

## MARFANŮV SYNDROM - KAZUISTIKA PACIENTA S AKUTNÍ DISEKČÍ ASCENDENTNÍ AORTY TYPU A

MUDr. Eva Velebová

I. interní oddělení Nemocnice Jihlava

**Marfanův syndrom je onemocnění systémové pojivové tkáně s autozomálně dominantní dědičností. Řadí se do heterogenní skupiny vrozených chorob (Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom aj.), jejichž podkladem je mutace genů pro jednotlivé složky pojiva. Klinické manifestace Marfanova syndromu zahrnují četné orgánové systémy. Zkrácené životní očekávání těchto pacientů je spojeno zejména s defekty kardiovaskulárního systému – progresivní dilatací kořene aorty, její disekcí, rupturou, či chlopenní regurgitací. Předkládáme kazuistiku akutní aortální disekce typu A u pacienta s Marfanovým syndromem. Následný komentář zdůrazňuje význam časně diagnostiky a indikace k elektivní operaci, a to zejména s ohledem na fakt, že životní prognóza pacientů podstupujících elektivně chirurgickou korekci vady se v posledních desetiletích podstatně zlepšila.**

Čtyřicetiletý pacient byl v březnu r. 1997 přijat v okresní nemocnici pro akutní uzávěr pravostranné zevní ilické tepny. V klinickém obraze, mimo chybějící periferní pulzace na pravé dolní končetině, byl zjištěn diastolicko-systolický šelest nad aortou. Z tohoto důvodu bylo před akutní embolotomií pro podezření na disekující aneuryzma indikováno akutní vyšetření počítačovou tomografií (CT) hrudní i břišní aorty, které však disekci stěny aorty neprokázalo, celý zobrazený úsek vykazoval přiměřený průsvit. Následně za monitorace na jednotce intenzivní péče (JIP) došlo ke vzniku akutního levostranného srdečního selhání s hypotenzí a tachykardií, na elektrokardiogramu (EKG) vývoj koronární insuficience v oblasti anterolaterální. Pro trvající podezření na možnou disekci aorty bylo kontaktováno kardiokirurgické pracoviště a po domluvě bylo z vitální indikace přistoupeno nejprve k chirurgické revizi cév pravé dolní končetiny (PDK) s provedením embolotomie ilické tepny a obnovením prokrvení končetiny. Výkon byl proveden v analgosedaci s podporou vazopresorů (dopamin+dobutamin) a maximální farmakologickou léčbou edému plic. Během tohoto výkonu se pacient oběhově stabilizoval a dále předán na anesteziologicko-resuscitační oddělení (ARO).

Další průběh v den operace i nadále vyžadoval inotropní podporu, ventilace byla spontánní. Vzniklé kardiální komplikace v této chvíli byly hodnoceny jako akutní srdeční selhání se subendokardiální ischemií v rámci aktivace sympati-ku při základní diagnóze uzávěru velké tepny. Rentgenový snímek plic prokázal pouze zahuštění perihilózní kresby, bez známek plicního edému a normální velikost srdečního stínu. Byla zahájena plná antikoagulační terapie.

Během noci došlo k náhlému poklesu krevního tlaku (80/30 Torr) s tachykardií 140/min a poklesem saturace O<sub>2</sub>, pacient byl proto intubován, napojen na umělou plicní ventilaci a byly mu podávány maximální dávky vazopresorů. Poslechově byl nyní přítomen zřetelný systolicko-diastolický šelest nad aortou šířící se do Erbova bodu a obou karotid, více vpravo, na plicích byla záplava vlhkých fenoménů, rentgenologicky obraz plicního edému. Byla akutně provedena transtorakální echokardiografie, kde byl přítomen obraz aortální regurgitace, s ejekční frakcí levé komory (LK) 50 %, kořen aorty 3 cm nad

chlopni byl rozšířen na 52 mm. CT kontrola prokázala disekci ascendentní aorty v délce cca 50 mm při dilataci aorty o maximálním průsvitu 55–70 mm.

Pacient byl v přetrvávajícím závažném stavu transferován na kardiokirurgické pracoviště, kde následovala akutní operace v mimotělním oběhu. Byl zjištěn začátek disekčního kanálu těsně nad insuficientní aortální chlopní, šířící se k ústí arteria coronaria dextra, na kterou částečně zasahoval. Byla provedena modifikovaná Benthallova operace (náhrada aortální chlopně a části ascendentní aorty), reimplantace koronárních tepen a pro pokračující disekci do descendentní aorty ještě spleení stěn aorty před našitím distální anastomózy.

