, όχι εκτοπία του φακού των οφθαλμών, συστηματικό σκορ < 5 .

▪ **Από τη συγγενή συγκαπτική αραχνοδακτυλία.**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Σωματικά χαρακτηριστικά ΣΜ, κύφωση/σκολίωση, αραχνοδακτυλία, ήπια διόγκωση των πόρων Valsalva.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Ενδίπλωση του ανωτέρου τμήματος του έλικα των περυγίων των αυτιών, συγκάμψεις μεγάλων αρθρώσεων στη γένεση, σύγκαμψη των εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεων (καπτοδακτυλία), απουσία διαχωρισμού ή ρήξης της αορτής.

▪ **Από το σύνδρομο εκτοπίας του φακού των οφθαλμών.**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Εκτοπία του φακού των οφθαλμών, ίσως ήπιες σκελετικές ανωμαλίες.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Απουσία διάτασης αορτικής ρίζας.

▪ **Από το οικογενές σύνδρομο του ανευρύσματος της θωρακικής αορτής και το συνδρόμου διαχωρισμού του τοιχώματος της θωρακικής αορτής.**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Ανευρύσματα και διαχωρισμός της αορτής.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Δικτυωτή πελιδνώση δέρματος, απουσία σκελετικών εκδηλώσεων ΣΜ, κροσσωτή ίριδα (iris flocculi).

▪ **Από το οικογενές σύνδρομο του ανευρύσματος της θωρακικής αορτής και το συνδρόμου διαχωρισμού του τοιχώματος της θωρακικής αορτής με διγλώχινα αορτική βαλβίδα.**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Ανευρύσματα και διαχωρισμός της αορτής.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Δικτυωτή πελιδνώση δέρματος, ανευρύσμα εγκεφαλικών αγγείων, πρόωρα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, νόσος Moyamoya, πρόωρη νόσος στεφανιαίων αρτηριών, διγλώχινα αορτική βαλβίδα, ανοιχτός αρτηριακός πόρος.

▪ **Από το οικογενές σύνδρομο του ανευρύσματος της θωρακικής αορτής και το**

συνδρόμου διαχωρισμού του τοιχώματος της θωρακικής αορτής με ανοιχτό αρτηριακό πόρο.

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Ανεύρυσμα της ρίζας της αορτής.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Ανοιχτός αρτηριακός πόρος.

▪ **Από το σύνδρομο αυξημένης ελίκωσης των αρτηριών.**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Ανεύρυσμα αορτής.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Γενικευμένη έντονη ελίκωση των αρτηριών, στενώσεις αρτηριών και δυσμορφία προσώπου.

▪ **Από το σύνδρομο Ehlers-Danlos (αγγειακός τύπος).**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Σε μερικούς ασθενείς ανευρύσματα / διαχωρισμός αορτής.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Ανευρύσματα του μέσου μεγέθους αρτηριών, διαφανές δέρμα, δυστροφικές ουλές δέρματος, ρήξεις εντέρου ή ουρητήρων.

▪ **Από το σύνδρομο Ehlers-Danlos (καρδιακός αγγειακός υπότυπος).**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, χαλαρότητα αρθρώσεων.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Σοβαρή ανεπάρκεια της αορτικής ή/και της μιτροειδούς βαλβίδας, ατροφικές ουλώδεις βλάβες δέρματος, υπερελαστικότητα του δέρματος.

▪ **Από το σύνδρομο Ehlers-Danlos (κυφοσκολιωτικός τύπος).**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Διάταση/διαχωρισμός της αορτής, κυφοσκολίωση, χαλαρότητα αρθρώσεων.
- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Ανευρύσματα ή ρήξη του μέσου μεγέθους αρτηριών.

▪ **Από το σύνδρομο Stickler (κληρονομική αρthro-οφθαλμοπάθεια).**

- Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Σωματικά χαρακτηριστικά ΣΜ, πρόπτωσης της μιτροειδούς βαλβίδας, οπισθογναθία.

- Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Εκφύλιση του υαλοειδούς σώματος των οφθαλμών, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας, απώλεια ακοής, ατελής σύγκλειση της υπερώας, πρώιμος καταρράκτης, αλλοιώσεις των επιφύσεων των οστών.
- **Από τη συγγενή νόσο διγχιλώχινια βαλβίδα με συνοδό αρθροπάθεια.**
 - Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Ανεύρυσμα της ανιούσας αορτής και πιθανόν παραμορφώσεις του θώρακα ή/και σκολίωση.
 - Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Διγχιλώχινια αορτική βαλβίδα (πιθανόν με ή ξεχωριστά από το ανεύρυσμα της αορτής σε διαφορετικά άτομα της οικογένειας των ασθενών), απουσία οφθαλμικών ή άλλων εκδηλώσεων του ΣΜ.
- **Από τη στενωτική απόφραξη της αορτής με συνοδό διάταση της ανιούσας αορτής.**
 - Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Διάταση της αορτής.
 - Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Απόφραξη της αορτής.
- **Από το σύνδρομο Loey-Dietz.**
 - Εκδηλώσεις παρόμοιες με το ΣΜ: Ανεύρυσμα / διαχωρισμός αορτής.
 - Εκδηλώσεις που διαφοροποιούν από το ΣΜ: Διφυής σταφυλή/ατελής σύγκλειση της υπερώας, υπερτελορισμός, διάχυτα ανευρύσματα της αορτής και των άλλων αρτηριών, αστάθεια του αυχένα, στρεβλοποδία, λεπτό και διαφανές δέρμα, εύκολος μωλωπισμός.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο γενετικός έλεγχος, σχετικά με τις μεταλλάξεις στο γονίδιο της φεμπριλλίνης 1, προσφέρει στην αποκάλυψη των μελών της οικογένειας του ασθενούς καθώς και στον προγενετικό έλεγχο. Η μη διαπίστωση μεταλλάξεων προκειμένου για ένα άτομο ύποπτο για το ΣΜ δεν αποκλείει τη διάγνωσή

του, η οποία θα πρέπει να στηριχθεί στο ιστορικό, την αντικειμενική εκτίμηση και τον απεικονιστικό έλεγχο. Σχετικά με τον έλεγχο των συγγενών των ασθενών οι συστάσεις του 2010 για τον έλεγχο των συγγενών των ασθενών με ΣΜ του American College of Cardiology / American Heart Association / American Association for Thoracic Surgery [42] αναφέρουν ότι:

- οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών με μετάλλαξη γονιδίου που σχετίζεται με ανευρύσματα ή/και διαχωρισμό αορτής (για παράδειγμα FBN1, TGFBR1, TGFBR2, COL3A1, ACTA2, MYH11) πρέπει να τύχουν γενετικού ελέγχου και συμβουλευτικής παρέμβασης. Όσοι από τους συγγενείς αυτούς έχουν τέτοιες μεταλλάξεις πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο της αορτής.

Ο κίνδυνος των παιδιών των παραπάνω συγγενών εξαρτάται από το αν αυτοί εμφανίζουν εκδηλώσεις του ΣΜ. Στην περίπτωση κάποιου γονιού με ΣΜ ο κίνδυνος να αναπτύξει κάποιο παιδί του το σύνδρομο αυτό εκτιμάται στο 50%.

Αν δεν έχει κάποιος από τους γονείς ΣΜ τότε ο κίνδυνος αυτός εκτιμάται σε ποσοστό <50% (καθότι πιθανόν μια μετάλλαξη στους γονείς αυτούς μπορεί να είναι *de novo*), μεγαλύτερο ωστόσο από τα άτομα του γενικού πληθυσμού καθότι υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις σωματικού και βλαστικής σειράς μωσαϊκισμό (*germline mosaicism*) που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΣΜ ακόμη και χωρίς εκδηλώσεις του συνδρόμου στους γονείς [43].

Για γονείς με ανευρύσματα ή/και διαχωρισμό αορτής χωρίς γνωστή για αυτό μετάλλαξη, συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος της αορτής στους πρώτου βαθμού συγγενείς προκειμένου να αποκαλυφθούν

