

Lesław Szydłowski¹, Katarzyna Pucicka-Hoffmann²,
Jolanta Smoleńska-Petelenz¹, Joanna Krzystolik-Ładzińska¹

Received: 08.12.2009

Accepted: 14.12.2009

Published: 31.12.2009

Wartość badania klinicznego oraz parametrów echokardiograficznych dla trafności rozpoznania zespołu Marfana u dzieci

The clinical investigation and echocardiography value in accuracy of Marfan's syndrome diagnosis

¹ Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Lesław Szydłowski

² Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „DANMED”, ul. Kołodzieja 42A, 40-749 Katowice.

Kierownik Zakładu: dr n. med. Danuta Wybraniec

Correspondence to: dr hab. n. med. Lesław Szydłowski, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice, tel.: 32 207 18 55, e-mail: szydlowskil@interia.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wstęp: Zespół Marfana jest wielonarządową chorobą tkanki łącznej spowodowaną mutacją genu fibryliny-1 (*FBN1*). Cechuje go duża różnorodność objawów, także wtedy, gdy występuje u osób spokrewnionych. U pacjentów stwierdza się istotne nieprawidłowości w zakresie układu kostnego, sercowo-naczyniowego i w narządzie wzroku. Rozpoznanie najczęściej ustalane jest na podstawie objawów klinicznych. **Materiał i metoda:** Badaniem objęto 8 dzieci (5 chłopców i 3 dziewczynki) w wieku od 9 do 17 lat, hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Dziecięcej w Katowicach. Diagnozę zespołu Marfana postawiono na podstawie badania klinicznego i molekularnego. Diagnostykę kliniczną i wywiad rodzinny przeprowadzono w oparciu o kryteria Ghent. U pacjentów przeprowadzono badania molekularne w kierunku mutacji genu *FBN1*. Mutację oceniano metodą DHPLC w zakresie wszystkich 65 eksonów i przyległych intronów tego genu, następnie wykonano dokładne sekwencjonowanie nieprawidłowych fragmentów. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę rodziców i zgodę Komisji Etycznej przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym. **Wyniki:** Wszyscy nasi pacjenci prezentowali pełnoobjawowy zespół Marfana, u nikogo nie stwierdzono zmian w okresie noworodkowym. Czoro z nich, w tym troje rodzeństwa, miało dodatni wywiad rodzinny. U czworga dzieci badaniem molekularnym wykryto mutację patogenną, a u pozostałych czworga mutację prawdopodobnie patogenną zespołu Marfana. **Wnioski:** Rozpoznanie zespołu Marfana u dzieci na podstawie klasyfikacji Ghent wykazuje zgodność z wynikami badań molekularnych. Badania molekularne ze względu na ich trudną dostępność i wysoką cenę nie zawsze są konieczne do ustalenia rozpoznania.

Słowa kluczowe: zespół Marfana, dzieci, klasyfikacja Ghent, diagnostyka molekularna

Summary

Introduction: Marfan's syndrome is a heritable multisystem connective tissue disorder resulting from mutations in the gene for fibrillin-1 (*FBN1*). This disorder shows a high degree of clinical variability both between and within families. Affected patients are at risk for severe skeletal, cardiovascular and ocular problems. The diagnosis is usually based on clinical features. **Material and method:** We reviewed the clinical and molecular data of 8 patients who was hospitalised in Paediatric Cardiology Department in Katowice. There were 5 boys and 3 girls, 9-17 years old, referred for *FBN1* analysis because they fulfilled the diagnostic criteria for Marfan's syndrome. The clinical diagnosis and the family history was made by the criteria of the Ghent nosology. Mutation analysis of the *FBN1* gene were identified by DHPLC screening of all 65 exons and adjacent intron sequences, followed by direct sequencing of aberrant fragments. **Results:** All of the patients presented typical clinical manifestation of Marfan's syndrome. There was no child with the neonatal Marfan's syndrome. Four of them, including 3 persons who were siblings, had a positive family history. Pathogenic mutations were found in the 4 patients and probably pathogenic mutations in the 4 patients too. **Conclusions:** The clinical diagnosis using the Ghent nosology corresponds to the molecular

analysis. Specific genetic tests are difficult of access and expensive so they are not necessary in patients who fulfilling the diagnostic criteria for Marfan's syndrome.

