

**GRUŻEWSKA-PIOTROWSKA, Kinga, PAJĄK, Monika, HUBKA, Joanna & WCISŁO, Wojciech. Marfan's syndrome – inheritance, diagnostic methods, management in disease. Quality in Sport. 2023;14(1):11-22. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.14.01.001> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/43858>**

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przystąpienie do dyscypliny naukowej: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 05.05.2023. Revised: 25.05.2023. Accepted: 27.05.2023. Published: 27.05.2023.

## **Marfan's syndrome – inheritance, diagnostic methods, management in disease**

### **Zespół Marfana – dziedziczenie, metody diagnostyczne, postępowanie w chorobie**

#### **Kinga Gruzewska-Piotrowska**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie  
ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0009-3160-9867>

[kinga.gruzewska@gmail.com](mailto:kinga.gruzewska@gmail.com)

#### **Monika Pająk**

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie  
ul. Fryderyka Szopena 2, 35-055 Rzeszów

<https://orcid.org/0009-0005-4166-3171>

[monikaa.pjk@interia.pl](mailto:monikaa.pjk@interia.pl)

#### **Joanna Hubka**

Szpital Powiatowy im. Polskiego Czerwonego Krzyża w Nisku  
ul. Tadeusza Kościuszki 1, 37-400 Nisko

<https://orcid.org/0009-0008-0294-2508>

[hubka.joanna@gmail.com](mailto:hubka.joanna@gmail.com)

#### **Wojciech Wcisło**

Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków

<https://orcid.org/0009-0001-1614-213X>

[mrwawson@gmail.com](mailto:mrwawson@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** Marfan's syndrome (MFS) is a systemic, autosomal dominant connective tissue disease. It is caused mainly by the mutations in the *FBN1* gene and is connected with extracellular matrix protein fibrillin-1. The incidence is about 2-3 per 10 000. About 70-75% of cases are inherited in an autosomal dominant fashion and the remaining are de-novo mutations.

**The aim of the study:** This study aims to gather current knowledge about inheritance, diagnostic methods and management in Marfan syndrome.

**Materials and methods:** This review was based on available data collected in the PubMed database and Google Scholar web search engine, using the key words: Marfan's syndrome, MFS, FBN1, aortic aneurysm, Marfan Foundation

**Conclusion:** The diagnosis of Marfan's syndrome requires detailed assessment of the body build, concomitant diseases and, above all, genetic history of the patient. Connective tissue mutations can develop at any time, and already existing defects can exacerbate. Physicians should pay particular attention while examining patients with suspected MFS. Already diagnosed patients should be checked regularly to quickly find possible complications. There is no casual treatment, multidirectional preventive therapeutic treatment is used.

**Keywords:** Marfan's syndrome, MFS, FBN1, aortic aneurysm, losartan

## Abstrakt

**Wprowadzenie:** Zespół Marfana (ZM, MFS) jest układową, autosomalną dominującą chorobą tkanki łącznej. Jest spowodowany głównie mutacjami w genie *FBN1* i związany z fibrylina-1 - białkiem macierzy pozakomórkowej. Częstość występowania tego zespołu wynosi około 2-3 na 10 000. Około 70-75% przypadków dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący, pozostałe to mutacje de-novo.

**Cel pracy:** Celem tego przeglądu jest zebranie aktualnej wiedzy na temat dziedziczenia, metod diagnostycznych i postępowania w zespole Marfana.

**Materiały i metody:** Przegląd powstał na podstawie dostępnych danych zgromadzonych w bazie PubMed oraz wyszukiwarce internetowej Google Scholar przy użyciu słów kluczowych: „zespół Marfana”, „kryteria rozpoznania zespołu Marfana”, „postępowanie w zespole Marfana”, „Fundacja Marfana”, „tętniak aorty”

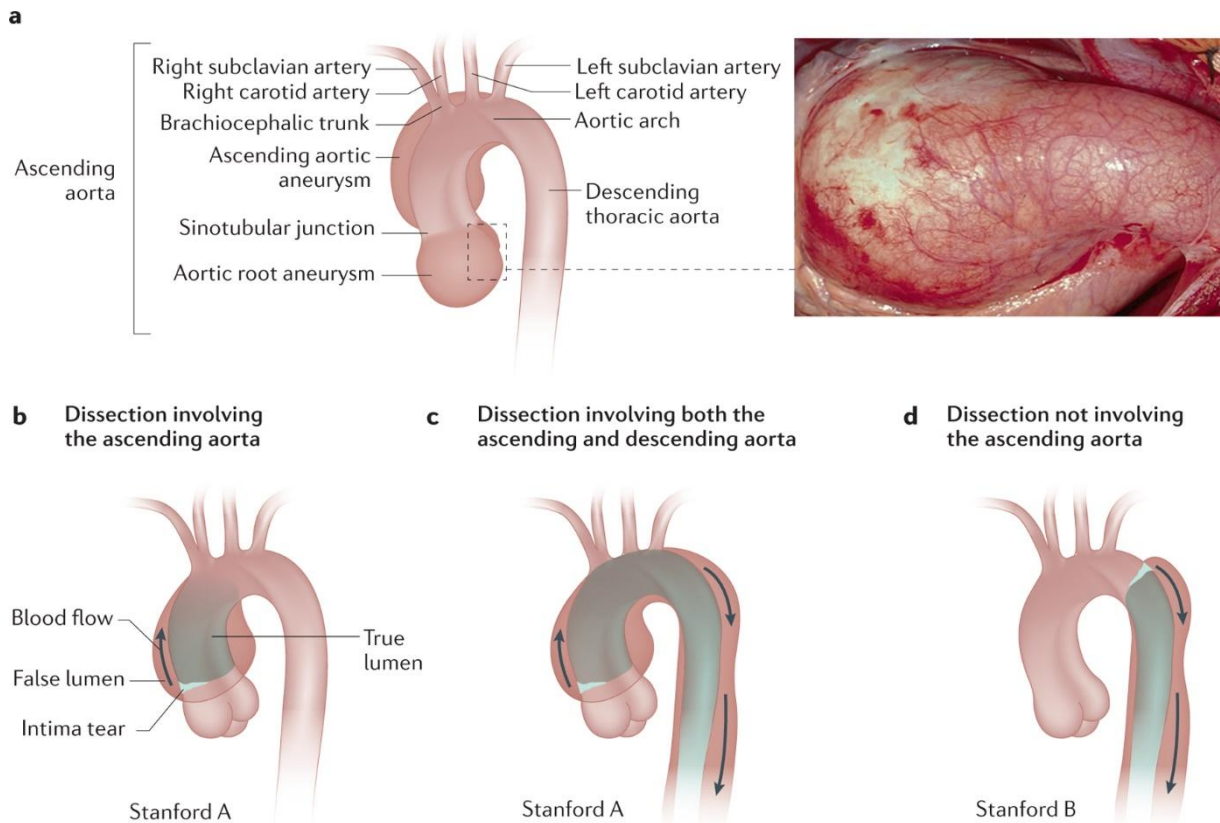
**Wnioski:** Rozpoznanie zespołu Marfana wymaga szczegółowej oceny budowy ciała, chorób współistniejących, a przede wszystkim rodowodu genetycznego pacjenta. Mutacje tkanki łącznej mogą się tworzyć cały czas, a istniejące już defekty - pogłębiać. Lekarze powinni zachować szczególną ostrożność podczas badania pacjentów z podejrzeniem MFS. Pacjenci już zdiagnozowani powinni być regularnie badani, aby szybko wykryć ewentualne powikłania. Nie ma leczenia przyczynowego, stosuje się wielokierunkowe zapobiegawcze postępowanie terapeutyczne.