Pooperační průběh byl komplikován bilaterální bronchopneumonií a obtížným odpojováním od umělé plicní ventilace, pacient byl jen postupně přes podpurné režimy převáděn ke spontánnímu dýchání. Byla zahájena antikoagulační terapie. K doléčení byl pacient navrácen zpět na ARO naší nemocnice. Echokardiograficky byla při překlada dokumentována správná funkce protézy, bez paravalvárního leaku, menší množství perikardiální tekutiny.

Během pobytu na ARO byl pacient nadále vcelku dobře oběhově stabilizován, byla mu ukončena inotropní podpora a byl plně převeden na spontánní ventilaci. Pneumonický nálezní při antibiotické léčbě zregredoval. Echokardiograficky byl stále přítomen perikardiální výpotek s maximem za zadní stěnou levé komory, bez známek útlaku srdečních dutin. Pacient byl následně přeložen na JIP interního oddělení. Zde o 3 dny později v noci došlo ke vzniku náhlé dušnosti, apnoe a srdeční zástavy, byla zahájena kardiopulmonální resuscitace bez efektu, a byl konstatován exitus letalis.

Sekční nálezní stanovil jako bezprostřední příčinu smrti srdeční tamponádu při hemoperikardu o objemu 650 ml, vzniklou při profuzním krvácení z aneuryzmatu hrudní aorty do dutiny perikardu. Základním onemocněním byl Marfanův syndrom.

V dispenzární kardiologické péči našeho oddělení jsou nadále sledovány 2 děti zemřelého pacienta. Jedná se o 22letého syna, u něhož je diagnostikována dilatace kořene aorty a hemodynamicky významná mitrální regurgitace III. stup-

ně při prolapsu zadního cípu mitrální chlopně, s lehkou dilatací levé síně. Pacient má hraniční funkci levé komory (ejekční frakce (EF) 60 %). Zatím je léčen konzervativně kombinací betablokátor + ACEI. Vzhledem k progresi mitrální insuficience během posledního roku sledování je výhledově indikován k náhradě mitrální chlopně. Rozměry ascendentní aorty jsou t. č. stabilizovány (kořen aorty 47 mm).

Dvacetiletá dcera je dispenzarizována pro prolaps předního cípu mitrální chlopně s nevýznamnou regurgitací, s normálním nálezem na aortě. Stav je stabilizovaný, bez progresu.

## Diskuze

Marfanův syndrom je autozomálně dominantně dědičná choroba z heterogenní skupiny vrozených onemocnění pojivové tkáně. Podkladem onemocnění jsou mutace genu FBN-1 kódujícího syntézu fibrilinu (strukturální protein, složka pojivové matrix), který je lokalizován na chromozomu 15. Dosud bylo popsáno více než 150 mutací tohoto genu. Frekvence výskytu onemocnění je cca 1/10 000 porodů.

Vzniklé abnormality složek pojivových tkání působí změny struktury a funkce systému kardiovaskulárního, očního, pohybového a centrálního nervového systému.

Z kardiovaskulárních projevů je typická zejména cystická medionekróza stěny aorty, vedoucí ke vzniku tzv. anuloaortální ektazie, tj. kombinaci aneuryzmatu ascendentní aorty, dilatace Valsalvových sínů a aortálního anulu. Dilatace kořene aorty je přítomna u 75–85 % pacientů s Marfanovým syndromem a přibližně u poloviny z nich je spojena s insuficiencí aortální chlopně. Progresivní dilatace kořene aorty s sebou přináší riziko následné disekce či ruptury stěny aneuryzmatu. Příčinou úmrtí pak bývá srdeční tamponáda při hemoperikardu.

Dalším častým projevem Marfanova syndromu na srdci je postižení mitrální chlopně vedoucí k jejímu prolapsu a mitrální regurgitaci (přibližně 1/3 pacientů).

Literatura uvádí i jiná, poměrně vzácnější cévní postižení v rámci tohoto syndromu, např. aneuryzmata koronárních tepen, karotid či větví plicnice.

K očním symptomům se řadí zejména subluxace čočky, postižení pohybového aparátu zahrnuje např. arachnodaktylii, deformity sternu a postižení kloubní synovie.

