

Marfanův syndrom – zkušenosti z klinické praxe

MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Eva Šilhánová^{1,2}, Ing. Petra Cibulková³

¹Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravská univerzita, Ostrava

³Laboratoře Agel, a. s., Nový Jičín

Marfanův syndrom (MFS) je genetická porucha pojivové tkáně s incidencí 1 : 3–5 000. Muskuloskeletální, kardiovaskulární a oční manifestace jsou způsobené mutacemi v genu pro fibrilin-1 (gen *FBN1*) a TGF β signální síť tvořící hlavní komponentu extracelulární matrix. Klinická diagnóza je stanovena na základě fenotypových zvláštností pacientů s MFS, kde dominuje vysoká astenická postava s dolichostenomelií, arachnodaktylie, dolichocefalie a typická faciální stigmatizace, hypermobilita kloubů, skolióza a deformity hrudníku a další skeletální odlišnosti (protruze acetabula). Nejzávažnější komplikací je progresivní dilatace aorty, až život ohrožující disekce aneuryzmatu aorty. Vyskytují se i oční (sub/luxace čočky), plicní a neurologické komplikace. Na pracovišti Oddělení lékařské genetiky v Ostravě bylo v rozmezí let 2002-2013 vyšetřeno celkem $n = 150$ pacientů odeslaných pro suspektní MFS. Retrospektivní analýzou údajů z chorobopisů a výsledků molekulárně genetické analýzy genů *FBN1*, *TGFBR1/2* byla u $n = 51$ pacientů (u 38 nález mutace *FBN1*, 75 %) stanovena diagnóza MFS, u 37 potenciální MFS. Stanovit správnou diagnózu bývá mnohdy obtížné pro velkou variabilitu příznaků a jejich dynamičnost se zvyšujícím se věkem dítěte, je však nutné naučit se rozpoznat příznaky nemoci a určit správnou diagnózu MFS již v dětství s cílem oddálit orgánové změny a zmírnit jejich projevy. Nejdůležitějším aspektem je zabránit život ohrožujícím kardiovaskulárním komplikacím (prasknutí aneuryzmatu aorty). Novinkou v oblasti zamezení progresu dilatace aorty se jeví antagonistu receptoru pro angiotenzin II (Losartan).

Klíčová slova: Marfanův syndrom, molekulárně genetické vyšetření *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, revidovaná ghentská diagnostická kritéria, komplikace, léčba, Losartan.

Marfan syndrome – clinical experiences

Marfan syndrome (MFS) is a genetic connective tissue disorder caused by misfolding of the protein fibrillin-1 (coded by the gene *FBN1*) and alterations in TGF β signalling pathway within the extracellular matrix. Estimates indicate about one in 3,000 to 5,000 individuals have MFS. Patients with MFS have various cardiovascular, skeletal and ocular symptoms: grow to above-average height, dolichostenomelia, arachnodactyly, dolichocephaly and specific facial stigmatisation, abnormal joint flexibility, scoliosis, pectus excavatum/carinatum, limited range of motion in the hips. The most dangerous complication is acute dissection of the ascending aorta, result of a slowly progressive aortic dilatation. Additionally, it may affect the lungs, eyes (lens dislocation) or spinal cord. On the Department of Medical Genetics in Ostrava were between 2002 – 2013 altogether $n = 150$ individuals examined for possible Marfan syndrome. Complete physical, cardiovascular, ophthalmic, orthopaedic examinations and molecular genetic analysis of *FBN1*, *TGFBR1/TGFBR2* were given. $N = 51$ patients (38 with mutation in *FBN1*, 75 %) resulted affected by MFS according to the revised Ghent criteria, $n = 37$ as potential MFS. The diagnosis remains sometimes difficult particularly during childhood, because of the great variability of expression and of the signs evolution with age, but this is a crucial point in order to prevent multiple organ complications. Therapeutic strategies focus on the prevention of aortic dilatation/dissection, currently researches suggest the angiotensin II receptor antagonist Losartan appears to block TGF-beta activity and can slow or halt the formation of aortic aneurysms in MFS.

Key words: Marfan syndrome, molecular genetic analysis *FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2* mutation, revised Ghent nosology criteria, complications, treatment, Losartan.

Pediatr. prax, 2014, 15(3): 117–122

Úvod a historie nemoci

Onemocnění poprvé popsal francouzský pediatr Antoine Marfan v roce 1896 u 5,5leté dívky (1). V historii je přisuzována diagnóza Marfanova syndromu (MFS) mnoha slavným lidem, traduje se, že MFS trpěl egyptský faraon Achnaton (cca 1352–1336 p. n. l.), manžel královny Nefertiti, kterého sochaři zobrazují jako muže s úzkým obličejem, dlouhým krkem, pažemi, výrazně dlouhými prsty na ruce a nohou. V rodinné anamnéze je u mnoha členů jeho dynastie evidováno předčasné úmrtí (mezi 25 až 40 roky), typické pro starověké jedince postižené MFS (2). Dalším typickým představitelem jedince s MFS je geniální houslista Nicola

Paganini (1782–1840), který svůj fyziognomický deficit dokázal obrátit v přednost. Díky dlouhým štíhlým ohebným prstům uměl skladbu „Moto perpetuo“ zahrát s perfektní intonací a výrazem a nikdo ze současných ani těch nejlepších houslistů nedosáhne jeho rychlosti, opožďují se za Paganinim nejméně o 0,5 minuty (2). Ukázkovým příkladem fenotypu pacienta s MFS je americký herec Vincent Schiavelli (1948–2005), oblíbený herec režiséra Miloše Formana (hrál například ve filmu Duch), který se svojí diagnózou nikdy netajil a patří mezi zakládající členy National Marfan Foundation. Internetové stránky občanských a patientských sdružení však dokumentují i **početné smutné**

příběhy rodinných tragédií u příbuzných, kteří zemřeli náhlou smrtí v mladém/středním věku na disekující aneuryzma aorty, se zvýrazněným **apелеm pro všechny lékaře**, kteří s nimi v předchozím období přišli do kontaktu a diagnózu Marfanova syndromu u nich nepoznali.

