Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Marfana

Synonimy: MFS (ang. Marfan syndrome)

OMIM: 154700

ORPHA kod: Zespół Marfana: 558, zespół Marfana typu 1: 284963

ICD-10: Q87.4

Definicja choroby

Zespół Marfana to dziedziczna choroba tkanki łącznej, układu kostno-stawowego, mięśniowego, krążenia, pokarmowego oraz innych narządów i układów.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Zespól Marfana w 95% jest spowodowany przez mutację w genie FBN1 który koduje białko fibrylinę 1. Białko to, pełni funkcję strukturalną (jest głównym składnikiem mikrofibryli) i regulatorową w macierzy zewnątrzkomórkowej. Fibrylina 1 jest istotna dla tworzenia włókien elastycznych, które pozwalają tkankom na kurczenie się i rozciąganie bez uszkodzenia. W około 2% przypadków przyczyną zespołu jest duża delecja w genie FBN1.

Zespół Marfana jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że do wystąpienia objawów wystarczy uszkodzenie jednej kopii genu. Dziecko może być pierwszym przypadkiem w rodzinie (1/3 przypadków), lub może odziedziczyć uszkodzoną kopię genu od jednego z rodziców (2/3 przypadków). Rodzic może wykazywać objawy bardziej lub mniej nasilone niż dziecko. Jest to spowodowane zmienną ekspresją zmutowanego genu. U każdego pacjenta z zespołem Marfana występuje 50%-owe ryzyko, że przekaże uszkodzony gen swojemu potomstwu. W przypadkach określanych jako de novo (pierwszy przypadek w rodzinie), ryzyko posiadania kolejnego dziecka z zespołem Marfana wynosi ok. 1% i jest związane z mozaicyzmem gonadalnym

(obecność uszkodzonego genu w komórkach rozrodczych – komórki jajowe/plemniki).

Epidemiologia

Częstość występowania MFS wynosi 1-2:10 000 urodzeń, niezależnie od płci.

Opis kliniczny

Zespół Marfana charakteryzuje się dużą zmiennością objawów nawet w tej samej rodzinie. Cechy i przebieg zespołu mogą być łagodne (cechy zespołu Marfana w jednym lub kilku układach) lub ciężkie, łącznie z szybko postępującą, wieloukładową postacią noworodkową. Główne objawy dotyczą zaburzeń okulistycznych, sercowo-naczyniowych i szkieletowych.

Do najczęstszych zaburzeń okulistycznych zalicza się:

- krótkowzroczność (>50% dotkniętych osób); często szybko postępując w dzieciństwie,
- przemieszczenie soczewki ze środka źrenicy (podwichnięcie soczewki, ektopia lentis). Jest to charakterystyczna cecha zespołu Marfana i jest obserwowana u około 60% pacjentów. Zaburzenie to jest najbardziej wiarygodnie diagnozowane w badaniu lampą szczelinową po maksymalnym rozszerzeniu źrenic. Najczęściej jest widoczne we wczesnym dzieciństwie, ale może ewoluować w późniejszym życiu,
- wydłużenie gałki ocznej,
- zwiększone ryzyko odwarstwienia siatkówki (< 25%), jaskry (~30%) i wczesnego powstania zaćmy (<25%).

Objawy układu kostnego obejmują:

- nadmierny liniowy rozrost kości długich oraz wiotkość więzadłowa (>50%). Wszystkie zmiany kostne mogą rozwijać się u małych dzieci i mają tendencję do postępu w okresach szybkiego wzrostu. Należy zauważyć, że osoby z zespołem Marfana niekoniecznie są wysokie według standardów populacyjnych; są wyżsi niż przewidywano dla ich pochodzenia rodzinnego,
- paradoksalnie, niektóre osoby mogą wykazywać zmniejszoną ruchomość stawów, zwłaszcza stawu łokciowego i palców oraz mogą mieć wydatny łuk stopy (pes cavus; stopa wydrążona),
- kończyny są nieproporcjonalnie długie w stosunku do długości tułowia (dolichostenomelia), co prowadzi do wzrostu stosunku rozpiętości ramion do wzrostu (>1,05 u dorosłych) i

zmniejszenia stosunku górnego do dolnego odcinka (<0,85 u dorosłych),

- przerost żeber, który może powodować deformacje klatki piersiowej (~50%) – klatka szewska (pectus excavatum) lub kurza (pectus carinatum),
- skolioza (~60%) jest również powszechna i może być łagodna lub ciężka i postępująca,
- połączenie przerostu kości i wiotkości stawów prowadzi do charakterystycznych objawów kciuka i nadgarstka,
- płaskostopie (pes planus) są powszechne w zespole Marfana i mogą być związane z rotacją do wewnątrz kostki (znaną również jako deformacja tyłostopia), co przyczynia się do trudności w poruszaniu się, zmęczenia nóg i skurczów mięśni.