**Słowa kluczowe:** zespół Marfana, MFS, FBN1, tętniak aorty, losartan

## Wprowadzenie

Zespół Marfana to choroba uwarunkowana genetycznie, przyczyną jest dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący mutacja w genie fibryliny-1 (*FBN1*). Znajduje się on na chromosomie 15 i odpowiada za zmiany w budowie białka fibryliny-1 – głównego budulca włókien tkanki łącznej. Jak dotąd zidentyfikowano około 1500 różnych mutacji *FBN1*, z których około 25% stanowią mutacje *de novo*, dlatego też ekspresja fenotypowa zespołu Marfana jest bardzo zmienna, nawet w obrębie jednej rodziny. [1-3] Fibrylina-1 jest głównym składnikiem struktur macierzy zewnątrzkomórkowej zwanych mikrofibrylami, które znajdują się w tkankach samodzielnie lub są ściśle związane z włóknami elastyny. [4] Mikrofibryle fibryliny-1 uczestniczą w regulacji transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). W prawidłowych warunkach TGF- $\beta$  jest przyłączany do tkanki łącznej przez fibrylinę-1, co umożliwia przekazanie sygnału między komórkami. W zespole Marfana fibrylina-1 nie może prawidłowo związać się z TGF- $\beta$ , przez co powstają zaburzenia przekazywania sygnału. W przebiegu MFS dochodzi do zmian i zaburzeń funkcji w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, narządu wzroku, serca i naczyń krwionośnych, ale zmiany mogą dotyczyć większości narządów i tkanek, dlatego chorzy z MFS stanowią niejednorodną grupę pod względem objawów klinicznych.

Po raz pierwszy choroba ta została opisana przez okulistę z Cincinnati w Stanach Zjednoczonych w 1876 roku [5]. W 1896 r. pediatra z Paryża - dr Antoine Bernhard-Jean Marfan opisał zespół patologii układu kostno-szkieletowego u małej dziewczynki i nazwał to dolichostenomelia [6]. W 1929 roku po raz pierwszy w literaturze można natknąć się na termin „choroba Marfana” [7]. W 1943 roku pojawiły się doniesienia o tętniaku rozwarstwiającym aorty - części wstępującej u pacjentów z MFS [8, 9]. W 1955 roku Victor McKusick ustanowił pierwszą klasyfikację zaburzeń tkanki łącznej, która obejmowała zespół Marfana. Opisał on także patologie układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z MFS. Skupiał się na patologjach aorty, ale zwrócił też uwagę na schorzenia zastawki mitralnej oraz występujące u tej grupy chorych szmery skurczowe nad sercem i zapalenie wsierdzia [10]. U większości osób z ZM wystąpią powikłania sercowo-naczyniowe – przede wszystkim będzie to bezobjawowe powiększenie korzenia aorty stopniowo przekształcające się w tętniaka. Leki mogą spowolnić tempo rozrostu, jednak z czasem tętniak staje się niestabilny i może doprowadzić do rozwarstwienia (Rycina 1) lub pęknięcia aorty.



Rycina 1. Tętniak aorty i ostre rozwarstwienie aorty – klasyfikacja [4]

a – schemat przedstawiający anatomię aorty z zaznaczonymi tętniakami: korzenia aorty i aorty wstępującej, po prawej stronie zdjęcie uwidaczniające tętniaka korzenia aorty,

b, c, d – schematy uwidaczniające klasyfikację Stanford, która kategoryzuje patologię aorty ze względu na odcinek objęty zmianą chorobową i wyróżnia dwa typy: A - z zajęciem aorty wstępującej, B – bez zajęcia aorty wstępującej. Pacjenci z MFS najczęściej zgłaszają się z tętniakami korzenia aorty, które predysponują do rozwarstwienia aorty typu Stanford A. Nie mniej jednak rozwarstwienie aorty typu Stanford B również się zdarza. Przed rozpowszechnieniem kardiochirurgii duży odsetek chorych umierało z powodu rozwarstwienia lub pęknięcia aorty, większość zgonów dotyczyła osób ok. 45 roku życia [11]. Od lat 70. XX wieku oczekiwana długość życia pacjentów z zespołem Marfana jest zbliżona do populacji ogólnej.

