

PŘEHLED KARDIOVASKULÁRNÍ MANIFESTACE MARFANOVA SYNDROMU A KAZUISTIKA Z NAŠEHO PRACOVIŠTĚ

MUDr. Michal Šmíd¹, doc. MUDr. Petr Němec, CSc.¹, MUDr. Tomáš Tichý²

¹Kardiologická klinika FN a LF UP, Olomouc

²Ústav patologické anatomie LF UP, Olomouc

Autoři uvádějí přehled o kardiiovaskulárních příznacích Marfanova syndromu, jejich diagnostice a léčbě. Ve druhé části článku je uvedena kazuistika onemocnění.

Klíčová slova: Marfanův syndrom, dilatace aorty, aortální disekce, echokardiografie, chirurgická léčba.

SURVEY OF THE CARDIOVASCULAR MANIFESTATION OF MARFAN SYNDROME AND THE CASE DESCRIPTION FROM OUR WORKPLACE

The author gives a survey of cardiovascular symptoms of Marfan syndrome, their diagnostics and treatment. The case report of this disease is described in the second part of the article.

Key words: Marfan syndrome, aortic dilatation, aortic dissection, echocardiography, surgical treatment.

Úvod

Marfanův syndrom, respektive jeho fenotypové vyjádření bylo poprvé popsáno v roce 1896 francouzským pediatrem Marfanem u šestiletého děvčátka (1, 14). Patofyziologicky se jedná o vrozenou méněcennost pojivové tkáně, projevující se abnormitami kardiiovaskulární soustavy, očí a kostry (5, 10).

Smrtelné komplikace jsou z 95 % kardiiovaskulární a většině z nich lze zabránit včasnou diagnostikou a pečlivým sledováním s vhodným načasováním kardiologického zákroku. Předkládáme stručný přehled kardiiovaskulárních manifestací Marfanova syndromu, jejich diagnostiky a léčby a uvádíme kazuistiku onemocnění.

Etiologie, patofyziologie

Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění s uváděnou prevalencí výskytu 1:10 000 (2, 5, 14). Patofyziologickou podstatou je mutace genu pro fibrilin 1 (FBN-1), lokalizovaného na chromozomu 15 (2, 4). Fibrilin 1 je glykoprotein, tvořící hlavní strukturální komponentu mikrofibril v extracelulární matrix, které jsou základem elastických vláken (11, 12). Konečným důsledkem je fragmentace a dezorganizace těchto vláken, tedy méněcennost pojivové tkáně (kardiiovaskulární systém, skelet, oči).

Hlavní patologické nálezy na kardiiovaskulárním ústrojí

1. Dilatace aorty z důvodu méněcennosti elastických vláken v medii aorty, tzv. cystická nekróza medie (obrázek 1), bývá většinou omezena na ascendentní aortu s maximem v oblasti Valsalvových sinů. K dilataci může dojít v jakémkoliv věku a často k ní dochází již v dětství nebo dospívání. Možným následkem je vznik aortální regurgitace s pozdější dilatací a selháváním levé komory srdeční. Nejzávažnější komplikací je akutní disekce aorty, která je ve většině případů lokalizovaná na oblast aortálního kořene a vzestupnou aortu.
2. Prolaps cípu mitrální chlopně je přítomen v 60–80 %, z toho asi u ¼ vzniká významná mitrální regurgitace (2).
3. Supraventrikulární a komorové arytmie. U pacientů s komorovými arytmiemi je velká prevalence dilatova-

né levé komory a prolapsu mitrální chlopně (13). Tato skupina nemocných je nejvíce ohrožena náhlou smrtí na podkladě maligní arytmie (13).

Typická je velká klinická variabilita onemocnění, které není často diagnostikováno v průběhu života a první manifestaci je až levostranné srdeční selhávání při významné aortální regurgitaci, nebo smrtící komplikace typu aortální disekce či maligní arytmie (2).

Vyšetřovací metody

V současné době jsou k diagnostice Marfanova syndromu používána Ghentova kritéria, zahrnující jak rodinnou anamnézu, genetické vyšetření, tak symptomatologická kritéria z kardiiovaskulárního, pohybového, kožního, očního a plicního systému.