αυτοί με ασυμπτωματική νόσο. Αν ένας ή περισσότεροι πρώτου βαθμού συγγενείς έχουν απεικονιστικά διάταση, ανεύρυσμα ή διαχωρισμό της αορτής τότε δικαιολογείται απεικονιστικός έλεγχος της αορτής και στους δευτέρου βαθμού συγγενείς.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στην αντιμετώπιση της διάτασης της αορτής σημαντικός είναι ο ρόλος της χορήγησης αποκλειστών των β αδρενεργικών υποδοχέων (β-αποκλειστές) [40]. Βελτιώνουν τη λειτουργία του αορτικού τοιχώματος ιδιαίτερα στους ασθενείς με διάμετρο ρίζας αορτής (ΔΡΑ) <40 mm. Σε μια ανοιχτή τυχαιοποιημένη μελέτη σε 70 ενηλίκους ασθενείς με ΣΜ που πήραν προπρανολόλη (μέση δοσολογία 212 mg την ημέρα) ή μη ειδική θεραπεία και παρακολούθηθηκαν για περίπου 10 χρόνια, διαπιστώθηκε ότι η χορήγησή της οδήγησε σε σημαντικά βραδύτερο ρυθμό της διάτασης της αορτής. Η χορήγησή τους επιβραδύνουν την εξέλιξη της διάτασης του τοιχώματος της αορτής. Στην επιβράδυνση της διάτασης του τοιχώματος της αορτής προσφέρει επίσης η χορήγηση αποκλειστών της αγγειοτενσίνης II όπως της λοσαρτάνης. Προσφέρει επίσης η χορήγηση του συνδυασμού τους.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Οι συστάσεις για τον έλεγχο των συγγενών των ασθενών με ΣΜ του American College of Cardiology/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery- 2010 [42] αναφέρουν ότι:

Οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών με μετάλλαξη γονιδίου που σχετίζεται με ανευρύσματα ή/και διαχωρισμό αορτής (για παράδειγμα FBN1, TGFBR1, TGFBR2, COL3A1, ACTA2, MYH11) πρέπει να τύχουν γενετικού ελέγχου και συμβουλευτικής παρέμβασης. Όσοι από τους συγγενείς αυτούς έχουν τέτοιες μεταλλάξεις πρέπει να υποβάλλονται σε απεικονιστικό έλεγχο της αορτής.

Ο κίνδυνος των παιδιών των παραπάνω συγγενών εξαρτάται από το αν αυτοί εμφανίζουν εκδηλώσεις του ΣΜ. Στην περίπτωση κάποιου γονιού με ΣΜ ο κίνδυνος να αναπτύξει κάποιο παιδί του το σύνδρομο αυτό εκτιμάται στο 50%.

Αν δεν έχει κάποιος από τους γονείς ΣΜ τότε ο κίνδυνος αυτός εκτιμάται σε ποσοστό <50% (καθότι πιθανόν μια μετάλλαξη στους γονείς αυτούς μπορεί να είναι de novo), μεγαλύτερο ωστόσο από τα άτομα του γενικού πληθυσμού καθότι υπάρχουν σπάνιες περιπτώσεις σωματικού και βλαστικής σειράς μωσαϊκισμό (germline mosaicism) που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΣΜ ακόμη και χωρίς εκδηλώσεις του συνδρόμου στους γονείς.

Για γονείς με ανευρύσματα ή/και διαχωρισμό αορτής χωρίς γνωστή για αυτό μετάλλαξη, συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος της αορτής στους πρώτου βαθμού συγγενείς προκειμένου να αποκαλυφθούν αυτοί με ασυμπτωματική νόσο. Αν ένας ή περισσότεροι πρώτου βαθμού συγγενείς έχουν απεικονιστικά διάταση, ανεύρυσμα ή διαχωρισμό της αορτής τότε δικαιολογείται απεικονιστικός έλεγχος της αορτής και στους δευτέρου βαθμού συγγενείς.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Σε όλους τους ασθενείς με ΣΜ έλεγχος με υπερηχοκαρδιογράφημα κατά τη διάγνωση και ένα εξάμηνο αργότερα προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της ρίζας της αορτής και της ανιούσας αορτής καθώς και η πιθανή παρουσία διάτασης.

ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ - ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Στις εγκύους με ΣΜ, ιδιαίτερα σε αυτές με αυξημένη διάμετρο της ρίζας της αορτής, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος διαχωρισμού ή ρήξης της αορτής και γενικότερα επιπλοκών σε όλη τη διάρκεια της κύησης, συχνότερα στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου]. Ο κίνδυνος διαχωρισμού της αορτής ή σοβαρών επιπλοκών όπως ενδοκαρδίτιδας ή ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας εκτιμήθηκε στο 1% περίπου προκειμένου για διάμετρο ρίζας αορτής (ΔΡΑ) ≤ 40 mm. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει σημαντικά σε ΔΡΑ >40 mm και/ή ταχείας αύξησης της διαμέτρου της αορτής]. Αυξημένος είναι επίσης ο κίνδυνος επιπλοκών προκειμένου για εγκύους με ιστορικό διαχωριστικού ανευρύσματος αορτής. Για τα παραπάνω θα ήταν αναγκαίο πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης η εκτίμηση του κινδύνου διαχωρισμού ή ρήξης της αορτής με διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (εκτίμηση των διαστάσεων της ρίζας της αορτής και της ανιούσας αορτής καθώς και της πιθανής παρουσίας προσβολής των καρδιακών βαλβίδων) [43]. Αν υπάρχει ανάγκη παραπέρα έλεγχος με τη χρήση μαγνητικής ή υπολογιστικής τομογραφίας. Πιθανόν να απαιτηθεί προληπτική χειρουργική παρέμβαση πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της European Society

of Cardiology (ESC) του 2011 συνιστάται σε ΔΡΑ ≥ 45 mm (ή >27 mm/m²), ενώ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του American College of Cardiology/American Heart Association/American Association of Thoracic Surgeons (ACC/AHA/AATS) του 2010 σε ΔΡΑ που υπερβαίνει τα 40 mm [42]. Σχετικά με τις κυήσεις που πιθανόν να ακολουθήσουν πρέπει να αναφερθεί ότι παρά το γεγονός ότι η επιτυχής χειρουργική διόρθωση μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης διαχωριστικού ανευρύσματος στην ανιούσα αορτή, ο κίνδυνος στα υπόλοιπα τμήματα της αορτής δεν υποχωρεί.

Βεβαίως στην απεικόνιση της θωρακικής αορτής σημαντικός είναι ο έλεγχος με δοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα που δεν απαιτεί ακτινοβολία ή χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών. Θεραπευτικά προσφέρει η χορήγηση β-αποκλειστών που ελαττώνουν τη διάταση της αορτής και τον κίνδυνο διαχωριστικού τους ανευρύσματος. Προτιμάται η χορήγηση λαβεταλόλης και μεταπρολόλης καθότι η ατενολόλη μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Επίσης οι αποκλειστές της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χορηγούνται γιατί επηρεάζουν δυσμενώς το έμβρυο. Απαιτείται η πολύ ικανοποιητική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (να μην υπερβαίνει η συστολική πίεση την τιμή των 130 mmHg) σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Χειρουργική προφυλακτική παρέμβαση σύμφωνα με τις συστάσεις 2011 ESC θα απαιτηθεί σε ΔΡΑ ≥ 50 mm που εξελίσσεται γρήγορα. Σε ΔΡΑ >45 mm πριν την βιωσιμότητα του εμβρύου (fetal viability) πιθανόν να απαιτηθεί η διακοπή της κύησης και στη συνέχεια η χειρουργική παρέμβαση [44].

Ο τοκετός των γυναικών με ΣΜ με ανευρυσματική διάταση της ρίζας της αορτής (ΔΡΑ ≥ 40 mm) ή ιστορικό διαχωριστικού

ανευρύσματος της αορτής θα πρέπει να προγραμματίζεται σε νοσοκομείο με μονάδα Καρδιοθωρακικής Χειρουργικής. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες 2010 ACC/AHA/AATS για τύπου Α διαχωρισμό της αορτής (ανιούσα αορτή) στη διάρκεια του πρώτου ή του δεύτερου τριμήνου της κύησης απαιτείται επείγουσα χειρουργική διόρθωση και παρακολούθηση του εμβρύου, ενώ στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης επειγόντως τοκετός με καισαρική τομή και στη συνέχεια χειρουργική διόρθωση. Για τύπου Β διαχωρισμό της αορτής ή οξύ διαχωρισμό στο αορτικό τόξο προτιμάται η φαρμακευτική θεραπεία εκτός και αν απαιτείται χειρουργική παρέμβαση προκειμένου για την αντιμετώπιση υποξείας διαφυγής από την αορτή ή ρήξης αορτής. Πρέπει να αναφερθεί ότι στη διάρκεια της υποθερμίας και του παρατεταμένου καρδιοπνευμονικού bypass παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος απώλειας εμβρύου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ΣΜ αποτελεί ένα σύνδρομο που κληρονομείται με τρόπο πρώτιστα αυτοσωματικό επικρατητικό. Προσβάλλει ένα άτομο σε κάθε 3.000-5.000 άτομα του γενικού