Patogeneze, definice a incidence Marfanova syndromu

V roce 1986 (90 let po popisu klinické diagnózy) se poprvé podařilo izolovat glykoprotein fibrilin (3). Fibrilin je hlavní komponentou mikrofibril a síť tvořená mikrofibrilami je důležitá pro správnou integritu pojivové tkáně. Rozmanité složky extra-

Obrázek 1. Fenotyp 17letého pacienta s MFS

celulární matrix jako kolagen, elastin nebo fibrilin jsou v různé míře zastoupené v různých typech pojivové tkáně. Fibrilin je nejvíce zakomponován do stěny proximální aorty a do oblasti zonuly oční čočky, z toho plynou klinické důsledky právě v těchto orgánových lokalizacích u pacientů s MFS. V roce 1991 byla zveřejněna identifikace genu kódujícího fibrilin na chromozomu 15 (*FBN1*), a tím došlo k molekulárně genetickému objasnění podstaty nemoci (3). Na základě mutace genu *FBN1* dochází k disrupci mikrofibril uvnitř proteinu, ke vzniku abnormalit ve struktuře a následně oslabení pojivové tkáně (1, 3, 4). Po roce 2000 byla zahájena molekulárně genetická analýza na detekci změn v oblasti genu *FBN2*, po roce 2006 přibývají další geny z rodiny TGF-beta signální sítě – *TGFBR1*, *TGFBR2* (5). Podle recentní definice je na základě studia strukturálních a metabolických dysfunkcí proteinů extracelulární matrix MFS charakterizován jako geneticky determinovaná vývojová abnormalita pojivového systému s efektem na morfogenezi a funkci mnoha orgánových systémů. V pochopení podstaty etiopatogeneze vězí klíč ke klinické léčbě

Tabulka 1. Revidovaná ghentská kritéria pro diagnózu Marfanova syndromu (MFS)

Negativní rodinná anamnéza pro MFS	Pozitivní rodinná anamnéza pro MFS
Dilatace aorty nebo její disekce + ektopie oční čočky = MFS	Ektopie čočky = MFS
Dilatace aorty nebo její disekce + systémové skóre 7 a více = MFS	Systémové skóre 7 bodů a více = MFS
Dilatace aorty nebo její disekce + potvrzená mutace v genu <i>FBN1</i> = MFS	Dilatace aorty nebo její disekce = MFS

Tabulka 2. Systémové skóre v rámci ghentských kritérií u Marfanova syndromu

Příznak/symptom	Body
Příznak palce + zápěstí (1 znak)	3
Deformita hrudníku pectus excavatum/carinatum	2
Deformity zadní části chodidla (pedes planovalgii)	2
Pneumotorax	2
Ektazie durálního vaku	2
Protruze acetabula	2
Poměr rozpětí rukou/výška > 1,05 a poměr horní segment/dolní segment < 0,85	1
Skolióza/kyfóza	1
Snížená extenze v lokti	1
3 z 5 znaků na hlavě (dolichocefalie, exoftalmus, dolů zešikmené oční štěrby, malární hypoplazie, retrognacie)	1
Kožní strie	1
Krátkozrakost > 3 dioptrie	1
Prolaps mitrální chlopně	1

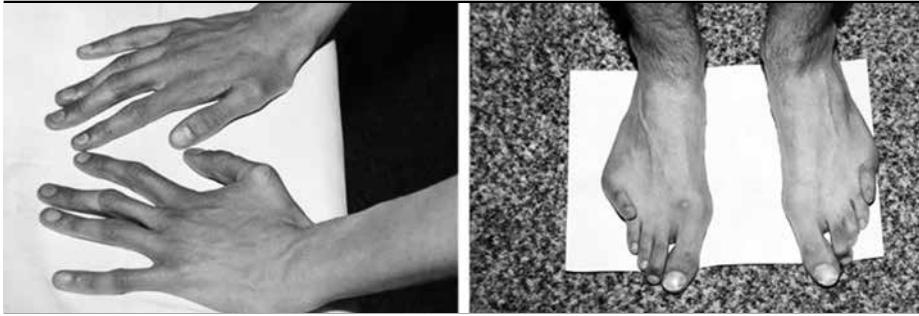
a vysvětlení široké fenotypové variability MFS (6). Incidence onemocnění činí celosvětově bez rozdílu pohlaví a rasy 1 : 3–5 000 jedinců (1, 4, 7).

Klinický obraz

MFS je syndrom zasahující více orgánových systémů (obrázek 1): kardiovaskulární, muskuloskeletální a okulární jsou dominující, jde o kombinaci více či méně vyjádřených nejméně 30 symptomů (1, 3, 4, 6). Z **muskuloskeletálních** příznaků dominují (obrázek 1): vysoká astenická postava, pectus carinatum/excavatum, dlouhé končetiny (dolichostenomelie), arachnodaktylie (na ruce i nohy), pozitivní příznak zápěstí/palec, skolióza > 20° spondylolisthesis, redukováná extenze loktů (< 170°), pedes planovalgii, protruze acetabula, insuficience temporomandibulárního skloubení, hypermobilita kloubů, dolichocefalie, vysoké klenuté (gotické) patro s nahuštěnými zuby, typická faciální stigmatizace, malární hypoplazie, enoftalmos, retrognathia, dolů směřující oční štěrby. K hlavním **očním** příznakům patří ectopia lentis, plochá rohovka, elongovaná oční bulva (u dospělých nad 23,5 mm), hypoplastická duhovka nebo ciliární svalová hypoplazie, častá bývá myopie. Nejzávažnější příznaky souvisejí s postižením **kardiovaskulárního** systému, kdy dochází k postižení pojivové tkáně v oblasti aorty a srdce s postupnou progresí dilatace ascendentní aorty