Key words: Marfan's syndrome, children, Ghent nosology, molecular diagnosis

WSTĘP

Francuski pediatra, dr Antoine Marfan w roku 1896 opisał przypadek pięcioletniej dziewczynki z charakterystycznymi zmianami w układzie kostnym i wadą wzroku⁽¹⁾. W połowie ubiegłego wieku scharakteryzowano postać sercowo-naczyniową choroby. Od tego czasu u pacjentów o typowym fenotypie i z wielonarządowymi zmianami w tkance łącznej rozpoznaje się zespół Marfana. Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący⁽²⁾. U 25% pacjentów mutacja powstaje *de novo*⁽³⁾. Częstość występowania tego schorzenia wynosi 2-3/10000. Zaburzenie jest związane z mutacją genu fibryliny-1 (*FBN1*) na chromosomie 15. Na chromosomie 5. odkryto gen *FBN2* kodujący fibrylinę-2, który ma związek z inną fibrylinopatią – wrodzoną arachnodaktylią z przykurczem (*congenital contractural arachnodactyly*, CCA)⁽⁴⁾. U osób z podejrzeniem zespołu Marfana opisywano ostatnio także mutacje genu receptora 2 transformującego czynnika wzrostowego β (*TGFBR2*) na chromosomie 3. i genu *TGFBR1* na chromosomie 9.⁽⁵⁾

Fibrylina jest glikoproteiną wchodzącą w skład zewnątrzkomórkowych mikrofibryli. Mutacja genu *FBN1* powoduje zaburzenia struktury tkanki łącznej i dotyczy wielu narządów. Klasyczna triada objawów obejmuje zmiany w układzie krążenia, kostno-stawowym i narządzie wzroku. Fibrylina tworzy szkielet błony środkowej dużych naczyń⁽⁶⁾. Jej nieprawidłowa struktura zmniejsza odporność na rozciąganie, powoduje poszerzenie aorty i pnia płucnego, a także zwiększa ryzyko rozwarstwienia naczyń. Najczęstszą przyczyną zgonów w zespole Marfana jest tętniak rozwarstwiający lub nagle pęknięcie ściany aorty.

Rozpoznanie tej jednostki chorobowej opiera się na kryteriach klinicznych, ponieważ badania molekularne są trudno dostępne (w Polsce nie są wykonywane), kosztowne i bardzo czasochłonne. W 1988 roku zostały opracowane kryteria berlińskie, które naukowcy z uniwersytetu w Ghent, w Belgii zmodyfikowali w 1996 roku^(7,8), dzięki czemu stały się bardziej logiczne i prognostyczne⁽⁵⁾. Pozwalają na zidentyfikowanie pacjentów zagrożonych powikłaniami, zwłaszcza ze strony układu krążenia, lub na wykluczenie choroby.

METODA

Badaniem objęto 8 dzieci hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Dziecięcej w Katowicach, u których rozpoznano zespół Marfana na podstawie kryteriów klinicznych

zgodnie z klasyfikacją Ghent (tabela 1). Taką diagnozę stawiano, jeśli u pacjenta wystąpiły dwa objawy duże i jeden mały z różnych układów. Dodatni wywiad rodzinny i obecność mutacji w genie *FBN1* uznano za kryterium duże. Wśród badanych było 5 chłopców i 3 dziewczynki w wieku od 9 do 17 lat. U wszystkich pacjentów przeprowadzono szczegółowy wywiad rodzinny i osobniczy, badanie przedmiotowe z oceną antropometryczną, badanie echokardiograficzne, EKG 12-odprowadzeniowe i 24-godzinne metodą Holtera, konsultację ortopedyczną i okulistyczną oraz wykonano zdjęcie RTG klatki piersiowej.

W badaniu echokardiograficznym przezklatkowym wykorzystano prezentację jednowymiarową i dwuwymiarową, przepływy oceniano metodą kolorowego Dopplera. Pomiar aorty były wykonywane w osi długiej lewej komory, na poziomie pierścienia zastawki, zatok Valsalvy i aorty wstępującej. Wyniki odnoszono do norm odpowiednich dla wieku, płci i powierzchni ciała⁽⁹⁾.