πληθυσμού. Στην πλειονότητα των ασθενών οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της φεμπριλλίνης 1 [fibrillin 1 gene (FBN1)] ενώ σε μερικές περιπτώσεις αναφέρθηκε ότι οι μεταλλάξεις αυτές κληρονομούνται με τρόπο υπολειπόμενο.

Το ΣΜ μπορεί να εκδηλωθεί με μια σειρά εκδηλώσεις από ποικίλα όργανα και συστήματα όπως προαναφέραμε παραπάνω. Στην απεικόνιση της παρουσίας και της έκτασης των ανευρυσμάτων της αορτής καθώς και των σχέσεων των ανευρυσμάτων αυτών με τα αγγεία του αορτικού τόξου προσφέρει η μαγνητική τομογραφία. Σε δείγματα από το τοίχωμα της αορτικής ρίζας στο μέσο χιτώνα θα αποκαλυφθεί κατάτμηση των ελαστικών ινών, κυστική νέκρωση, ίνωση και απώλεια των λείων μυϊκών ινών που αντανακλούν τη διαδικασία βλάβης και επιδιόρθωσης. Ο γενετικός έλεγχος, σχετικά με τις μεταλλάξεις στο γονίδιο της φεμπριλλίνης 1, προσφέρει στην αποκάλυψη των μελών της οικογένειας του ασθενούς καθώς και στον προγενετικό έλεγχο. Η μη διαπίστωση μεταλλάξεων προκειμένου για ένα άτομο ύποπτο για το ΣΜarfán δεν αποκλείει τη διάγνωση του, η οποία θα πρέπει να στηριχθεί στο ιστορικό, την αντικειμενική εκτίμηση και τον απεικονιστικό έλεγχο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yuan SM, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. Sao Paulo Med J. 2010;128:360-6.
2. Akhurst RJ. TGF beta signaling in health and disease. Nat Genet 2004;36:790.
3. Hilhorst-Hofstee Y, Rijlaarsdam IJ ME, Scholte AJ. The clinical spectrum of missense mutations of the first aspartic acid of cbEGF-like domains in fibrillin-1 including a recessive family. Hum Mutat 2010;31:1915.

4. Keane G.M., Pyeritz E.R. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117:2802-2813.
5. Smallridge RS, Whiteman P, Doering K. EGF-like domain calcium affinity modulated by N-terminal domain linkage in human fibrillin-1. *J Mol Biol* 1999:286-661.
6. Sinha S, Nevett C, Shuttleworth CA, Kiely CM. Cellular and extracellular biology of the latent transforming growth factor-beta binding proteins. *Matrix Biol* 1998: 17-529.
7. Reinhardt DP, Keene DR, Corson GM, et al. Fibrillin-1: organization in microfibrils and structural properties. *J Mol Biol* 1996:258-104.
8. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet*. 2000;37:9-25.
9. Nataatmadja M., West J., West M. Overexpression of transforming growth factor-beta is associated with increased hyaluronan content and impairment of repair in Marfan syndrome aortic aneurysm. *Circulation*. 2006;114:371-377.
10. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 2004; 24:140.
11. El-Hamamsy I, Yacoub H.M. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat. Rev. Cardiol*. 2009;6:771-786.
12. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:256-65.
13. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476.
14. Al Kaissi A, Zwettler E, Ganger R, et al. Musculo-skeletal abnormalities in patients with Marfan syndrome. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:1-9.
15. Jones KB, Sponseller PD, Erkula G, et al. Symposium on the musculoskeletal aspects of Marfan syndrome: meeting report and state of the science. *J Orthop Res* 2007;25:413-22.
16. Tallroth K, Malmivaara A, Laitinen ML, et al. Lumbar spine in Marfan syndrome. *Skeletal Radiol* 1995;24:337-40.
17. Altman A, Uliel L, Caspi L. Dural ectasia as presenting symptom of Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:194-5.
18. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, et al. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine* 2000;25:1562-8.