s/bez aortální regurgitace, až život ohrožujícím stavu, kdy dojde k prasknutí aneuryzmatu aorty. Častý bývá prolaps mitrální chlopně s/bez přítomné mitrální regurgitace. Nejzávažnější komplikací je **disekce aorty**. Jde o **onemocnění s vysokou mortalitou** charakterizováno trhlinou v intimě aorty, kterou proudí krev do stěny aorty a odlupuje medii od adventicie. Pacient často umírá na rupturu aorty, obvykle do perikardiálního vaku nebo do levého pleurálního prostoru. Disekce může vznikat kdekoli v průběhu aorty, dvě nejčastější lokalizace však jsou: proximální ascendentní aorta do 5 cm od aortální chlopně a descendentní aorta za odstupem levé a. subclavia. Vzácně může být disekce omezena na jednotlivé tepny, například koronární tepny nebo karotidy. Z **dalších** orgánových příznaků se vyskytují: apikální plicní buly, recidivující pneumotorax, restriční plicní nemoc, emfyzém. Na kůži mohou být strie a špatně se hojící jizvy. K závažným a bolestivým projevům patří lumbosakrální durální ektazie. U pacientů s MFS nikdy nebývá postižen intelekt, vzhledem k faciální stigmatizaci, vysokému gotickému patru a nahuštěným zubům bývá častá porucha řeči („huhňavost“ a nesrozumitelnost). **Pro složitost diagnostiky** byla v roce 2010 publikována tzv. **revidovaná ghentská kritéria** (8), která zjednodušeně navrhuje **2 stěžejní znaky v diagnostice MFS**: dilatace kořene aorty (Z-skóre ≥ 2)/disekce

Obrázek 2. Arachnodaktylie (pavoučí prsty na rukách) a deformita prstů nohou u 14letého pacienta s MFS



a ektopie čočky (tabulka 1). Z fenotypových příznaků a symptomů má každý přidělený určitou bodovou hodnotu (tabulka 2), toto tzv. systémové skóre je diagnostické v případě součtu ≥ 7 . Nový revidovaný diagnostický postup v kombinaci s rodinnou anamnézou, genetickým testováním, skórovacím systémem a multidisciplinárním přístupem usnadňuje diagnostiku MFS. Podrobnosti a pomoc v diagnostice nabízí online americká asociace pro Marfanův syndrom na interaktivním webu www.marfanrx.org. Mezinárodní dohoda týmu odborníků v Ghentu (město v Belgii) zavedla i revoluční pojem, tzv. „potential MFS“, který umožňuje klinikovi „ponechat si čas“ pro případy mladých pacientů do 20 let splňujících (zatím) jenom určitá kritéria pro MFS, u kterých až s přibývajícím věkem (a eventuálně objevením se komplikací typických pro MFS) bude možné diagnózu MFS definitivně potvrdit/vyvrátit (8, 9).

Diagnostika a algoritmus vyšetření u pacienta s podezřením na MFS

Je důležité sestavit **rodokmen (genealogii) do III. generace** (až generace prarodičů a jejich sourozenců) s cílenými dotazy na výšku a výše uvedené fenotypové příznaky typické pro MFS. Nejdůležitější dotaz se týká **kardiovaskulárních nemocí** v rodině (aneuryzma/disekce aorty, náhlé úmrtí v rodině v mladém/středním věku – často je příčina smrti skrytá pod jinými diagnózami). U pacienta se změří jeho **aktuální výška** (a zhodnocení růstového grafu zpětně v časovém průběhu, většina pacientů s MFS roste od dětství v pásmu nad 97 %). Změří se **délka horního a dolního segmentu** (od hlavy k pubickému rámu) a poměr trupu k dolní části postavy (od horního okraje pubického rámu k podlaze), **rozpětí a délka horních končetin** (pacient rozpaží a měří se vzdálenost od jednoho k druhému prostředníčku), vypočte se **poměr mezi rozpětím rukou a výškou** pacienta (poměr větší než 1,05 je diagnostický, například pacient měří 197 cm, jeho rozpětí je 209 cm, poměr je $197 \text{ cm} : 209 \text{ cm} = 1,06$). Zaznamená se detail tvaru **obličeje**,

abnormity lbi, patra a zubů, tvar a délka prstů (**arachnodaktylie**, obrázek 2), vyšetří se **příznak palce** (palec přesahuje ulnární okraj ruky dlaně sevřené v pěst) a **příznak zápěstí** (při sevření zápěstí druhé ruky palec přesahuje ukazovák druhé ruky). Zhodnotí se přítomnost **kontraktur** a vyšetří se **kloubní mobilita**. Popíše se **tvar hrudníku** (pectus excavatum/carinatum), přítomnost **skoliózy** (kyfoskolióza, lumbosakrální), zjistí se, zda bývají bolesti zad. Důležité je vyšetření **kůže, hojení jizev**, event. strií a **hernií**. Na dolních končetinách si klinik všimá **pedes planovalgi**, arachnodaktylie a deformity prstů nohou, sleduje, zda je přítomna **mediální rotace** dolních končetin či mediální postavení maleolů při stoji, event. protruzi acetabula. Dotaz směřuje na potíže s mluvením a na sledování v logopedické poradně. Nejdůležitějším konziliárním vyšetřením je **kardiologické vyšetření s echokardiografií** (šíře aortálního oblouku v závislosti na věkových nomogramech). Dalším stěžejním konziliárním pracovištěm je **oční** vyšetření se speciálním vyšetřením štěrbínovou lampou. U všech pacientů s podezřením na MFS je nutné vyšetřit moč na homocysteinurii. Kostní a kloubní aparát, včetně korekcí odchylek (skolióza začíná již v dětském věku!), patří do rukou zkušeného **ortopeda**. V případě bolestí zad je důležité neopomenout **neurologické vyšetření a MRI vyšetření lumbosakrální páteře** za účelem detekce durálních ektazií (10). **Molekulárně genetické vyšetření** za účelem detekce mutací v genu *FBN1* a dalších genů (*FBN2*, *TGFBR1*, *TGFBR2*) indikuje na základě splnění klinických kritérií a po informovaném dobrovolném souhlasu pacienta (do 18 let jeho zákonného zástupce) klinický genetik. V současnosti je identifikováno více než 1 750 mutací v genu *FBN1*, které se mohou vyskytovat prakticky v kterémkoliv místě genu. Vzhledem k velikosti genu (244 483 bazí) a rozčlenění kódujících úseků DNA do 65 exonů jsou metody analýzy nákladné a časově náročné (11, 12). Většina mutací v genu *FBN1* je unikátní pro jednotlivce nebo rodinu s MFS a pro velkou rozmanitost klinických