K základním vyšetřovacím metodám kardiiovaskulárních symptomů při Marfanově syndromu patří transtorakální echokardiografie (možnost zhodnocení levé komory s chlopňovým aparátem, kořene aorty, části ascendentní aorty, event. oblouku) a jícnová echokardiografie (navíc zobrazení hrudní descendentní aorty, oblouku, cca 95 % specifita a senzitivita v diagnostice aortální disekce) (9). Při prvním kontaktu je vhodné vyšetření celé hrudní a břišní aorty počítačovou tomografií či magnetickou rezonancí. Je-li riziko nejzávažnější komplikace – disekce aorty – stoupá úměrně s velikostí aortálního kořene a zřídka k ní dochází při diametru menším než 55 mm a v některých studiích nepřesahuje progresi dilatace kořene aorty 2 mm/rok, lze při pravidelných kontrolách vhodně načasovat elektivní operaci (2, 7). Pravidelné echokardiografické kontroly by měly být u rozměru kořene aorty 40–45 mm 1 × ročně, při větších rozměrech minimálně 2 × ročně (3, 7). U pacientů s dilatovanou levou komorou, jako nezávislým prediktorem komorových arytmií, je vhodná 24hodinová Holterova monitorace EKG při zavedené léčbě beta-blokátorem.

Léčba

1. **Režimová omezení** – vyloučení těžké fyzické námahy, kontaktních sportů.

Obrázek 1. Průřez stěnou aorty – defekty a výpady vláken v tunica media při cystické nekróze medie u Marfanova syndromu



Obrázek 2. Dilatace kořene aorty – transtorakální echokardiografie

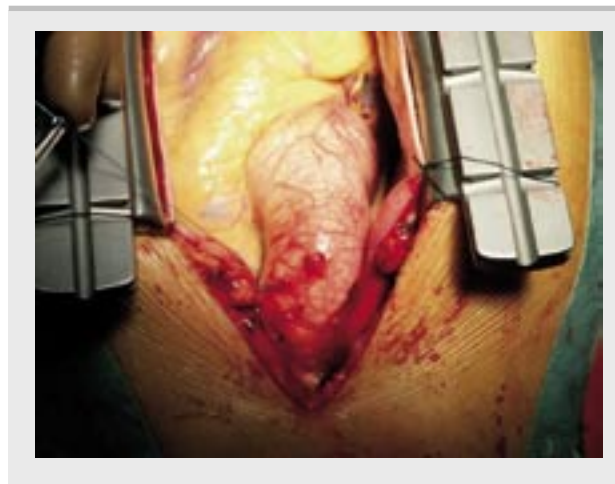


Obrázek 3. Aortální regurgitace III. stupně – transtorakální echokardiografie

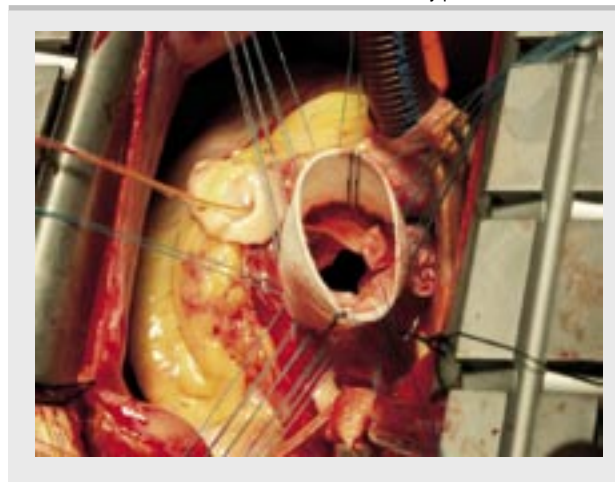


2. **Farmakologická léčba** – k základní medikaci patří beta-laktika, která při dlouhodobém podávání snižují progresi dilatace aortálního kořene a tím i riziko event. disekce (3). Časně podávání inhibitorů ACE může snížit potřebu chirurgického zákroku na mitrální chlopně (14).

Obrázek 4. Dilatovaná ascendentní aorta



Obrázek 5. Náhrada kořene a části ascendentní aorty protézou



U nálezu potencionálně maligních arytmií při 24hodinové Holterově monitoraci EKG (frekventní časná komorová extrasystolie, běhy nesetřvalé komorové tachykardie) nasazení další antiarytmické terapie, zejména při současně dilatované levé komoře a prolapsu mitrální chlopně.

3. **Chirurgická léčba** – při dilataci kořene aorty se nahrazuje kořen a část ascendentní aorty konduitem s aortální chlopní (Bentallova operace). Při morfoloicky intaktní chlopně lze nahradit pouze ascendentní aortu se zachováním původní chlopně (operace dle Davida). Indikací k elektivní operaci bývá velikost kořene aorty 50–55 mm. Při významné insuficienci mitrální chlopně se současně provádí její plastika. Perioperační mortalita elektivních výkonů je méně než 5 %, současná operace na mitrální chlopně nezvyšuje její riziko (1, 6, 8).

Popis případu

Jedná se o 52letou pacientku s podezřením na Marfanův syndrom od čtyř let (dle dokumentace), která nebyla v minulosti dále podrobně vyšetřena, ačkoliv podstoupila několik operací v celkové anestezii.