Oprócz chorób układu sercowo-naczyniowego, głównie aorty, zespół Marfana manifestuje się w wielu innych układach i narządach (Tabela 1). Diagnoza kliniczna tej choroby wymaga szczegółowego wywiadu i badania przedmiotowego i może być przeprowadzona bez testów genetycznych (ale można je wykonać, w Polsce muszą być one opłacone przez pacjenta).

Tabela 1. Obraz kliniczny pacjentów z zespołem Marfana.

Oceniany narząd	Obraz kliniczny
Ogólne wrażenie - sylwetka	<ul style="list-style-type: none"> <li>wysoki wzrost, często powyżej 95. centyla,</li> <li>asteniczna budowa ciała,</li> <li>sucha skóra,</li> <li>zmniejszona ilość podskórnej tkanki tłuszczowej,</li> <li>zmniejszona masa ciała,</li> <li>obniżone napięcie mięśniowe,</li> <li>rozpiętość ramion przewyższa całkowitą wysokość ciała.</li> </ul>
Głowa i szyja	<ul style="list-style-type: none"> <li>długa i wąska twarz,</li> <li>duże odstające małżowiny uszne,</li> <li>małe nozdrza,</li> <li>wysoko wysklepione („gotyckie”) podniebienie,</li> <li>nadmierna ruchomość w zakresie stawów skroniowo-żuchwowych,</li> <li>podwichnięcie soczewki,</li> <li>widoczne wypełnienie żył szyjnych – duże ciśnienie żyłne – tętniak aorty wstępującej.</li> </ul>
Klatka piersiowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszony wymiar przednio-tylny klatki piersiowej,</li> <li>lejkowata klatka piersiowa [12],</li> <li>kurza klatka piersiowa,</li> <li>zniekształcenie górnej połowy klatki piersiowej przez tętniaka aorty.</li> </ul>
Plecy	<ul style="list-style-type: none"> <li>skolioza odcinka piersiowego kręgosłupa,</li> <li>odstające łopatki.</li> </ul>
Jama brzuszna	<ul style="list-style-type: none"> <li>u osób szczupłych wycucie palpacyjnie tętniaka aorty brzusznej pomiędzy wyrostkiem mieczykowatym a pępkiem.</li> </ul>
Kończyny górne i dolne	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadmierna ruchomość stawów kończyn górnych i dolnych,</li> <li>płaskostopie,</li> <li>„pająkowate” palce (arachnodaktylia).</li> </ul>
Osluchiwanie serca	<ul style="list-style-type: none"> <li>cichy I ton – niedomykalność zastawki mitralnej,</li> <li>głośna składowa aortalna II tonu – tętniak aorty wstępującej,</li> <li>Tony dodatkowe: klik wczesnoskurczowy – poszerzenie aorty wstępującej; klik późnoskurczowy – wypadanie płotka zastawki mitralnej.</li> </ul>

#### Metody diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu zespołu Marfana

Metody diagnostyczne różnią się w zależności od wieku. Już we wczesnej ciąży rodzice mają możliwość wykonania badań i wykrycia wad płodu. W 13. tygodniu ciąży możliwe jest wykonanie biopsji kosmówki, która

jest metodą inwazyjną. Mniej inwazyjne jest USG genetyczne, podczas którego ocenia się długość ciemieniowo-siedzeniową, ogólną budowę, ciągłość powłok brzusznych, kręgosłup, kończyny, a także żołądka, pęcherza moczowego oraz budowy serca i czaszki. Ponadto ważna jest ocena widma przepływu krwi przez zastawki i przewod żylny. Wykrycie wad płodu jest wskazaniem do badań genetycznych w okresie zarówno prenatalnym, jak i postnatalnym [13,14]. Wykrycie zespołu Marfana u noworodków jest trudne, ponieważ wiele objawów nie demonstruje się w tym wieku, pojawiają się dopiero w trakcie wzrostu, jak na przykład objawy z układu kostno-szkieletowego. Warto jest szukać schorzeń układu nerwowego, takich jak na przykład poszerzony zbiornik wielki. U dzieci, u których ciemiączko nie zarosło, możliwe jest wykonanie USG. Starsze dzieci kwalifikują się do wykonania rezonansu magnetycznego OUN. Metody diagnostyczne stosowane w rozpoznawaniu zespołu Marfana u osób dorosłych opierają się na kryteriach Ghenta (tabela 2 i 3).

Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria z Gandawy 2010 rozpoznania zespołu Marfana [15, 16]

osoby bez zespołu Marfana w wywiadzie rodzinnym - o rozpoznaniu decyduje obecność któregośkolwiek z kryteriów 1–2
<p>1) nieprawidłowość aorty (wskaźnik Z dla średnicy opuszki aorty <math>\geq 2</math> (kalkulator dostępny na stronie <a href="http://parameterz.blogspot.com/2010/03/aortic-root-diameters.html">http://parameterz.blogspot.com/2010/03/aortic-root-diameters.html</a>) lub rozwarstwienie aorty) oraz</p> <p>a) dyslokacja soczewki lub W przypadku spełnienia tego kryterium do rozpoznania zespołu Marfana potrzebna jest ocena kliniczna pod kątem innych zespołów naczyniowych oraz wykonanie dalszych specjalistycznych badań laboratoryjnych i ew. badań genetycznych</p> <p>b) mutacja genu <i>FBNI</i> lub</p> <p>c) wskaźnik ogólny <math>\geq 7</math> pkt W przypadku spełnienia tego kryterium do rozpoznania zespołu Marfana potrzebna jest ocena kliniczna pod kątem innych zespołów naczyniowych oraz wykonanie dalszych specjalistycznych badań laboratoryjnych i ew. badań genetycznych</p> <p>2) dyslokacja soczewki i mutacja genu <i>FBNI</i> stwierdzona u osoby z tętniakiem aorty</p>
osoby z zespołem Marfana w wywiadzie rodzinnym - o rozpoznaniu decyduje obecność któregośkolwiek z poniższych kryteriów 1–3
<p>1) dyslokacja soczewki</p> <p>2) wskaźnik ogólny <math>\geq 7</math> pkt W przypadku spełnienia tego kryterium do rozpoznania zespołu Marfana potrzebna jest ocena kliniczna pod kątem innych zespołów naczyniowych oraz wykonanie dalszych specjalistycznych badań laboratoryjnych i ew. badań genetycznych</p> <p>3) nieprawidłowość aorty (wskaźnik Z dla średnicy opuszki aorty <math>\geq 2</math> ((kalkulator dostępny na stronie <a href="https://marfan.org/dx/z-score-adults/">https://marfan.org/dx/z-score-adults/</a>) u osoby w wieku <math>&gt;20</math> lat i <math>\geq 3</math> u osoby w wieku <math>&lt;20</math> lat lub rozwarstwienie korzenia aorty)</p>