Spektrum klinických manifestací a jejich závažnosti je velmi široké a proměnlivé u jednotlivých pacientů, proto byla ustanovena kritéria diagnostiky Marfanova syndromu tak, aby možnost stanovení falešně pozitivní diagnózy byla minimalizována. Poslední verzí jsou tzv. Ghentova kritéria z roku 1996 (tabulka 1).

První případ nemoci popsal v roce 1896 Antoine Marfan. O 50 let později byl za nejvíce život ohrožující složku tohoto syndromu označen vznik aortálního aneuryzmatu s rupturou.

Onemocnění je typické pro mladší věk a probíhá dlouho asymptomaticky. Průměrný věk úmrtí neléčených pacientů je 32 let. Většina těchto úmrtí je z kardiovaskulárních příčin, zejména v důsledku disekce či ruptury aneuryzmaticky dilatované ascendentní aorty či srdečního selhání při děletrvajících chlopněních vadě.

Časné stanovení diagnózy má zásadní význam, neboť u aortálních aneuryzmatů o průměru větším než 6 cm dochází k významnému nárůstu frekvence ruptur a disekcí.

## *Indikace k elektivní operaci aorty u Marfanova syndromu jsou následující:*

V případě asymptomatických dilatací aorty dosud nepanuje úplná shoda v otázce, kdy operovat a jak. Většina autorů se shoduje na indikaci elektivní operace dosahuje-li aneuryzma průměru 5,5–6 cm, ať již s nebo bez aortální regurgitace.

Pacienti s rodinou anamnézou disekce aneuryzmatu či náhlé smrti jsou považováni za více rizikové a mají být indikováni k operaci již při průměru ascendentní aorty 5–5,5 cm.

Přesné sledování anatomie aneuryzmatu a jeho vývoje nám umožňuje echokardiografie, CT eventuálně nukleární magnetická rezonance (NMR).

Převážná část pacientů podstupuje Benthallovu operaci – náhradu kořene aorty i aortální chlopně protézou s reimplantací koronárních tepen do protézy, případně modifikovanou verzí této operace (tzv. button technique). V dostupných informačních zdrojích se objevují i údaje o úspěšných operacích aortálních aneuryzmatů technikou šetřící morfologicky normální aortální chlopně. Tento postup je však na druhou stranu některými autory v případě Marfanova syndromu kritizován. Histologické studie totiž prokázaly i na makroskopicky normálních chlopních abnormality ve složení fibrilinu, zejména u jedinců starších 20 let.

Výsledky elektivních operací jsou velmi dobré, s nízkou perioperační mortalitou a rovněž dlouhodobé výsledky jsou výborné.

Zkušená pracoviště udávají 0–5 % 30denní mortalitu plánovaných Benthallovy operací a dlouhodobé přežití cca 88 % za 5 let, 80 % za 10 let a 75 % za 20 let od operace.

Pokrok v moderních chirurgických technikách posledních let významně zlepšuje prognózu operovaných pacientů. Současná průměrná doba přežití těchto nemocných je 60–70 let, ve srovnání s údaji ze 70. let, kdy činila průměrně 48 let.

Pozdní pooperační mortalita pacientů s Marfanovým syndromem je převážně spojena s kardiovaskulárními komplikacemi, zejména se srdečním selháním při děletrvajících aortálních či mitrální regurgitaci. Rizikovými faktory pozdních komplikací jsou zejména vyšší stupeň NYHA klasifikace, kardiomegalie, těžší aortální regurgitace.

V případě vzniku akutní disekce proximální aorty je u Marfanova syndromu, stejně tak jako u disekcí jiné etiologie, další prognóza nemocného závislá na několika faktorech. Jde především o velikost a rozsah disekce, věk pacienta a jeho přidružená onemocnění, rychlost diagnostiky a řešení akutního stavu. Pouze menší část těchto pacientů umírá náhlou smrtí, většina z nich se dočasně stabilizuje. Důležitou roli hraje zkušenost vyšetřujícího lékaře. V dife-

renční diagnostice stojí na prvním místě rozlišení akutní koronární příhody. Pro postižení proximální aorty disekcí je charakteristická prudká, krutá a konstantní bolest za středním sternem (90 % pacientů), která se časem může stěhovat směrem do zad a mezi lopatky, což souvisí s propagací disekce distálním směrem. Diagnostiku může komplikovat vznik parciální či totální okluze ostia koronární tepny během disekce.