Cechy twarzoczaszki obejmują:

- długą i wąską twarz z głęboko osadzonymi oczami (enophthalmos),
- skośne ku dołowi ustawienie szpar powiekowych,
- płaskie kości jarzmowe (hipoplazja kk jarzmowych),
- mały i cofnięty podbródek (mikrognacja, retrognacja),
- mocno wysklepione i wąskie podniebienie, często kojarzone ze stłoczeniem zębów.

Główna zachorowalność i wczesna śmiertelność w zespole Marfana dotyczy układu sercowo-naczyniowego i jest związana z:

- poszerzeniem aorty na poziomie zatok Valsalvy (>80%) (predysponujące do rozerwania i pęknięcia aorty) (<25%). Powiększenie opuszki aorty (Z-score 2,0). Uwaga: Wielkość aorty musi być znormalizowana do wieku i wielkości ciała w celu dokładnej interpretacji. Z-score 2,0 wskazuje wartość na poziomie 95. percentyla lub powyżej, podczas gdy Z-score 3,0 wskazuje na wartość na poziomie 99. percentyla lub powyżej (referencje i kalkulatory do tego określenia są dostępne na stronie internetowej fundacji Marfana). Poszerzenie aorty ma tendencję do postępu w czasie; jednak początek i tempo progresji poszerzenia aorty są bardzo zmienne. Rozwarstwienie aorty jest niezwykle rzadkie we wczesnym dzieciństwie. U dorosłych istotne ryzyko rozwarstwienia lub pęknięcia aorty występuje, gdy maksymalny wymiar wynosi około 5,0 cm. W miarę powiększania się tętniaka, pierścień aortalny może się rozciągać, co prowadzi do wtórnej niedomykalności zastawki aortalnej,
- wypadaniem płatka zastawki mitralnej (MVP) (>50%)z niedomykalnością lub bez,
- wypadaniem płatka zastawki trójdzielnej (<25%) z niedomykalnością lub bez,
- poszerzeniem proksymalnym tętnicy płucnej (~50%). Rozwarstwienie lub pęknięcie jest w tej populacji niezwykle rzadkie.

Inne objawy:

- rozciąganie worka opony twardej w okolicy lędźwiowo-krzyżowej (ektazja opony twardej) może

prowadzić do erozji kości i uwięźnięcia nerwów. Objawy obejmują bóle okolicy krzyżowej, bóle kończyn dolnych, osłabienie i drętwienie powyżej i poniżej kolan oraz ból narządów płciowych/odbytnicy,

- wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) z worka oponowego może powodować spadek ciśnienia płyny mózgowo-rdzeniowego i w efekcie powodować bóle głowy,
- objawy skórne: przepukliny i rozstępy skórne. Osoby z zespołem Marfana mogą wykazywać niedobór tkanki mięśniowej i zapasów tłuszczu pomimo odpowiednich ćwiczeń i spożycia kalorii,
- objawy płucne: mogą rozwinąć się pęcherze rozedmowe, zwłaszcza górnych płatów płuc, które mogą predysponować do samoistnej odmy opłucnowej,
- ciąża może być niebezpieczna dla kobiet z zespołem Marfana, zwłaszcza jeśli średnica opuszki aorty przekracza 4,0 cm. Powikłania obejmują szybką progresję powiększenia opuszki aorty oraz rozwarstwienie lub pęknięcie aorty w czasie ciąży, porodu i połogu. Rozwarstwienie związane z ciążą może wystąpić we wstępujących lub zstępujących odcinkach aorty.

Diagnostyka

Rozpoznanie zespołu Marfana jest oparte o zmodyfikowaną klasyfikację Ghent. Wg klasyfikacji do postawienia rozpoznania konieczne jest występowanie obu kluczowych objawów zespołu Marfana lub jednego kluczowego objawu i wariantu patogennego w genie FBN1.

Do kluczowych objawów należą:

- poszerzenie opuszki aorty (Z-score □2,0),
- podwichnięcie soczewki.

Leczenie

Zaleca się opieką kompleksową przez zespół multidyscyplinarny składający się z genetyka klinicznego, kardiologa, okulisty, ortopedy, kardiochirurga, ortodonty, fizjoterapeuty.

Leczenie okulistyczne zazwyczaj obejmuje korekcję okularową w przypadku wad refrakcji, a czasami chirurgiczne usunięcie zwichniętej soczewki z implantacją sztucznej soczewki (najlepiej po zakończeniu wzrostu). Jaskra, zaćma i odwarstwienie siatkówki są leczone w standardowy sposób przez okulistę.

Skolioza może wymagać usztywnienia lub stabilizacji chirurgicznej; naprawa deformacji klatki piersiowej jest w dużej mierze kosmetyczna

Zalecane jest standardowe leczenie przepuklin i odmy opłucnowej. Nie jest znane skuteczne leczenie objawowej ektazji opony twardej.