Tabela 3. Zmodyfikowana klasyfikacja Ghent 2010 – skala systemowa [15]

Skala systemowa – maksymalnie 20 pkt $\geq 7$ zmiany układowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatnie objawy Steinberga oraz Walkera i Murdocha – 3 pkt (dodatni objaw kciuka lub nadgarstka – 1 pkt)</li> <li>• kurza klatka piersiowa – 2 pkt (szewska klatka piersiowa lub asymetria klatki piersiowej – 1 pkt)</li> <li>• zniekształcenie ustawienia stóp – 2 pkt (płaskostopie – 1 pkt)</li> <li>• odma opłucnowa – 2 pkt</li> <li>• ektazja opony twardej (balonowate poszerzenie worka oponowego) – 2 pkt</li> <li>• głębokie położenie panewki kości miednicznej – 2 pkt</li> <li>• zmniejszenie proporcji górnej do dolnej części ciała i zwiększony stosunek rozpiętości ramion do wzrostu bez ciężkiej skoliozy – 1 pkt</li> <li>• skolioza lub kifoza w odcinku piersiowo-lędźwiowym – 1 pkt</li> <li>• zmniejszony wyprost w stawach łokciowych (<math>&lt;170^\circ</math>) – 1 pkt</li> <li>• cechy dysmorficzne głowy (<math>\geq 3</math> z 5 cech: dolichocefalia [zmniejszony stosunek szerokości do długości głowy], enoftalmia, antymongoidalne ustawienie szpar ocznych [kącik zewnętrzny niżej niż wewnętrzny], niedorozwój kości jarzmowej, retrognatia) – 1 pkt</li> <li>• rozstępy – 1 pkt</li> <li>• krótkowzroczność <math>&gt; 3</math> dioptrii – 1 pkt</li> <li>• wypadanie płatków zastawki mitralnej – 1 pkt</li> </ul>

U osób dorosłych bardzo ważne jest zebranie wywiadu rodzinnego na temat chorób sercowo-naczyniowych, m.in. o niespodziewane zgony młodych osób dorosłych w rodzinie i przebyte operacje korekcji wrodzonych wad serca. Lekarz powinien zbadać pacjenta, zwracając szczególną uwagę na ogólną budowę ciała, klatkę piersiową, jamę ustną, a także na serce oraz wzrok. Po badaniu podmiotowym i przedmiotowym pacjent powinien zostać skierowany na dalsze badania diagnostyczne, przede wszystkim kardiologiczne i genetyczne. [17]

MFS należy różnicować z innymi zespołami przebiegającymi z nadmierną ruchomością stawów oraz marfanoidalnym fenotypem (tabela 4). Należy pamiętać, że testy genetyczne na obecność mutacji charakterystycznych dla zespołu Marfana są odpłatne, więc w przypadkach wątpliwych pacjenci powinni zostać skierowani do poradni: genetycznej, kardiologicznej i okulistycznej aby postawić ostateczną diagnozę.

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa chorych z zespołem Marfana

Rozpoznanie różnicowe
<ul style="list-style-type: none"> <li>• homocystynuria,</li> <li>• wrodzona arachnodaktylia,</li> <li>• zespół Sticklera,</li> <li>• zespół Ehlersa i Danlosa,</li> <li>• zespół Loeysa i Dietza,</li> <li>• fenotyp MASS (Mitral valve prolapse = niedomykalność zastawki mitralnej, Aorta root enlargement = poszerzenie opuszki aorty, Skin and Skeletal manifestations = objawy skórne i szkieletowe).</li> </ul>

### Postępowanie w zespole Marfana

W momencie rozpoznania należy wykonać obrazowanie całej aorty, a następnie konieczne są kontrolne pomiary ewentualnego wzrostu korzenia aorty. USG przezklatkowe - ECHO może być stosowane w celach kontrolnych u pacjentów z zespołem Marfana, jednak najpierw powinno się wykonać TK lub MRI, by sprawdzić korelację mierzonych wymiarów. Ponadto w przypadku ECHO, gdy jakość obrazu nie jest optymalna, należy wykonywać tomografię komputerową bramkowaną EKG lub i MRI. Zmiany średnicy < 4 mm w CT, MRI lub TTE mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej zmiany rozmiaru aorty (ryc. 4). [18] Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają operację, gdy średnica aorty zwiększa się > 3 mm rocznie [19], podczas gdy wytyczne AHA określają >5 mm rocznie. [20] W praktyce klinicznej wskazania te rzadko przemawiają za chirurgiczną naprawą aorty, ponieważ częstość rozszerzania średnicy pnia aorty w czasie u pacjentów z MFS wynosi < 0,5 mm na rok.