příznaků při stejné mutaci dovedou **současné poznatky o konkrétním typu a poloze mutace v genu jen velmi málo předpovědět vývoj a závažnost** onemocnění (11, 12, 13). I při jasné klinické diagnóze MFS nemusí být zjištěna patogenní mutace (1, 8, 11).

Diferenciální diagnostika

Diagnostika MFS může být svízelná pro rozmanitou závažnost a kombinaci příznaků (1, 4, 6, 12). V úvahu připadají další nozologické jednotky, které vyplývají ze strukturálních odlišností proteinů v TGFbeta-signální síti, a kde na patogenezí nemoci participují jiné další geny, tzv. „TGFbeta superfamily members“ (5, 9).

Dědičnost a genetické poradenství

MFS patří mezi **autozomálně dominantně** dědičné nemoci. Až **75 %** pacientů zdědí tuto nemoc od jednoho z rodičů (1, 4, 7), u některých pacientů s negativní rodinnou anamnézou se jedná o tzv. mutaci **de-novo** (vznikla náhodně jenom během intrauterinního vývoje konkrétního jedince). Riziko postižení dětí je pro každého pacienta s MFS 50 % bez rozdílu pohlaví. V případě nálezů mutace je možné prediktivní genetické testování stejné familiární mutace u všech příbuzných (rodiče, sourozenci). **Prenatální** genetické vyšetření plodu z choriových klků nebo amniocentézy je možné, pokud byla u jednoho z rodičů na molekulárně-genetické úrovni **zjištěna kauzální mutace** v genu *FBN1*.

Léčba a doporučená péče o pacienty s MFS

Management péče o pacienty s MFS je **multidisciplinární**. Primárním cílem je zamezit další dilataci aorty (farmakologická léčba, chirurgická korekce aortálního oblouku). Pacientům s MFS se podávají antibiotika jako prevence endokarditidy při zubních a genitourinárních infektech (zákrocích). Pacienti s MFS by měli dodržovat následující harmonogram prevencí: minimálně **1x ročně kardiologické vyšetření, včetně echokardiografie** srdce a celého průběhu aorty. U jedinců s aortální dilatací nad 4,5 cm je nutné častější vyšetření, stejně tak u těhotných žen s MFS a u těch, kde došlo k rychlému nárůstu dilatace (14). Kardiovaskulární změny jsou spojeny s chabostí média aorty v místech vystavených největšímu hemodynamickému stresu, ascendentní aorta podléhá progredující dilataci nebo akutní disekci počínající v koronárním sinu od **1. až do 5. decenia** života (6, 15). Chirurgické řešení spočívá v resekci aneuryzmatu a náhradě syntetickou protézou. Při aneuryzmatech ascendentní aorty a anulu aorty, zejména

při komplikující aortální insuficienci, je indikována **Bentallova operace**. V léčbě bývají úspěšné i betablokatory. Pacientům s MFS se doporučuje **1x ročně oční vyšetření** (v případě komplikací laserová operace). **Jednou ročně** se provádí **ortopedické vyšetření** (zejména během růstu dětí), stabilizace páteře operací v případě skoliózy a těžkých deformit hrudníku. **Jednou ročně** je vhodné **neurologické vyšetření, rehabilitace, fyzioterapie** a další odborná vyšetření pak individuálně u každého konkrétního pacienta. Po roce 2007 **se objevily nové možnosti léčby u pacientů s MFS**. Zjistilo se, že ovlivnění signální dráhy TGF-beta sítě antagonistou receptoru pro angiotenzin II lékem **Losartanem zamezí progresi aortálních aneurysmat**, byl rovněž popsán benefit na vývoj plicní a svalové tkáně (16, 17, 18). Losartan signifikantně redukuje výskyt a progresi aortální dilatace i u pacientů s MFS po náhradě aortální chlopně (17). **Prognóza nemoci závisí** na stupni postižení aorty; při dobré životosprávě a správném managementu onemocnění se nyní očekává délka života neodlišuje od obecné populace - za posledních **30 let se střední délka života pacientů s MFS zvýšila o 30 let!** (4). Doporučuje se zvolit adekvátní životní styl, vyhýbat se stresujícím událostem a kontaktním a vrcholovým sportům. Pacientská a rodičovská občanská sdružení vydávají množství literatury pro doporučení ohledně životního stylu, volného času, jakož i poradenství ohledně výběru školy a následné volby povolání.

Pacientská a občanská sdružení, užitečné odkazy

Vzhledem k frekvenci výskytu patří MFS mezi vzácné nemoci (19). Na Slovensku se předpokládá, že žije asi 1 000–1 500 jedinců s MFS, v asociaci MFS je však registrována jen desetina. Předpokládá se, že téměř 90 % jedinců s MFS o své diagnóze neví a je ohroženo závažnými komplikacemi (<http://www.marfan.szm.sk/index.php>). Osobní zkušenosti pacientů s MFS a jejich blízkých uvádějí například stránky www.marfan.org, založené v roce 1981 v USA (National Marfan Foundation). Stránky www.marfanworld.org představují činnost organizace International Federation of Marfan Syndrome Organizations, založené v roce 1992, která sdružuje více než 35 národních organizací. Na Slovensku funguje od roku 1993 Asociácia Marfanovho syndrómu (AMS) www.marfan.szm.sk, která je členem Národní rady občanů se zdravotním postižením, Asociace organizací zdravotně postižených SR a Evropské sítě podpory Marfanova syndromu (European Marfan Support Network). **Česká republika** má 2 pacientské organizace www.marfanuvsyndrom.com a www.marfanek.cz.