Po uzyskaniu zgody od rodziców i zgody Komisji Etycznej przy Śląskim Uniwersytecie Medycznym wszystkim pacjentom pobrano 10 ml krwi na EDTA w celu przeprowadzenia

Układ	Kryteria duże	Kryteria małe
Szkieletowy	Co najmniej 4 kryteria z poniższych: • Istotne deformacje klatki piersiowej • Stosunek rozpiętości ramion do wzrostu • Objaw kciuka i nadgarstka • Skolioza >20° • Ograniczony wyprost łokcia <170° • Płaskostopie • Protruzja panewek stawów biodrowych	• Nadmierna ruchomość stawów • Podniebienie gotyckie • Dymorfia twarzy
Sercowo-naczyniowy	• Poszerzenie opuszki aorty • Tętniak rozwarstwiający aorty wstępującej	• MVP • Inne poszerzenia aorty
Wzrok	• Podwichnięcie soczewek	• Miopia • Inne
Oddechowy	—	• Samoistna odma opłucnowa
Skóra	—	• Rozstępy skórne • Przepukliny
Opona twarda	• Ektazja opony twardej	—
Czynniki genetyczne	• Rodzinne • Mutacje genowe	—

Tabela 1. Kryteria Ghent z 1996 roku

	Układ kostno-stawowy	Liczba dzieci
Kryteria duże	Zniekształcenie klatki piersiowej	8
	Stosunek rozpiętości ramion do wzrostu >1,05	2
	Objaw kciuka i nadgarstka	6
	Skolioza >20°	8
	Ograniczony wyprost łokcia <170°	4
	Płaskostopie	7
Kryteria małe	Nadmierna ruchomość stawów	8
	Gotyckie podniebienie	6
	Typowa dysmorfia twarzy	4
	Układ serowo-naczyniowy	
Kryteria duże	Poszerzenie opuszki aorty	8
Kryteria małe	Wypadanie płatków zastawki mitralnej (MVP)	8
	Narząd wzroku	
Kryteria duże	Podwichnięcie soczewki	5

Tabela 2. Zestawienie kryteriów klinicznych zespołu Marfana u badanych pacjentów

diagnostyki genetycznej. Badania zostały wykonane w laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Amsterdamie. Mutację genu *FBNI* oceniano metodą DHPLC w zakresie wszystkich 65 eksonów i przyległych intronów tego genu, następnie wykonano dokładne sekwencjonowanie nieprawidłowych fragmentów.

WYNIKI

Na podstawie szczegółowego wywiadu stwierdzono rodzinne występowanie zespołu Marfana u 4 dzieci, w tym u 3 rodzeństwa. U żadnego z pacjentów nie rozpoznano tego schorzenia w okresie noworodkowym. Nieprawidłowości w zakresie układu kostno-stawowego, sercowo-naczyniowego i narządu wzroku zestawiono w tabeli 2. U 5 pacjentów zaobserwowano rozstępy skórne. Na podstawie zdjęcia przeglądowego klatki piersiowej

u wszystkich badanych wykluczono obecność samoistnej odmy opłucnowej. U 4 dzieci wykryto mutację patogenną genu *FBNI*, a u pozostałych 4 mutację prawdopodobnie patogenną dla zespołu Marfana. Charakterystykę poszczególnych chorych przedstawiono w tabeli 3. Rysunki 1 i 2 przedstawiają 2 naszych pacjentów. Na rysunku 3 znajduje się obraz poszerzonej opuszki aorty kolejnego pacjenta.

OMÓWIENIE

Zespół Marfana występuje stosunkowo często u ludzi różnych ras i grup etnicznych⁽¹⁰⁾. W ostatnich latach pod opieką naszej Kliniki znajdowało się około 30 dzieci z zespołem Marfana rozpoznanych na podstawie kryteriów klinicznych. W pracy uwzględniliśmy 8 pacjentów, u których możliwe było wykonanie badań molekularnych.

Wysoki wzrost i deformacje kostne są najczęstszym powodem kierowania dzieci przez lekarzy pierwszego kontaktu do diagnostyki w kierunku zespołu Marfana. W opinii wielu autorów są to nieprawidłowości typowe dla okresu dziecięcego, mają charakter dynamiczny, gdyż nasilają się z wiekiem pacjenta^(2,4,11).