**Tabulka 1.** Požadavky pro stanovení diagnózy Marfanova syndromu – Ghentova kritéria

Pokud rodinná/genetická anamnéza nepřispívá k diagnostice, je nutno splnit hlavní kritéria ve  $\geq 2$  různých orgánových systémech a postižení jednoho dalšího systému. Pokud je detekována známá genová mutace Marfanova syndromu, je požadováno splnění hlavního kritéria v 1 orgánovém systému a postižení 1 dalšího systému. Pro příbuzné postiženého jedince je k diagnostice požadován Výskyt 1 hlavního kritéria v rodinné anamnéze, hlavního kritéria v 1 orgánovém systému a postižení jednoho dalšího systému.

<b>Pohybový aparát</b>	
<b>hlavní kritéria</b> (požadovány $\geq 4$ z následujících manifestací ke splnění hlavního kritéria):	<b>vedlejší kritéria</b>
pectus carinatum	pectus excavatum mírného stupně
pectus excavatum vyžadující chirurgické řešení	kloubní hypermobilita
postižení zápěstí, abnormální metakarpální index	gotické patro
skolióza $> 20^\circ$ nebo spondylolistéza	morfologie obličeje (dolichocefalie, hypoplasie lícní kosti, enoftalmus, retrognatie)
omezená extenze v loketních kloubech ( $< 170^\circ$ )	
dislokace mediálního melleolu způsobující pes planus	
protruze acetabula	
poměr rozpětí paží / výška nad 1,05	
Pohybový aparát je možno považovat za postižený, zahrnuje-li alespoň 2 složky z hlavního kritéria nebo 1 složku z hlavního kritéria + 2 složky z vedlejších kritérií.	
<b>Oční aparát</b>	
<b>hlavní kritéria</b>	<b>vedlejší kritéria</b>
ectopia lentis	abnormality rohovky
	abnormální délka bulbu
	hypoplazie duhovky nebo ciliárního svalstva způsobující sníženou schopnost míózy
Pro postižení očního systému je nutno splnit minimálně 2 vedlejší kritéria.	
<b>Kardiovaskulární systém</b>	
<b>hlavní kritéria</b>	<b>vedlejší kritéria</b>
dilatace ascendentní aorty s/bez aort. regurgitace, postihující minimálně valsalvovy siny	prolaps mitrální chlopně s/bez mitrální regurgitace;
disekce ascendentní aorty	dilatace plicnice, v nepřítomnosti chlopní nebo periferní stenózy plicnice nebo jakékoliv jiné zřejmé příčiny, u jedinců mladších 40 let
	kalcifikace mitrálního anulu u jedinců mladších 40 let nebo
	dilatace či disekce descendentní hrudní nebo břišní aorty ve věku pod 50 let
Kardiovaskulární systém je možno považovat za postižený, je-li splněno 1 hlavní nebo alespoň 1 vedlejší kritérium.	
<b>Plicní systém</b>	
<b>hlavní kritéria</b>	<b>vedlejší kritéria</b>
0	spontánní pneumotorax
	apikální buly
Pro postižení plicního systému musí být splněno alespoň jedno vedlejší kritérium.	
<b>Kožní systém</b>	
<b>hlavní kritéria</b>	<b>vedlejší kritéria</b>
0	striae atrophicae – bez spojení s výrazným nárůstem hmotnosti nebo těhotenstvím
	rekurentní hernie
Pro postižení kožního systému je nutná přítomnost 1 z vedlejších kritérií.	
<b>Dura</b>	
<b>hlavní kritéria</b>	<b>vedlejší kritéria</b>
lumbosakrální durální ektázie diagnostikovaná CT nebo NMR.	0
<b>Rodinná/genetická anamnéza</b>	
<b>hlavní kritéria</b>	<b>vedlejší kritéria</b>
rodíč, dítě nebo sourozenec splňující nezávisle tato diagnostická kritéria	0
přítomnost známé mutace FBN-1 působící Marfanův syndrom	
přítomnost dědičně získaného haplotypu FBN-1 se známou asociací s jasně diagnostikovaným případem Marfanova syndromu v rodině	
Rodinná/genetická anamnéza přispívá k diagnostice, je-li splněno 1 z hlavních kritérií.	