Angio-TK jest badaniem z wyboru stosowanym do pomiaru średnicy aorty. Wadami są: promieniowanie (zaleca się wykonywanie badań co 3 lata u dorosłych z ZM, co naraża pacjenta na spore dawki promieniowania przez całe życie) oraz dożylnie podanie środka kontrastowego (niektórzy pacjenci mają przeciwwskazania). MRI nie wykorzystuje promieniowania jonizującego i może być lepszym rozwiązaniem u niektórych pacjentów z MFS (ryc. 5). Pomimo gorszej rozdzielczości przestrzennej, rezonans magnetyczny oferuje wysokiej jakości ocenę morfologiczną i dynamiczną aorty, nawet bez dożylnego środka kontrastowego. [21]

Pacjenci z MFS i tętniakowatym poszerzeniem aorty piersiowej zstępującej wymagają regularnych badań TK lub MRI w celu monitorowania aorty, ponieważ ECHO nie zapewnia wiarygodnego obrazowania tego regionu.

Kluczowe znaczenie u pacjentów z zespołem Marfana ma określenie ryzyka ostrego rozwarstwienia aorty, co wymaga rutynowego obrazowania aorty, podawania leków spowalniających rozrost aorty oraz wczesnej chirurgicznej naprawy powiększonej aorty lub tętniaka, gdy średnica osiągnie 5 cm u dorosłych. Ten wymiar aorty jest również istotny dla pacjentek w wieku rozrodczym, gdyż w przypadku przekroczenia 50mm ciąża jest przeciwwskazana. Podczas całego okresu ciąży wymagane są regularne badania echokardiograficzne, a w przypadku, gdy jest ona planowana, można rozważyć zabieg chirurgiczny – wymiana aorty na całym przebiegu. U wszystkich chorych z zespołem Marfana wymagane są również kontrolne badania okulistyczne. Powikłania kostno-szkieletowe, czyli głównie deformacje klatki piersiowej i kręgosłupa. Dość powszechne w zespole Marfana jest występowanie klatki piersiowej lejkowatej. Deformacja ta w miarę wzrostu łączy się z postępującym, a po zakończeniu wzrostu może stać się nieodwracalna. Można leczyć ją chirurgicznie, zaś wskazania to: istotne zmniejszenie pojemności płuc, które objawia się dusznością wysiłkową, ucisk struktur sercowo-naczyniowych lub konieczność naprawy aorty wstępującej. U większości pacjentów sprawdza się procedura Nussa, która jest metodą minimalnie inwazyjną, zaś w najcięższych deformacjach stosuje się belkę podmostkową. [22]. Spośród deformacji kręgosłupa w zespole Marfana częste są: skolioza, nieprawidłowa kifoza lub lordoza. W przeciwieństwie do osób bez zaburzeń tkanki łącznej schorzenia te mogą postępować po

osiągnięciu dojrzałości układu szkieletowego. Ich konsekwencją jest m.in. różna długość nóg pacjenta, dlatego w ciężkich lub szybko postępujących skrzywieniach należy rozważyć zastosowanie usztywnienia zewnętrznego. W przypadku, gdy skrzywienie przekracza 40 stopni, powinno się przeprowadzić chirurgiczną stabilizację przy użyciu prętów rozprężnych. [23]

Objawy zespołu Marfana wcześniej ujawniają się w narządzie wzroku. Blisko 60% chorych cierpi na przemieszczenie soczewki (ectopia lentis). W tej grupie osób wzrasta także ryzyko odwarstwienia siatkówki i wczesnej zaćmy oraz jaskry. W ciągu ostatnich dziesięcioleci diagnostyka oraz leczenie powikłań związanych ze wzrokiem uległy znacznej poprawie dzięki badaniom genetycznym oraz ciągłym innowacjom w okulistyce i optyce. Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem MFS powinni być badani u okulisty raz w roku lub częściej w przypadku wystąpienia powikłań. Przesunięcie soczewki, które w MFS jest często asymetryczne, prowadzi do rozwoju niedowidzenia. Temu powikłaniu można zapobiec, jeśli zostanie ono wcześniej zdiagnozowane. Należy rozważyć usunięcie soczewki własnej chorego i założenie sztucznej soczewki. Z reguły operację można opóźnić do czasu, gdy oko będzie w pełni rozwinięte. Odwarstwienie siatkówki to schorzenie, które rozwija się u około 10% pacjentów z MFS. Może być ono wtórne do wydłużenia gałki ocznej z powodu zmniejszonej fibryliny-1 w twardówce. Należy „uczulać” pacjentów na takie objawy jak: błyski światła, nagle pojawienie się mętów, niewyraźne widzenie, gdyż wczesne rozpoznanie gwarantuje skuteczne leczenie. W zależności od wskazań może być to: chirurgia laserowa, witrektomia lub kłamra twardówkowa. Innym poważnym powikłaniem ocznym jest rozwój jaskry, która występuje u 30% pacjentów. Podczas corocznych kontroli nie należy o niej zapominać, ponieważ może rozwijać się w każdym wieku, najczęstszą postacią w zespole Marfana jest jaskra z otwartym kątem przesączania. [24]

Najczęstszym schorzeniem w zespole Marfana są tętniaki aorty przechodzące w ostre rozwarstwienie aorty typu A. Jest to także główna przyczyna śmiertelności, w związku z czym bardzo ważne są regularne kontrole oraz przede wszystkim prewencja pierwotna. Pacjenci z MFS powinni regularnie ćwiczyć, powinny to być ćwiczenia aerobowe wykonywane na niskim lub umiarkowanym poziomie (około 50% wydolności). Należy unikać sportów kontaktowych, intensywnego treningu siłowego czy ćwiczeń izometrycznych. Chorzy z ZM nie mogą trenować lekkoatletyki ani podnosić ciężarów, ponieważ naprężenia działające na aortę mogą indukować jej rozwarstwienie. [25] Udokumentowany wpływ na wydłużenie życia w zespole Marfana mają terapia farmakologiczna oraz profilaktyczne operacje tętniaków aorty w celu zapobiegania rozwarstwieniom typu A.