Wszyscy badani przez nas chorzy charakteryzowali się wysokim wzrostem (powyżej 97. percentyla), występowała u nich deformacja klatki piersiowej, przede wszystkim pod postacią klatki piersiowej kurzej, a także skolioza. Według danych z piśmiennictwa skoliozą jest dotkniętych około 60% pacjentów z tym zespołem^(5,12). Nadmierną ruchomość stawów i palce pająkowate miały wszystkie badane przez nas dzieci. Dane literaturowe donoszą, że nadmierna ruchomość stawów dotyczy około 85% dzieci i młodzieży cierpiących na tę chorobę⁽⁵⁾, częste są bóle stawów, mięśni, urazy ścięgien. U 7 dzieci obserwowaliśmy płaskostopie, jeden chłopiec miał stopy nadmiernie wydrążone.

U pacjentów z zespołem Marfana mogą występować zmiany w panewkach stawów biodrowych oraz ektazja opony twardej⁽¹²⁾. Bardzo często przebiegają one bezobjawowo. Ze względu na ich specyficzność zaliczane są do kryteriów dużych według klasyfikacji Ghent. Wydaje się

Lp.	Pacjent	Wiek	Płeć	Układ kostny		Układ krążenia		Narząd wzroku		Wywiad rodzinny	Badanie genetyczne
				Kryteria duże	Kryteria małe	Kryteria duże	Kryteria małe	Kryteria duże	Kryteria małe		
1.	A.K.	16	K	+	+	+	+	-	+	+	MP
2.	R.M.	13	M	+	+	+	+	-	-	-	MPP
3.	M.R.	17	M	+	+	+	+	+	-	-	MP
4.	W.K.	13	M	+	+	+	+	-	-	-	MP
5.	K.K.	14	M	+	+	+	+	+	-	+	MPP
6.	L.K.	12	M	+	+	+	+	+	-	+	MPP
7.	Ka.K.	17	K	+	+	+	+	+	+	+	MPP
8.	A.B.	9	K	+	+	+	+	+	+	-	MP

Legenda: Kolorem szarym zaznaczono rodzeństwo. MP – mutacja patogenna, MPP – mutacja prawdopodobnie patogenna

Tabela 3. Rozkład cech klinicznych, badania podmiotowego i genetycznego u poszczególnych pacjentów

wskazane poszerzenie diagnostyki u chorych z podejrzeniem tego schorzenia o badania obrazowe RTG miednicy i TK lub MR odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa w celu wykrycia lub wykluczenia tych objawów. U naszych pacjentów badania te nie były wykonane.

Dysmorfie twarzy, takie jak długogłowie, gotyckie podniebienie ze „stłoczonymi” zębami, tyłożuchwie, płaskie kości jarzmowe, są często spotykane, ale nie są na tyle specyficzne, by stanowić duże kryteria diagnostyczne⁽¹³⁾. W naszym materiale występowały u 5 pacjentów. Zmiany w zakresie układu krążenia należą do triady podstawowych objawów w tym zespole⁽¹⁴⁾. Postępujące z wiekiem poszerzenie aorty, tworzenie się tętniaków oraz rozwarstwienie ścian naczynia stanowi bezpośrednie zagrożenie życia.



Rys. 1. Chłopiec R.M., 13 lat, kurza klatka piersiowa, skolioza, pająkowate palce, nadmiernie wydrążone stopy, poszerzona opuszka aorty, MVP, zez rozbieżny, dysmorfia twarzy, patogenna mutacja genu FBN1 (zdjęcie za zgodą chłopca i rodziców)