19. Laccasie HJ, Millar S, Leithe LG. Dural ectasia: a likely cause of inadequate spinal anaesthesia in two parturients with Marfan's syndrome. *Br J Anaesth* 2005;94:500-4.
20. Weigang E, Ghanem N, Chang XC, et al. Evaluation of three different measurement methods for dural ectasia in Marfan syndrome. *Clin Radiol* 2006;61:971-8.
21. Nemet AY, AssiaEI, Apple DJ, BarequetA IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006;51:561-75.
22. Nahum Y, Spierer A. Ocular features of Marfan syndrome: diagnosis and management. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:179-81.
23. Sharma T, Gopal L, Shanmugam MP. Retinal detachment in Marfan syndrome: clinical characteristics and surgical outcome. *Retina* 2002;22:423-8.
24. Adams JN, Trent RJ. Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet* 1998; 352:1722.
25. Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi M. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with Marfan's syndrome and in their relatives. Comparison with the cardiac abnormalities in patients with kyphoscoliosis. *Br Heart J* 1984;51:220.
26. 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;63:317.
27. Jeremy RW, Huangh H, Hwa J. Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1994;74:369.
28. Adams JN, BrooksM, Redpath TW. Aortic distensibility and stiffness index measured by magnetic resonance imaging in patients with Marfan's syndrome. *Br Heart J* 1995;73:265.
29. Groenink M, De Roos A, Mulder BJ. Biophysical properties of the normal-sized aorta in patients with Marfan syndrome: evaluation with MR flow mapping. *Radiology* 2001;219:535.
30. Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P. Et al. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome. *Circulation* 1999;99:2677.
31. RYBCZYNSKI M, MIR TS, SHEIKHZADEH S. ET AL. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2010:106-1048.
32. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007: 81:454.
33. DyhdaloK, Farver C. Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review. *Am J Clin Pathol* 2011; 18:36-857.

34. Glazer HS, Gutierrez FR, Levitt RG. The thoracic aorta studied by MR imaging. *Radiology*. 1985;157:149-55.
35. Schlatmann TJ, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977; 9:39-13.
36. Schlatmann TJ, Becker AE. Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. *Am J Cardiol* 1977; 3:39-21.
37. Hirst AE, Gore I. Editorial: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? *Circulation* 1976:53-915.
38. Trotter SE, Olsen EG. Marfan's disease and Erdheim's cystic medionecrosis. A study of their pathology. *Eur Heart J* 1991; 3:12-83.
39. Collins MJ., Dev V., Strauss BH. et al. Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases. *J Clin Pathol* 2008:61-519.
40. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE et al . Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994:330-1335.
41. Groenink M, De Roos A, Mulder BJ. Et al. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1998:82-203.
42. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA , 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* 2010:121-266.
43. Rios AS, Silber EN, Bavishi N. Effect of long-term beta-blockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. *Am Heart J* 1999:137-1057.
44. Tahernia AC. Cardiovascular anomalies in Marfan's syndrome: the role of echocardiography and beta-blockers. *South Med J*. 1993;86:305-10.

Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of Marfan's Syndrome

C. Simoglou ¹, N. Galanopoulos ²

¹ Department of cardiothoracic surgery and ² Outpatient Rheumatology Clinic, University Hospital of Alexandroupolis, Thrace, Greece

ABSTRACT

Marfan syndrome (MS) is an autosomal dominant condition with a reported incidence of 1 in 3000 to 5000 individuals. The majority of cases of MS are caused by a mutation in the fibrillin-1 gene (FBN1). Transforming growth factor beta (TGF β) plays an important role in MS. MS is a clinical diagnosis based on family history and the observation of characteristic findings in multiple organ systems as the skin superelasticity, fingers, musculoskeletal, chest wall, nervous system, cardiovascular system, lungs. Diagnostic criteria of MS were agreed internationally in 1996. A diagnosis of MS is based on family history and a combination of major and minor indicators of the disorder, rare in the general population, that occur in one individual.

Keywords: Marfan syndrome, Aortic root enlargement, Ectopia lentis, Beta blockers, Losartan, Perindopril, Scoliosis, Spondylolisthesis.

Citation

C. Simoglou, N. Galanopoulos. *Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of Marfan's Syndrome. Scientific Chronicles* 2015;20(2): 133-146.