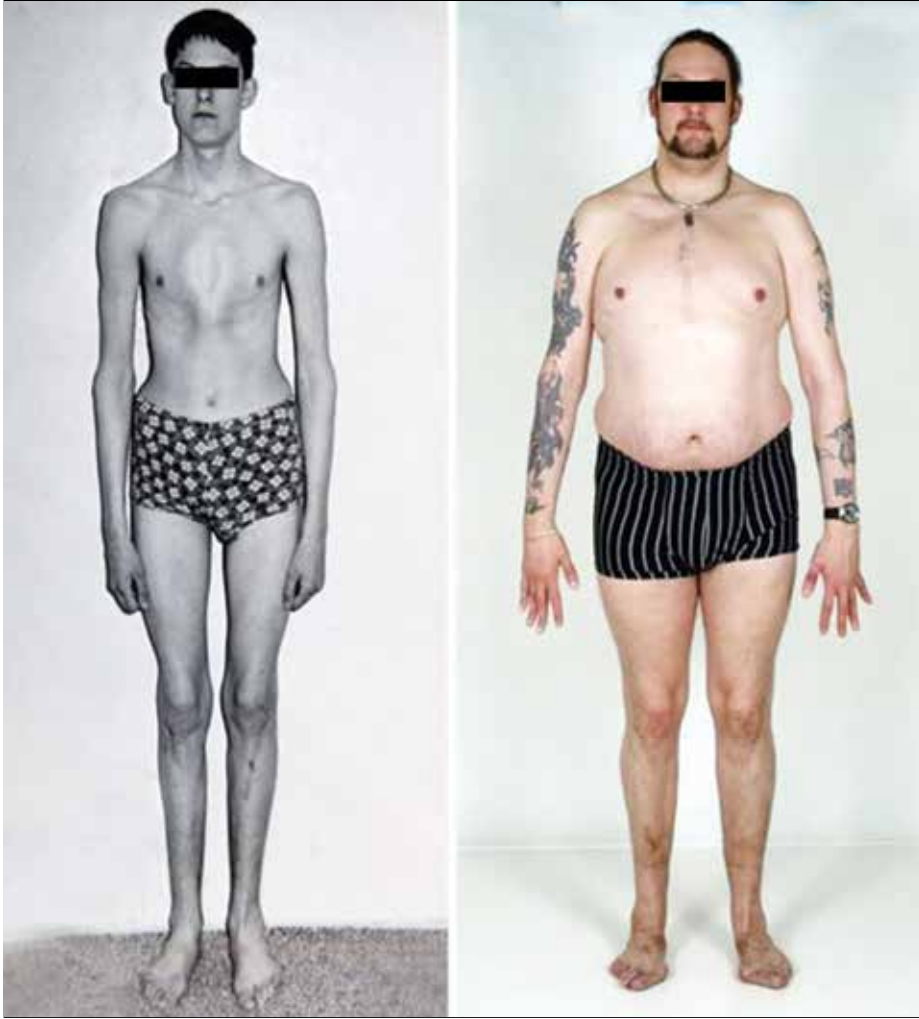
Soubor pacientů, metodika a výsledky

Na Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava bylo v období od roku 2002 do roku 2013 (11 let) vyšetřeno celkem **n = 150 pacientů odeslaných pro suspektní Marfanův syndrom**. Restrospektivní analýzou údajů z chorobopisů byly vyhodnocovány následující ukazatele: věk, pohlaví, odesílající pracoviště, orgánové příznaky, výsledky ambulantních specialistů (kardiologické, ortopedické, oční), výsledky molekulárně genetické analýzy genů *FBN1*, *TGFBR1* a *TGFBR2* a 1x *FBN2*. **Celkem n = 88 pacientů** z 63 rodin splnilo **původní diagnostická kritéria** pro MFS používaná do roku 2012 (1) a byli zařazeni jako **Marfanův syndrom**. U 51 pacientů (36 %) z odeslaných 150 suspektních pacientů byla stanovena jiná diagnóza, například marfanoidní habitus, familiární vysoký vzrůst, izolovaná arachnodaktylie, izolovaný prolaps mitrální chlopně, MASS fenotyp, u 11 pacientů byl zjištěn Ehlers-Danlosovův syndrom, u 1 novorozence Bealsův syndrom, u 1 adolescenta Kallmannův syndrom. Z pacientů s MFS bylo 43 žen a 45 mužů. **Průměrná výška** u mužů s MFS (adolescenti nad 15 let a dospělí) byla 190 cm (od 170–205 cm), u žen a dívek 179 cm (od 160–198 cm), 79 pacientů (90 % souboru) mělo výšku nad 97 % podle percentilového grafu. **Molekulárně genetická analýza** byla provedena u celkem 67 pacientů z tohoto souboru pacientů (*n* = 88), z nich u 38 (43 %) se prokázala patogenní kauzální mutace v genu *FBN1*, u jednoho pacienta byl záchyt 2 kauzálních mutací v genu *FBN1* v heterozygotním stavu, u jednoho pacienta byla zachycena mutace v genu *TGFBR2*. U 42 pacientů s klinickou diagnózou MFS podle původních kritérií pro MFS (1) byl výsledek analýzy mutací v genu *FBN1* negativní. U 28 pacientů byl negativní i nález mutací v genu *TGFBR2* a u 21 pacientů byla negativní i molekulárně genetická analýza v genu *TGFBR1*. Ze sledované skupiny (*n* = 88 pacientů) mělo *n* = 64 (73 %) pozitivní **kardiální nález**, u 34 pacientů byl závažný kardiální nález, dilatace ascendentní aorty, u 23 těžké aneurysma bulbu aorty, u 12 operace disekujícího aneurysmatu, u jednoho pacienta náhrada aorty + renálních tepen, u šesti náhrada aortální chlopně, 1 pacient zemřel na disekci aorty, 1 dítě s kongenitálním Marfanovým syndromem zemřelo na marfanoidní kardiopatii s progresivní dilatací srdečních oddílů a kořene aorty. Nezávažný kardiální nález mělo 24 pacientů (mitrální regurgitace/insuficience/prolaps, trikuspidální regurgitace/insuficience, mixoidní degenerace), 24 pacientů (27 %) s MFS nemělo žádnou kardiální patologii. Až 75 pacientů (85 %) mělo **kostní příznaky**:

pectus excavatum, pectus carinatum, deformita hrudníku, arachnodaktylie, vysoká postava, kyfoskolióza, plochonoží, dolichostenomelie, gotické patro, progenie, nahuštěné anomální zuby, malá hypoplazie, pozitivní příznak palec/zápěstí, hypermobilita kloubů, vadné držení těla. Třináct pacientů (15 %) s MFS nemělo žádný patologický kostní nález. **Oční** symptomy mělo 44 pacientů s MFS (50 %), 20x se vyskytla sub/luxace čočky, 1x amocie sítnice, 1x praktická slepota, 1x exkavace zrakového nervu, u dalších myopia (laevis) a astigmatismus. Dvanáct pacientů s MFS nemělo žádné patologické oční příznaky, u 38 pacientů nebylo provedeno oční vyšetření. **Z ostatních** (přidružených) nálezu: 7 pacientů udávalo špatně se hojící rány, keloidní jizvy, strie atrophicae, 4 pacienti bulózní emfyzém a spontánní recidivující pneumotorax, 1 pacient těžkou plicní restriktivní nemoc, 1 pacientka kavernom mozku a stav po prasknutí aneurysmatu v mozku, 4x se objevil Gilbertův syndrom, 1x mentální retardace. Ani jeden pacient s MFS neměl diagnostikovanou durální ektazií.

Diskuze

Diagnóza Marfanova syndromu není jednoduchá, ale znalost symptomů upozorňujících na možnost MFS je nutností u každého lékaře, protože **nepoznaná nemoc může mít fatální následky pro pacienta a nepříjemné forenzní následky pro lékaře**. Z klinického hlediska je důležité upozornit na fakt, že existuje množství variabilních přechodných stavů mezi pacienty s jasně stanovenou diagnózou MFS a mezi pacienty s lehkými fenotypovými odchylkami pojivové tkáně bez rizika pozdějších vážných kardiovaskulárních komplikací (1, 4, 6, 12, 15). Široký a dynamicky se vyvíjející klinický obraz nemoci přináší svízele i v tom, že některé diagnostické **příznaky MFS nejsou v určitém věku typické** (v dětství se dilatace aorty jenom vyvíjí, rovněž i dislokace čočky nastává typicky nejdříve až v adolescenci) a naopak některé, zejména kostní a fenotypové faciální rysy, jsou zřetelné v dětství a s přibývajícím věkem pacienta se stávají méně nápadné (obrázek 3). Existuje i **široká diferenciální diagnostika** a s **pokrokem v oblasti molekulární diagnostiky** a objevem dalších genů kódujících strukturu pojivové tkáně se objevují nové nozologické jednotky, dříve patřící do MFS, například v roce 2005 Loyes-Dietzův syndrom (5, 6). Zajímavé a edukační kazuistické sdělení 9leté dívky na toto téma bylo publikováno Kunovským et al. (20). Podezření na MFS může vyslovit jakýkoliv lékař/specialista, k potvrzení/vyloučení diagnózy MFS je nutné odeslat pacienta na klinické genetické pracoviš-

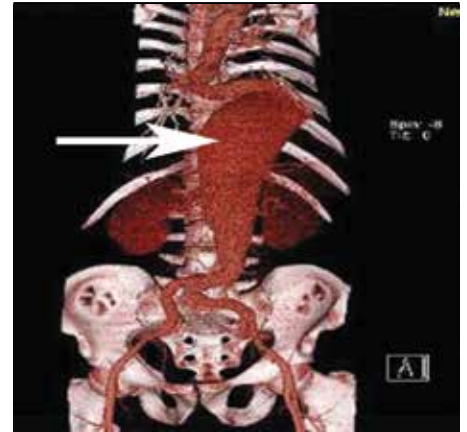
Obrázek 3. Fenotyp pacienta s MFS ve věku 14 let a o 20 let později v jeho dospělosti

tě. Z našeho sledovaného souboru 88 pacientů s MFS vyplývá, že nejlépe se v problematice MFS orientují kardiologové (patří ke skupině lékařů, kteří nejčastěji odeslali pacienta na genetické vyšetření), naopak praktičtí dětská lékařská odeslali jen 4 děti (méně než 5 % souboru). Z tohoto důvodu je **nutné zaměřit další edukační aktivity zejména na pediatrickou obec.**