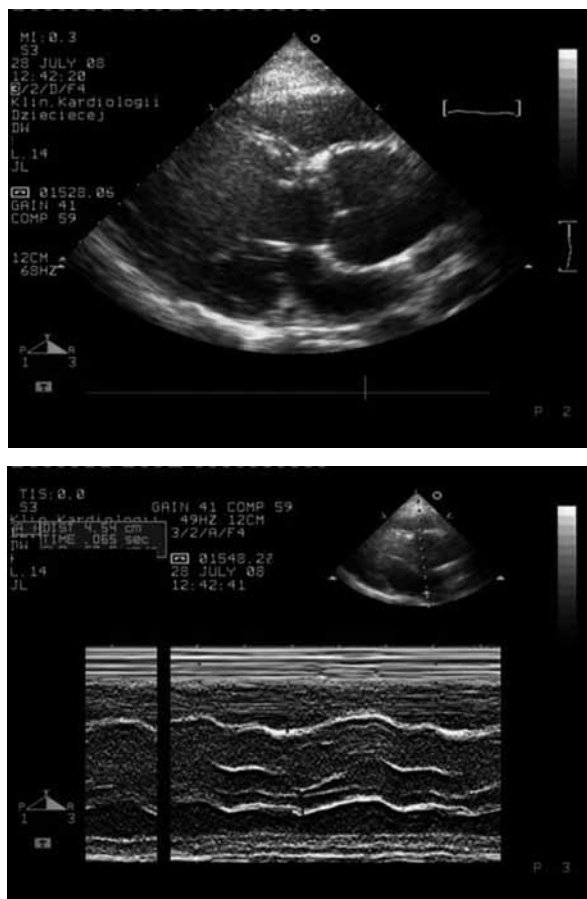
Szybkość zwiększania się wymiarów opuszki aorty jest inna u poszczególnych pacjentów. W badanej przez nas grupie u wszystkich stwierdzono różnego stopnia poszerzenie opuszki aorty w odniesieniu do norm dla wieku, płci i powierzchni ciała. Nie obserwowano natomiast niedomykalności zastawki aortalnej.

Poszerzenie aorty występuje u około 50% dzieci i 70-80% dorosłych z zespołem Marfana⁽¹³⁾. Tworzenie się tętniaków aorty i rozwarstwienia ścian naczynia jest efektem narastających zaburzeń hemodynamicznych. Dlatego konieczna jest systematyczna kontrola ciśnienia tętniczego i profilaktyczne podawanie beta-blokerów. Wykazano, że leki te spowalniają poszerzanie się średnicy aorty i rozwarstwianie się jej ścian⁽⁶⁾. Od 1960 roku podejmowane są, stale udoskonalane, próby leczenia operacyjnego,



Rys. 2. Dziewczynka A.B., 9 lat, zniekształcona klatka piersiowa, skolioza, płaskostopie, nadmierna ruchomość palców, poszerzona opuszka aorty, MVP, podwichnięcie soczewek, miopia, dysmorfia twarzy, patogenna mutacja genu FBN1 (zdjęcie za zgodą dziewczynki i rodziców)

polegające na protezowaniu uszkodzonego naczynia. Stosowane są homogenne wszczepy aortalne i protezy biologiczne. Jak wynika z analiz, dzięki temu możliwe jest istotne wydłużenie życia chorych. U żadnego z naszych pacjentów nie stwierdziliśmy tętniaków ani rozwarstwień aorty. Istotne poszerzenie pnia płucnego w badanej grupie dzieci i dorosłych z zespołem Marfana i korelację ze stopniem poszerzenia opuszki aorty zaobserwowali de Backer i wsp.⁽¹⁵⁾ Wypadanie płatków zastawki dwudzielnej (MVP) u objętych naszym badaniem dzieci występowało równie często jak poszerzenie opuszki aorty – u wszystkich pacjentów. Jest to objaw mniej swoisty, określany jako małe kryterium w klasyfikacji Ghent. Sandurska i wsp. poszerzenie opuszki aorty obserwowały u 90% dzieci z zespołem Marfana, wypadanie płatków zastawki dwudzielnej u 80%, a trójdzielnej u 70%⁽¹⁶⁾. Według danych z literatury u 60-80%, a nawet 100% dzieci z zespołem Marfana obserwuje się MVP, płatki zastawki są wydłużone i wiotkie^(14,15). Dochodzi do poszerzenia pierścienia, wydłużenia strun ścięgniętych i nasilenia stopnia niedomykalności zastawki wraz z wiekiem. Czasami konieczne jest rozważenie wskazań do operacji naprawczych zastawki. Podobne uszkodzenie struktury płatków i pierścienia może dotyczyć zastawki trójdzielnej. W naszym materiale



Rys. 3. Poszerzona opuszka aorty pacjenta K.K. w badaniu echokardiograficznym

wypadanie płatków zastawki trójdzielnej z niewielką niedomykalnością występowało u 5 dzieci. Zgodnie z zaleceniami u sześciorga pacjentów do leczenia włączono beta-blokery, u pozostałych dwojga, ze względu na bradykardię obserwowaną w badaniu holterowskim, inhibitory konwertazy.