#### Leczenie farmakologiczne

Blokery receptorów beta-adrenergicznych mają działanie hemodynamiczne potencjalnie korzystne w tętniakach aorty piersiowej. Leki te zmniejszają siłę uderzenia wyrzucanej krwi na aortę i są stosowane przede wszystkim w celu obniżenia częstości akcji serca i ciśnienia krwi. W związku z tym wysunięto teorię, że leczenie beta-blokerami może przynieść korzyści pacjentom z MFS i zmniejszać ryzyko pęknięcia aorty. Wytyczne AHA/ACC z 2010 r. zalecają podawanie  $\beta$ -adrenolityków pacjentom z MFS z tętniakami aorty w celu zmniejszenia tempa poszerzania się aorty [20].

W rozwoju MFS ważną rolę odgrywa białko TGF- $\beta$ , dlatego poszukiwano czynników, które wpływają na jego aktywność, przez co zwrócono uwagę na angiotensynę II. Stosowanie losartanu (selektywny antagonist receptorów dla angiotensyny II typu 1 — AT1) u myszy z mutacją genu FBN1 spowodowało zmniejszenie aktywności TGF- $\beta$  oraz istotną redukcję średnicy aorty w porównaniu z myszami, które leczono podobnymi dawkami  $\beta$ -blokerów. Ponadto stosowanie losartanu ograniczało objawy fenotypowe w między innymi pęcherzykach płucnych i mięśniach szkieletowych [26].

Te wyniki skłoniły do przeprowadzenia badań klinicznych na pacjentach z ZM. Jednymi z ważniejszych były trzy badania, w których porównywano dodanie blokerów receptora angiotensyny II (ARB) do terapii początkowej (obejmującej  $\beta$ -bloker u 50–86% pacjentów). [27-29] W dwóch z nich dodanie ARB doprowadziło do zmniejszenia tempa wzrostu aorty [27, 28], w trzecim nie wykazano różnic [29]. Badania potwierdziły rolę ARB w prewencji rozrostu aorty, ale nie udowodniły drastycznego zmniejszenia lub nawet zapobiegnięcia temu zjawisku jak wykazano to u myszy z zespołem Marfana.

W badaniach zarówno  $\beta$ -adrenolityki, jak i ARB są dobrze tolerowane przez pacjentów. W zależności od lekarza prowadzącego, można rozpocząć leczenie od jednego lub drugiego leku albo stosować je w połączeniu – w celu zmniejszenia obciążenia hemodynamicznego ściany aorty i potencjalnego wpływu na szlaki sygnałowe, które są zaangażowane w patogenezę choroby. Gdy jeden z nich zostanie wybrany, ważne jest, aby dostosować dawkę do dawki maksymalnej tolerowanej. Należy podkreślić, że leczenie nadciśnienia tętniczego jest głównym celem dla wszystkich pacjentów z chorobą aorty piersiowej.



## Leczenie chirurgiczne

Profilaktyczna operacja tętniaka aorty wykonywana, aby zapobiec ostremu rozwarstwieniu aorty wpływa na wydłużenie życia u chorych z zespołem Marfana. U osób, które przeżyły ostre rozwarstwienie aorty, zmniejsza się długoterminowe przeżycie, a zwiększają się powtórne interwencje chirurgiczne na aorcie. Najważniejszym czynnikiem decydującym o operacji tętniaka jest średnica aorty. Wytyczne ACC/AHA/AATS Thoracic Aortic Disease z 2010 roku zalecają operację, gdy średnica aorty osiąga lub przekracza 5 cm [20]. Istnieją wskazania do rozważenia operacji już przy średnicy aorty  $\geq 4,5$  cm, m.in.: wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwienia aorty przy stosunkowo małej średnicy aorty ( $< 5,0$  cm), szybki wzrost aorty ( $> 3$  mm rocznie, jeśli pomiary wykonuje się przy użyciu tej samej techniki obrazowania), znaczna niedomykalność zastawki aorty, konieczność naprawy zastawki mitralnej, przebyte wcześniej rozwarstwienie aorty typu B, chęć zajścia w ciążę oraz życzenie pacjenta. Wiek, płeć oraz masa ciała i wzrost pacjenta mogą być również ważnymi czynnikami, które należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o czasie wymiany korzenia aorty.



Rycina 2. Śródoperacyjny wygląd aorty wstępującej u pacjenta z zespołem Marfana. [zdjęcie własne]



Nie ma aktualnych wytycznych dotyczących tego, kiedy przeprowadzać operację u dzieci, chociaż niektórzy sugerują, aby stosować wytyczne jak u dorosłych. Operacja, gdy średnica aorty nie osiągnęła 5 cm może być wskazana w następujących sytuacjach: planowana jest kolejna operacja kardiochirurgiczna, wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwienia przy wymiarze korzenia aorty < 50 mm lub gdy aorta pacjenta osiąga średnicę 40 mm poniżej 5. roku życia.

Operacja wymiany korzenia aorty u pacjentów z zespołem Marfana zazwyczaj obejmuje jedną z dwóch głównych procedur: kompozytowe wszczepienie zastawki aortalnej (CVG; inaczej procedura Bentalla) lub wymianę korzenia z oszczędzeniem zastawki (VSRR) z wykorzystaniem techniki reimplantacji (znana jako: David) [30]. Typ operacji wybiera się na podstawie pewnych czynników (tabela 5). Zdarza się, że procedura jest wybierana dopiero podczas zabiegu operacyjnego, gdy lekarz może naocznie ocenić płatki zastawki aortalnej.

Tabela 5. Czynniki wpływające na wybór operacji wymiany korzenia aorty u pacjentów z ZM.

Typ operacji	VSRR	CVG
	Korzeń aorty <55 mm.	Gdy VSRR wydaje się nie być odpowiednie.
	Łagodna niedomykalność zastawki aortalnej.	Duża niedomykalność zastawki aortalnej.
	Normalnie wyglądające płatki zastawki aortalnej.	Płatki zastawki aortalnej skalcyfikowane lub zbliznowaciałe.