Patogenní kauzální mutace v genu *FBN1* byla zachycena u 38 pacientů (43 %), u jednoho pacienta byl záchyt 2 kauzálních mutací v genu *FBN1*. U jednoho pacienta byl nález mutace v genu *TGFBR2* a byla stanovena diagnóza Loeys-Dietzova syndromu. U 42 pacientů s klinickou diagnózou MFS byl výsledek mutací v genu *FBN1* negativní, u 28 pacientů byl negativní nález mutací i v genu *TGFBR2* a u 21 pacientů byl negativní výsledek molekulárně genetické analýzy v genu *TGFBR1*. Literatura uvádí, že od 10–30 % pacientů s jasnou diagnózou MFS nemá zjištěnou žádnou mutaci v genu *FBN1* (6, 7, 11, 12). Nižší záchyt (43 %) mutací v našem souboru lze vysvětlit tím, že nejsou k dispozici kompletní výsledky molekulárně genetické analýzy (část pacientů nesouhlasila s vyšetřením), ale zejména faktem, že ze skupiny s negativním

výsledkem mutace v genu *FBN1* (42 pacientů) se jednalo o 37 pacientů ve věku 11–20 let, kteří byli zařazeni jako MFS podle kritérií používaných do roku 2012, dříve než byla zveřejněna revidovaná ghentská kritéria (8). Na základě nejnovějších poznatků byli překlasičkováni do skupiny „potential MFS“ (8, 9). Po revizi údajů z chorobopisů a **výsledků molekulárně genetické analýzy podle revidovaných kritérií z Ghentu** byla diagnóza Marfanova syndromu stanovena u celkem $n = 51$ pacientů, nález mutace v genu *FBN1* má z nich 38 pacientů z nich (75 %), což je v souladu s literaturou. **Revidovaná kritéria z Ghentu jsou specifitější než dosavadní klinická praxe a přispívají ke zlepšení diagnostiky MFS (9).** **Predikce** (molekulárně genetické testování v genu *FBN1* u zdravých příbuzných v rodinách, kde se našla mutace) představuje unikátní preventivní možnost časného stanovení diagnózy MFS – z našeho souboru pacientů tak bylo možné stanovit diagnózu MFS u 6 dětí ve věku do 10 let.

Kardiovaskulární postižení je hlavní příčinou morbidity a mortality u pacientů s MFS. **U neléčeného (nebo nepoznaného!) pacienta s MFS zkracuje o cca 30–40 % střední (očekávanou) délku**

Obrázek 4. CT s angiografií u pacienta s MFS se symptomatickým aneurysmatem aorty, šipka ukazuje masivní dilataci thorakoabdominální aorty a renálních arterií

života (4). Úmrtí nastává typicky pro rupturu/disekci aneurysmatu aortálního oblouku nebo pro těžkou aortální regurgitaci. Kardiovaskulární systém je postižený u 60–80 % pacientů s MFS (4, 7, 14, 15). Riziko aneurysmat spočívá nejenom z jejich tendence k prasknutí a následnému **vykrvácení**, ale i v ukládání trombů v cévní stěně a následné **embolizaci**. Většina pacientů s disekcí aorty popisuje **silné bolesti v oblasti hrudní stěny, břicha** (lokalizují se do oblasti žaludku) nebo do zad. Bolest je silná, ostrá, bodavá s vystřelováním do oblasti podbříšku nebo zad. Jiné symptomy jsou ztráta pulzací, parestezie, paralýza, pocity synkopy, závratě, mdloby. Někdy je bolest méně intenzivní, ale velice diskomfortní. Pacienti s MFS mají 250x vyšší riziko disekce aorty oproti běžné populaci (11, 12, 15). Z celkem 88 sledovaných pacientů s MFS mělo kardiální nález $n = 64$ (73 %), u 34 pacientů byl závažný kardiální nález. V našem souboru pacientů byl 29letý muž, do té doby zdravý sportovec, který si půl roku stěžoval na bolesti v oblasti zad a břicha v oblasti epigastria. Postupně byl vyšetřen ortopedem a fyzioterapeutem, byla provedena gastrokopie a kolonoskopie s negativním nálezem, až na závěr bylo doplněno kardiologické vyšetření, po kterém pro nález masivní dilatace aorty nad 8 cm (obrázek 4) ihned absolvoval ve specializovaném centru operační výkon. Byla mu provedena náhrada torakoabdominální aorty (Crawford III) z descendentní aorty pod renální tepny s implantací renálních tepen. U tohoto pacienta byly zjištěny dvě patogenní změny sekvence v genu *FBN1* – $c.2953G > A$ ($p.Gly985Arg$) a $c.7852G > A$ ($p.Gly2618Arg$). Obě tyto sekvenci změny jsou uvedeny v databázích mutací a v publikacích jako kauzální pro MFS. Jedná se podle našich dostupných informací o vůbec prvního pacienta, který má 2 různé kauzální mutace v genu *FBN1* (13).

Ektopii čočky má 50–80 % pacientů s MFS, její dislokace ze správné středové pozice v oku je způsobena změnou závěsného aparátu

čochy, tvořeného zejména bílkovinou fibrilinem. Komplikací je **úplné odtržení čočky**. Častá bývá krátkozrakost (**myopie**). Někdy se vyskytuje i **odchlípení sítnice** (1, 3, 6, 8). Ve sledovaném souboru pacientů mělo 44 (50 %) pozitivní oční příznaky, z toho 20 sub/luxaci čočky. Dvanáct pacientů nemá (zatím) žádný oční patologický nálezn, zarážející skutečností ale je, že 38 pacientů (43 %) i přes opakované upozornění na nutnost očního vyšetření zatím toto vyšetření neabsolvovalo. **Kostní příznaky** mají téměř všichni pacienti s MFS (1, 4, 6, 8). Charakteristická je arachnodaktylie, k trupu nepoměrně dlouhé a tenké končetiny, vysoká štíhlá postava, dlouhými prsty si pacient s MFS dovede obejmout zápěstí palcem a malíčkem druhé ruky. Častá bývá skolióza, deformity hrudníku a chodidel, charakteristický je tvar lebky – prodloužená v předozadním směru, v ústech je vysoké patro. **Hypermobilita** kloubů způsobuje pacientům **opakované drobné i větší úrazy**, opakované jsou kloubní výrony, natrhnutí šlachových úponů a svalů. Svalová bolest se vyskytuje i v oblastech, kde svaly kolem kloubů pracují usilovněji za účelem kompenzace přílišné vazivové volnosti. Oslabený vazivový aparát způsobuje kloubní nestabilitu, která vede k opakovaným nevysvětlitelným **pádům**. **Protruze acetabula** se vyskytuje u 16–27 % pacientů s MFS (1, 4, 6, 8). V dětství a dospívání může vést namáhání kyčelního kloubu u pacientů s MFS až k bolestivé formě artritidy (u méně než 5 %). Změny v oblasti kyčelního kloubu snižují jeho pohyblivost, na rozdíl od hypermobility ostatních kloubů. Z našeho sledovaného souboru pacientů s MFS měli kostní příznaky téměř všichni (85 %). Jde o soubor s převažujícím složením dětí a adolescentů, a z pediatrického hlediska se tak jedná o nejlépe poznatelné symptomy na základě klinického zhodnocení fenotypu pacienta.