Pro náhle vzniklé kruté bolesti mezi lopatkami s propagací na přední plochu hrudníku byla pacientka odeslána na interní vyšetření. Při vyšetření byl TK 140/90, P 90/min, bez deficitu pulzaci na končetinách. Dýchání skřípkové čisté bilaterálně, poslechově na srdci systolický šelest III/6 nad hrotem, systolicko-diastolický šelest IV/6 s maximem ve II. mezižebří parasternálně vpravo, jinak normální fyzikální nálezy, na EKG sinusový rytmus s RBBB.

Urgentně jí byla provedena CT angiografie aorty s nálezem akutní disekce typu B (od odstupu levé a. subklavia distálně), disekce sledovatelná v průběhu celé hrudní aorty, přecházející na břišní aortu a přesahující do společné levé ilické arterie (pravá renální tepna zásobená z pravého lumen, levá z falešného lumen). Pacientka byla přeložena na naši kliniku, kde byla provedena transtorakální a transezofageální echokardiografie potvrzující typ disekce, dilataci kořene aorty na 67 mm (obrázek 2), intaktní cípy aortální chlopně, aortální regurgitaci III. stupně (obrázek 3), dobrou funkci dilatované levé komory (65/45 mm), cípy mitrální chlopně bez signifikantního prolapsu, nevýznamnou mitrální regurgitaci.

Vzhledem k typu disekce, která nezasahovala ascendentní aortu, dobře tolerované aortální insuficienci, kterou jsme vzhledem k dilataci levé komory a dobré toleranci nemocné hodnotili jako chronickou, bylo dále pokračováno ve farmakologické léčbě. Po 17 dnech byla pacientka propuštěna s nasazenou kombinovanou antihypertenzní me-

dikací (beta-lytikum, ACE inhibitor, diuretikum, blokátor Ca⁺⁺). Ambulantně byly prováděny pravidelné echokardiografické kontroly s neměnným nálezem, stejně tak opakované CT bylo ve shodě s minulým vyšetřením. Vzhledem k velkým rizikům antikoagulační léčby (těžká erozivní gastritis v anamnéze, oční komplikace Marfanova syndromu) byla s odstupem provedena elektivní náhrada ascendentní aorty se zachováním aortální chlopně (operace dle Davida, obrázek 4, 5), pooperační průběh byl bez komplikací. Dle kontrolní pooperační echokardiografie došlo k regresi dilatace levé komory (52/40 mm), nebyla přítomna regurgitace na aortální chlopně a pacientka byla v dobrém stavu propuštěna do domácího ošetřování.

Závěr

Marfanův syndrom je onemocnění, jehož kardiovaskulární manifestace jsou dobře neinvazivně sledovatelné a při pravidelných echokardiografických (event. CT, MR) kontrolách lze vhodně načasovat kardiochirurgickou operaci a tím se vyhnout často smrtícím komplikacím. Při náhradě ascendentní aorty pro její dilataci lze zachovat morfologicky intaktní aortální chlopně a vyhnout se rizikům následné antikoagulační terapie.

Vzhledem k dědičnému charakteru onemocnění je samozřejmostí i vyšetření a další sledování příbuzných pacienta I. řádu.

Literatura

1. Baumgartner AW, Cameron ED, Redmond MJ, et al. Operative management of Marfan syndrome: The John Hopkins experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1859–1860.
2. Braunwald E. *Heart Disease*. WB Saunders 1997: 1669–1672.
3. Detter CH, Mair H, Klein GH, et al. Long-term prognosis of surgically-treated aortic aneurysms and dissections in patients with and without Marfan syndrome. *Eur J Card-thorac Surg* 1998; 13: 416–423.
4. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352: 337–339.
5. Fleischer JK, Nousari CH, Anhalt JG et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1012–1017.
6. Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE, et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of ascending aorta: results in 150 patients. *J Cardiac Surg* 1994; 9: 482–489.
7. Kornbluth M, Schnittger I, Eyngorina I, et al. Clinical outcome in the Marfan syndrome with ascending aortic dilatation followed annually by echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 84: 753–755.
8. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Perrillo JB. Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations. *Ann Surg* 1991; 214: 308–320.
9. Marek D, Němec P, Heřman M, et al. Aortální disekce. *Interní medicína pro praxi* 2001; 7: 313–317.
10. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and treatment. *N Engl J Med* 1979; 300: 772–777.
11. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350 kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499–2509.
12. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, Bachinger HP. Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem* 1991; 266: 1463–1470.
13. Yetman TA, Bornemeier AR, McCrindle WB. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: Is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 329–332.
14. Yetman TA, Huang P, Bornemier AR, McCrindle WB. Comparison of Outcome of the Marfan syndrome in patients diagnosed at age < 6 years versus those diagnosed at > 6 years of age. *Am J Cardiol* 2003; 91: 102–103.