CVG obejmuje wymianę zastawki aortalnej na protezę zastawki, zwykle mechaniczną i protezę aorty (zwykle od zastawki do środkowej i dystalnej części aorty wstępującej) z politereftalanu etylenu, z ponownym wszczepieniem tętnic wieńcowych do protezy. Główną zaletą tej procedury jest duża trwałość zastawki i protezy, jednak w przypadku zastosowania zastawki mechanicznej jest dożywotnie leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną. VSRR z wykorzystaniem techniki reimplantacji jest zabiegiem chirurgicznym polegającym na wymianie aorty i wszycie protezy w drogę odpływu lewej komory, która biegnie do aorty wstępującej, a następnie wszczepienie natywnej zastawki aortalnej w protezę. Tętnice wieńcowe są mobilizowane i wszywane w protezę. Zaletą procedury David jest to, że nie jest wymagana antykoagulacja, zaś wadą jest mniejsza trwałość i możliwość rozwoju niedomykalności zastawki aortalnej wymagającej reoperacji. Większość rodziców młodych pacjentów wybiera operację oszczędzającą zastawkę, aby uniknąć powikłań krwotocznych i dożywotniej terapii przeciwzakrzepowej.

W ostatnich latach opracowano technikę PEARS (spersonalizowane zewnętrzne podparcie korzenia aorty), polegającą na wzmocnieniu tętniaka korzenia aorty w MFS. Procedura PEARS polega na chirurgicznym wszczepieniu dostosowanej do potrzeb pacjenta zindywidualizowanej podpory siatkowej wokół korzenia aorty i aorty wstępującej, aby zapobiec dalszemu powiększeniu i rozwarstwieniu lub pęknięciom. Przeszczep jest mocowany proksymalnie do tętnic wieńcowych i aorty wstępującej. Jednak na ten moment potrzebne są dodatkowe dane dotyczące długoterminowych wyników, aby procedura mogła być zalecana u wszystkich pacjentów z zespołem Marfana. [31]

Po planowej wymianie korzenia w MFS długoterminowe postępowanie obejmuje kontynuację farmakoterapii i rutynowe kontrole obrazowe całej aorty. Pacjenci po operacji nadal są narażeni na choroby dystalnej części aorty, zarówno powstawanie tętniaków, jak i rozwarstwienie typu Stanford B. Co ważne, przeżyta wymiana korzenia aorty jest czynnikiem ryzyka ostrego rozwarstwienia aorty typu B, które występuje z częstością około 10% podczas 6-7-letniej obserwacji po wymianie korzenia.

Po przebyciu ostrego rozwarstwienia aorty typu A lub B długoterminowe postępowanie obejmuje leczenie  $\beta$ -adrenolitykiem i rutynową kontrolę obrazową aorty. Często zdarza się, że pacjenci z MFS wymagają wielokrotnych operacji aorty po rozwarstwieniu typu A, ponieważ aorta zaczyna rozwarstwiać się w dół do aorty zstępującej lub po izolowanym rozwarstwieniu typu B. [32]

Jest to schorzenie, które dotyka pacjentów nie tylko w sposób fizyczny, ale również psychiczny. W 2017 roku The Marfan Foundation przeprowadziła ankietę internetową w celu zidentyfikowania problemów z jakością życia wśród chorych z zespołem Marfana i zaburzeniami pokrewnymi (w ankiecie mogły brać udział także rodzice chorych dzieci). Ponad połowa z 1051 respondentów stwierdziła, że problemy, z którymi najczęściej muszą się mierzyć to: ból (56%) i ograniczenia fizyczne (56%). Inne wyzwania to brak wytrzymałości (43%), problemy ze wzrokiem (38%), sen (36%), uczucie „przygnębienia” (31%), uczucie niepokoju (31%), niepewność finansowa (28%), problemy żołądkowo-jelitowe (26%), problemy z oddychaniem (23%) i niedowaga (20%). [33] Ankieta została przeprowadzona w dniach 5 września – 8 października 2017 r. Prawie 65% respondentów było w wieku od 20 do 59 lat, przy czym najwyższy odsetek (18%) w wieku 30-39

lat. Prawie 85% odpowiadających ma zespół Marfana, były również reprezentowane: zespół Loeysa-Dietza (29 osób), zespół Ehlersa-Danlosa (24 osoby) i inne.

### **Wnioski**

Diagnostyka zespołu Marfana wymaga wnikliwej analizy budowy ciała, schorzeń współwystępujących, a przede wszystkim rodowodu genetycznego pacjenta. Pacjenci są zobowiązani do ponoszenia we własnym zakresie kosztów badań genetycznych potwierdzających obecność defektu chromosomu 15 kodującego białko fibrylinę-1. Dlatego też ważny aspekt stanowi badanie przedmiotowe i podmiotowe, które w tym przypadku odgrywa kluczową rolę w planowaniu dalszego algorytmu diagnostycznego pacjenta. Nowoczesne techniki obrazowania, mimo wysokiej czułości i specyficzności, nie powinny zastępować podstawowego badania przedmiotowego oraz podmiotowego pacjenta. Mutacje tkanki łącznej mogą się tworzyć cały czas, a istniejące już defekty pogłębiać. Lekarze powinni być bardzo czujni podczas badania pacjentów z podejrzeniem ZM oraz badań okresowych już zdiagnozowanych chorych. Pacjenci powinni być pod kontrolą wielu specjalistów, szczególnie kardiologów i okulistów, ponieważ szybkie wykrycie ewentualnych powikłań i wdrożenie leczenia jest korzystne dla chorych. Osoby z zespołem Marfana powinni zwracać szczególną uwagę na tętniaki aorty oraz znać konsekwencje nieleczonego nadciśnienia tętniczego – rozwarstwienie aorty, które jest stanem wiążącym się z dużą śmiertelnością. Profilaktyczne operacje wymiany aorty powinny zostać przedstawione pacjentom z zespołem Marfana na odpowiednim etapie oraz wykonywane, jeśli chory spełnia odpowiednie kryteria.