Restrikční plicní nemoc se vyskytuje u více než 70 % pacientů s MFS, k pneumotoraxu dochází asi u 10 % pacientů s MFS (1). Přibližně 10–15 % pacientů s MFS má plicní emfyzém, obvykle však nebývá diagnostikovaný (1, 6, 8). Někteří (starší) pacienti s MFS mají spánkové apnoe. Z našeho souboru pacientů 4 adolescenti s MFS měli recidivující pneumotorax, objevil se jako první váž-

nější komplikace MFS (neměli závažný kardiální ani oční nálezn). V kombinaci s vysokou výškou chlapců a dominujícími kostními příznaky byl impulzem k odeslání ke genetickému vyšetření se suspekci na MFS (odeslal pneumoalergolog). Restrikční plicní nemoc měl jeden pacient s MFS. V našem souboru pacientů s MFS je 15 pacientů ve věku nad 40 let, ani jeden z nich neuváděl respirační potíže, problematika plicních komplikací u pacientů s MFS proto vyžaduje další sledování. **Durální ektazie** je rozšíření obalů míchy obvykle v lumbosakrální části, uvádí se u cca 60 % pacientů (10). Nemusí pokaždé představovat problém, někdy pacienti udávají bolesti v oblasti dolní části zad, v oblasti kostrče, bolesti břicha, někdy bolesti hlavy a nohou. V našem souboru pacientů nebyla zachycena ani jednou, domníváme se tedy, že se rovněž jako u plicních patologií jedná o poddiagnostikovaný problém. V dalším období z toho vyplývá doporučení u každého symptomatického pacienta s MFS **provést MRI lumbosakrální oblasti** (10).

Závěr

Marfanův syndrom je závažně geneticky determinované onemocnění s multisystémovým postižením. Fenotyp u pacientů s MFS je vysoce variabilní v rámci jedné rodiny i u nositelů stejné mutace z různých rodin, penetrance nemoci je závislá na věku. Molekulárně genetická analýza a používání revidovaných ghentských kritérií usnadňuje diagnostiku.

Každý pediatr by měl tuto diagnózu znát, měl by umět rozeznat jedince s možným MFS a odeslat jej ke specialistům (zejména kardiolog). Zabrání se tak zbytečným úmrtím mladých lidí s nepoznaným MFS, kteří trpí klinicky němou, ale závažnou a postupně progredující kardiální patologií.

Literatura

1. Firth HV, Hurst JA, Hall JG, et al. *Oxford desk Reference: Clinical Genetics*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2009; 380–83.
2. Málek P. Záhada hry Niccoló Paganiniho anebo choroba nahrává genialitě. In: Málek P. *Záhady a taje medicíny*. Praha, Czech Republic: Avicenum; 1989: 153–64.
3. Lee B, Godfrey M, Vitale M, et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature*. 1991;352:330–34.

4. Steindl K. Marfan syndrome and related connective tissue disorders. *Praxis*. 2013;102(24):1483–8.
5. Loeyes BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *NatGenet*. 2005;37:275–81.
6. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17(3):252–58.
7. Hlubocká Z, Skalická L, Linhart A. Vzácná onemocnění aorty a velkých tepen. In: Kubáčková K, et al. *Vzácná onemocnění v kostce*. Praha, Czech Republic: Mladá fronta; 2014: 243–45.
8. Loeyes B L, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–85.
9. Faivre L, Colod-Beroud G, Adés L, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet*. 2012;81:433–42.
10. Attanasio M, Pratelli E, Porciani MC, et al. Dural ectasia and FBN1 mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: role of dural ectasia for the diagnosis. *Eur J Med Genet*. 2013;56(7):356–60.
11. Aalberts JJ, vanTintelen JP, Meijboom LJ, et al. Relation between genotype and left-ventricular dilatation in patients with Marfan syndrome. *Gene*. 2014;534(1):40–43.
12. Summers KM, West JA, Hattam A, et al. Recent developments in the diagnosis of Marfan syndrome and related disorders. *Med J*. 2012;197(9):494–97.
13. Hogue J, Lee C, Jelin A, et al. Homozygosity for a FBN1 missense mutation causes a severe Marfan syndrome phenotype. *Clin Genet*. 2013;84(4):392–93.
14. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, et al. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J*. 2005;26:914–20.
15. Mariucci EM, Lovato L, Rosati M, et al. Dilatation of peripheral vessels in Marfan syndrome: importance of thoraco-abdominal MR angiography. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2928–31.
16. Radonic T, deWitte P, Baars MJ, et al. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials*. 2010;11:3. doi: 10.1186/1745-6215-11-3.
17. Möberg K, deNobe S, Devos D, et al. The Ghent Marfan Trial – a randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with beta-blockers. *Int J Cardiol*. 2012;157(3):354–58.
18. Groenink M, denHartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3491–500.
19. Kovacs L. Ojedinelé choroby – nová výzva aj pre pediatriu. *Pediatr. Prax*. 2010;2:1.
20. Kunovský P, Dinka R, Kriššáková A, et al. Loeyes-Dietzov syndróm prezentujúci sa závažnou aortálnou insuficienciou. *Pediatr. Prax*. 2013;14(3):119–22.

MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D.
Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava
7. listopadu 190, 708 00 Ostrava-Poruba
andrea.hladikova@fno.cz



Viac informácií nájdete na

www.solen.sk