Odlišení akutního infarktu myokardu má zásadní význam, neboť podání trombolýzy pacientovi s akutní disekcí může mít letální důsledky.

Atypický klinický obraz může někdy vyžadovat vyloučení plicní embolizace či akutní perikarditidy.

Ve fyzikálním nálezu je důležitá přítomnost oslabení až vymizení pulzaci periferních tepen odstupujících z oblouku aorty (až 60 % pacientů), zejména na arteria subclavia a karotických tepnách, což může být sledováno i přechodným neurologickým deficitem. Typický diastolický šelest nad srdeční bází ukazuje na aortální insuficienci.

Jakmile je vysloveno podezření na možnost disekce, je nutno provést neodkladně CT vyšetření aorty a/nebo echokardiografii (dle možnosti jícnovou či transtorakální).

Medikamentózně je nutno stabilizovat systolický krevní tlak na cca 90–100 mmHg infuzí nitroprusidu či betablokátorů.

V případě urgentních indikací k operaci (akutní disekce či ruptura) jsou výsledky samozřejmě horší, s perioperační mortalitou až 30 %. I při pečlivé pooperační péči dochází k náhlým úmrtím z ruptury, kvůli pozdním tamponádám či progresivním srdečním selháním, jako tomu bylo v námi předložené kazuistice.

U všech pacientů po operačním zákroku na aortálním aneurysmatu je nutná celoživotní dispenzarizace. Mnoho pacientů po první operaci potřebuje v dalším průběhu živo-

ta následně operace na jiných místech aorty, neboť ta je při Marfanově syndromu postižena v celém rozsahu. Pravděpodobnost nutné reoperace aorty je vyšší u pacientů, kteří měli při první operaci disekci aorty, v porovnání s pacienty podstupujícími profylaktický výkon pro aneurysma aorty bez známek disekce.

Prevence bakteriální endokarditidy je samozřejmostí.

V konzervativní léčbě Marfanova syndromu je třeba zmínit příznivý vliv betablokátorů na zpomalení progresu dilatace aorty. Průměrná rychlost dilatace aortálního kořene je udávána přibližně 2 mm/rok, je však velice individuální a v jednotlivých případech ji nelze předvídat.

Přibližně 25 % procent pacientů léčených betablokátorů vyžaduje do 4 let od zahájení léčby operaci pro rychlou progresi rozměrů aneurysmatu.

Rovněž pacienti léčení konzervativně vyžadují prevenci infekční endokarditidy, je-li u nich přítomna chlopenní vada.

Zvláštní pozornost zasluhuje problematika gravidity pacientek postižených Marfanovým syndromem. Všechna tato těhotenství jsou považována za riziková vzhledem k preexistujícímu kardiovaskulárnímu postižení, zejména dilataci aortálního kořene a zvýšenému riziku možnosti ruptury aneurysmatu během gravidity. Za významnou kontraindikaci těhotenství jsou považována zejména aneurysmata o průměru dosahujícím již 40–45 mm.

#### Literatura

1. Bachet J, Goudot B, Dreyfus G, Termignon JL, Banfi C, Piquois A, Brodaty D, Dubois C, Delentdecker P, Guillet D. Current practice in Marfan's syndrome and annulo-aortic ectasia: aortic root replacement with a composite graft over a twenty-year period. *J Card Surg* 1997; 12 (2 Suppl): 157–166.
2. Birks EJ, Webb C, Child A, Radley-Smith R, Yacoub MH. Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome. *Circulation* 1999; 100: II-29.
3. Bowen J, Boudoulas H, Wooley CF. Cardiovascular disease of connective tissue origin. *Am J Med* 1987; 82 (3): 481–488.
4. Dominik J. *Kardiochirurgie*. Grada 1998: 101–118.
5. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan Syndrome-Long term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995; 91: 728–733.
6. Chassignolle JF, Obadia JF. Thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90 (12 Suppl): 1713–1721.
7. Gott VL. Antoine Marfan and his syndrome: one hundred years later. *Md med J* 1998; 47 (5): 247–252.
8. Klipple GL, Riordan KK. Rare inflammatory and hereditary connective tissue diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15 (2): 383–398.
9. Maron BJ, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases. *Circulation* 1998; 98: 1460–1471.
10. Nguyen KH, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCullough JN, Griep RB. The Bentall procedure in patients with Marfan's syndrome. *J Card Surg* 1997; 12 (2 Suppl): 142–146.