**Disclosures:** No disclosures.

**Financial support:** No financial support was received.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

### **Bibliografia**

- [1] Castellano J, Silvay G, Castillo J: Marfan Syndrome. Clinical, Surgical, and Anesthetic Considerations. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 18(3): 260-271.
- [2] Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V: Marfan syndrome, part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 256-265.
- [3] Judge D, Dietz H: The Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965-1976.
- [4] Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, Jondeau G, Evangelista A, Pyeritz RE. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Sep 2;7(1):64. doi: 10.1038/s41572-021-00298-7. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jan 17;8(1):3. PMID: 34475413; PMCID: PMC9261969.
- [5] Williams E. Rare cases, with practical remarks. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1875; 2: 291–301, indexed in Pubmed: 25258802.
- [6] Marfan A. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bulletins et memoires de la Société medicale des hôpitaux de Paris*. 1896; 13: 220–228.
- [7] Ruettimann B, Steinmann BA. Marfan his life and times. *Europ J Pediat*. 1996; 155: 725–726.
- [8] Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH. Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Hopkins Hosp*. 1943; 72: 309–331.
- [9] Etter LE, Glover LP. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta. *JAMA*. 1943; 23: 88–89.
- [10] McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*. 1955; 11(3): 321–342, indexed in Pubmed: 14352380.
- [11] Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW & McKusick VA Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N. Engl. J Med* 286, 804–808 (1972).
- [12] Pyeritz RE The Marfan syndrome. *Annu. Rev. Med* 51, 481–510 (2000).

- [13] Curry EA, Gelson E, Swan L et al.: Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG* 2014; 121: 610–617.
- [14] Vlahos NF, Triantafyllidou O, Vitoratos N et al.: Preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013: 542961.
- [15] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hillhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010 Jul;47(7):476-85. doi: 10.1136/jmg.2009.072785. PMID: 20591885.
- [16] Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Stheneur C, Boileau C, Vahanian A, Jondeau G. *Am J Cardiol.* 2010 Mar 15;105(6):888-894.
- [17] Selamet Tierney ES, Levine JC, Chen S, Bradley TJ, Pearson GD, Colan SD, Sleeper LA, Campbell MJ, Cohen MS, De Backer J, Guey LT, Heydarian H, Lai WW, Lewin MB, Marcus E, Mart CR, Pignatelli RH, Printz BF, Sharkey AM, Shirali GS, Srivastava S, Lacro RV; Pediatric Heart Network Investigators. Echocardiographic methods, quality review, and measurement accuracy in a randomized multicenter clinical trial of Marfan syndrome. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Jun;26(6):657-66. doi: 10.1016/j.echo.2013.02.018. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23582510; PMCID: PMC3779059.
- [18] Veldhoen S et al. Exact monitoring of aortic diameters in Marfan patients without gadolinium contrast: intraindividual comparison of 2D SSFP imaging with 3D CE-MRA and echocardiography. *Eur. Radiol* 25, 872–882, doi: 10.1007/s00330-014-3457-6 [doi] (2015).
- [19] Erbel R et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J* 35, 2873–2926, doi:ehu281 [pii]; 10.1093/eurheartj/ehu281 [doi] (2014).
- [20] Hiratzka LF 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* 121, e266–e369 (2010).
- [21] Weinrich JM et al. Reliability of non-contrast magnetic resonance angiography-derived aortic diameters in Marfan patients: comparison of inner vs. outer vessel wall measurements. *Int J Cardiovasc Imaging* 36, 1533–1542, doi: 10.1007/s10554-020-01850-4 (2020).
- [22] Redlinger RE Jr. et al. Minimally invasive repair of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and marfanoid features. *J Pediatr Surg* 45, 193–199, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.037 (2010).
- [23] Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH 3rd & Pyeritz RE The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 77, 867–876, doi: 10.2106/00004623-199506000-00007 (1995).
- [24] Xu W et al. Comparative data on SD-OCT for the retinal nerve fiber layer and retinal macular thickness in a large cohort with Marfan syndrome. *Ophthalmic Genet* 38, 34–38, doi: 10.1080/13816810.2016.1275017 (2017).
- [25] Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ & Maron BJ Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 66, 2398–2405, doi:S0735–1097(15)06575–4 [pii]; 10.1016/j.jacc.2015.09.039 [doi] (2015).
- [26] 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): 117–121, doi: 10.1126/science.1124287, indexed in Pubmed: 16601194.
- [27] Groenink M et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur. Heart J* 34, 3491–3500, doi:eht334 [pii]; 10.1093/eurheartj/eht334 [doi] (2013).

- [28] Mullen M et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 394, 2263–2270, doi:S0140–6736(19)32518–8 [pii]; 10.1016/S0140-6736(19)32518-8 [doi] (2020).
- [29] Milleron O et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J* 36, 2160–2166, doi:ehv151 [pii]; 10.1093/eurheartj/ehv151 [doi] (2015).
- [30] David TE et al. Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol* 66, 1445–1453, doi:S0735–1097(15)04597–0 [pii]; 10.1016/j.jacc.2015.07.041 [doi] (2015).
- [31] Izgi C et al. External Aortic Root Support to Prevent Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 72, 1095–1105, doi:S0735–1097(18)35445–7 [pii]; 10.1016/j.jacc.2018.06.053 [doi] (2018).
- [32] Shalhub S et al. Type B Aortic Dissection in Young Individuals With Confirmed and Presumed Heritable Thoracic Aortic Disease. *Ann. Thorac. Surg* 109, 534–540, doi:S0003–4975(19)31066–5 [pii]; 10.1016/j.athoracsur.2019.07.004 [doi] (2020).
- [33] The Marfan Foundation. Survey Results Reveal Greatest Obstacles to Quality of Life The Marfan Foundation <https://marfan.org/2017/11/01/survey-results-reveal-greatest-obstacles-to-quality-of-life/> (2017)