Stłoczenia zębów można rozwiązać za pomocą ortodoncji, aw niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie ekspandera podniebiennego

Profilaktyka pierwotna: Rutynowo przepisywane są leki zmniejszające stres hemodynamiczny ściany aorty, takie jak beta-blokery (β-blokery) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB). Terapia ta powinna być prowadzona przez kardiologa zaznajomionego z jej stosowaniem. Terapię zazwyczaj rozpoczyna się w momencie rozpoznania zespołu Marfana w każdym wieku lub po stwierdzeniu postępującego poszerzenia opuszka aorty, nawet w przypadku braku ostatecznej diagnozy.

Zalecenia:

- pomiar długości/wzrostu/wagi podczas każdej wizyty,
- badanie okulistyczne raz w roku lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi,
- ocena kliniczna deformacji ściany klatki piersiowej i skoliozy na każdej wizycie,
- co najmniej raz w roku ocena stomatologiczna i ortodontyczna,
- Echokardiografia raz w roku, gdy wymiary aorty są małe, a tempo jej rozszerzania się wolne; częstsze niż coroczne badania są wskazane, gdy średnica opuszki aorty przekracza około 4,5 cm u dorosłych, przyrost poszerzenia aorty przekracza około 0,3 cm rocznie lub występuje znaczna niedomykalność aorty. Badanie całej aorty za pomocą skanów CT lub MRI powinno się wykonać najpóźniej po raz pierwszy u młodego dorosłego pacjenta. Opiekę kardiologiczną i kardiochirurgiczną indywidualizuje się u każdego pacjenta w zależności od manifestacji klinicznej choroby.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwskazań do szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne (Pole opisowe, maksymalnie 100 wyrazów, Przykładowo: znieczulenie

ogólne, ciąża, infekcja, leki przeciwwskazane (np. w porfirii, zespołach LQT i in. Opis z zachowaniem należytej staranności, ze wskazaniem krótko źródeł, w sposób nie budzący kontrowersji. Możliwy do wydrukowania przez pacjenta i noszenia przy sobie (załączniki, ulotki jednostronicowe))

Środki/okoliczności, których należy unikać: sporty kontaktowe, sporty wyczynowe i ćwiczenia izometryczne; czynności, które powodują uraz lub ból stawów; środki stymulujące układ sercowo-naczyniowy, w tym leki zmniejszające przekrwienie; środki powodujące zwężenie naczyń, w tym tryptany; korekcja wad refrakcji metodą LASIK; oddychanie przeciw oporowi (dmuchanie balonów itp.) lub wentylacji z dodatnim ciśnieniem u osób z udokumentowaną predyspozycją do odmy opłucnowej; antybiotyki fluorochinolonowe, które mogą nasilać predyspozycje do tworzenia tętniaków i ich rozwarstwienia; grupy leków przeciwnadciśnieniowych (np. blokery kanału wapniowego, inhibitory ACE), w przypadku których nie ma bezpośrednich dowodów na ich skuteczność lub bezpieczeństwo u osób z zespołem Marfana.

Postępowanie w ciąży: Ciąża kobiety z zespołem Marfana jest ciążą wysokiego ryzyka ze względu na ryzyko szybszego rozszerzenia aorty lub rozwarstwienia aorty w czasie ciąży, porodu lub bezpośrednio po porodzie. Obrazowanie sercowo-naczyniowe z echokardiografią należy wykonywać co dwa do trzech miesięcy w czasie ciąży w celu monitorowania wielkości i wzrostu opuszki aorty. Monitorowanie powinno być kontynuowane bezpośrednio po porodzie ze względu na zwiększone ryzyko rozwarstwienia aorty.

Osoby z zespołem Marfana w okresie perikoncepcyjnym powinny kontynuować stosowanie β-adrenolityków; jednak niektóre inne grupy leków, takie jak ARB, należy odstawić ze względu na zwiększone ryzyko poronienia, małowodzia i nieprawidłowego rozwoju płodu, względnie często związane z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Rokowanie

Dysfunkcja zastawek może prowadzić do niewydolności serca. Wypadanie płatka zastawki mitralnej i jej niedomykalność z zastoinową niewydolnością serca jest główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w populacji dziecięcej z ciężkimi cechami zespołu Marfana. Większość osób z zespołem Marfana i dysfunkcją zastawki mitralnej ma tolerowany stopień niedomykalności zastawki mitralnej, który wykazuje powolną progresję wraz z wiekiem.

Przy odpowiednim leczeniu objawów sercowo-naczyniowych oczekiwana długość życia osoby z zespołem Marfana jest zbliżona do ogólnej populacji.

Organizacje pacjenckie

https://www.marfan.org.pl

Ważne strony internetowe

https://www.orpha.net – Orphanet: Marfan syndrome

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335

Autor/autorzy opisu:

Anna Kłosowska, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Centrum Chorób Rzadkich Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Robert Śmigiel, Uniwersytet Medyczny Wrocław, Uniwersyteckie Centrum Chorób Rzadkich we Wrocławiu

Jolanta Wierzba, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku, Centrum Chorób Rzadkich Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Data opisu:

22.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia

podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.