Zmiany w narządzie wzroku należą do wiodących objawów w zespole Marfana. Podwichnięcie i różnego stopnia przemieszczenie soczewki, występujące u około 60% chorych, uznano za duży objaw w klasyfikacji Ghent⁽¹³⁾. Przyczyną jest pęknięcie części wiązań podtrzymujących soczewkę. Spośród innych symptomów okulistycznych obserwuje się krótkowzroczność (u 28% pacjentów), zez, płaskie rogówki, predyspozycję do wczesnej jaskry i zaćmy^(5,13). U 5 naszych pacjentów rozpoznaliśmy podwichnięcie soczewki, a u 3 – krótkowzroczność, jeden chłopiec miał zezą rozbieżnego.

Przez ostatnie 30 lat dokonuje się w medycynie ogromny postęp, który jest możliwy dzięki stale ulepszanej technice. W 1986 roku odkryto fibrylinę, a 5 lat później znane już były mutacje kodującego ją genu⁽¹⁷⁾. W 1998 roku w międzynarodowej bazie danych dotyczących zespołu Marfana było opisanych 137 mutacji genu *FBNI*, w roku 2002 liczba wzrosła do ponad 500^(4,18). Uważa się, że mutacje tego genu występują u 91-93% chorych z zespołem Marfana rozpoznany zgodnie z kryteriami Ghent⁽¹⁷⁾. Wielu uczonych bada zależność pomiędzy genotypem i fenotypem pacjentów^(2,4,19). Wykazano, że fenotyp w zespole Marfana cechuje się ogromną różnorodnością zarówno wśród niespokrewnionych, jak i spokrewnionych chorych. Wiadomo, że identyczne mutacje mogą występować w różnych postaciach tego schorzenia⁽¹⁷⁾. U badanych przez nas dzieci wykryto w 4 przypadkach różne mutacje patogenne i w 4 prawdopodobnie patogenne. W naszym materiale znalazło się troje rodzeństwa, u którego stwierdzono ten sam typ mutacji genu *FBNI*. Występujące u nich objawy także były podobne. Ze względu na fakt, że pomiędzy najstarszą siostrą i najmłodszym bratem jest 5 lat różnicy, objawy te mogą ulec zmianie.

Uczeni odkryli również zależności między rodzajem mutacji a ciężkością przebiegu choroby czy jej symptomami⁽¹⁹⁾. Inne mutacje związane są z ciężkimi powikłaniami kardiologicznymi, a inne z podwichnięciem soczewek. Pojawiają się także doniesienia o tym, że mutacje w genie *FBNI* występują u osób, u których nie stwierdzono zespołu Marfana, a inne objawy pojedyncze lub połączone w zespoły, takie jak: tętniak aorty, podwichnięcie soczewek, izolowane objawy kostno-szkieletowe, zespół wypadania płatka zastawki mitralnej czy zespół MASS, zwany tak od pierwszych liter angielskich nazw objawów (nieprawidłowości zastawki dwudzielnej, aorty, szkieletowe, skórne)^(17,20,21). Ze względu na powyższe dane oraz wysoki koszt badań molekularnych, długi czas oczekiwania na wynik i trudną dostępność (laboratoria w Polsce nie wykonują tego badania) ich przeprowadzanie podlega

dyskusji. Nadal najczęściej rozpoznanie ustala się na podstawie kryteriów klinicznych i dodatniego wywiadu rodzinnego. Część autorów uważa, że badania molekularne są tylko dodatkiem do diagnostyki opartej na kryteriach klinicznych, gdyż mutacja w genie *FBN1* nie jest specyficzna jedynie dla zespołu Marfana, a brak tej mutacji nie wyklucza jego rozpoznania⁽¹⁷⁾. Dlatego nawet po wyjaśnieniu podłoża genetycznego tego schorzenia diagnostyka zespołu Marfana nadal bazuje na objawach klinicznych.

Inni z kolei sugerują diagnostykę molekularną w przypadkach wątpliwych i zespołach marfanopodobnych⁽¹⁵⁾. Waldmuller i wsp. zwracają uwagę, że badania genetyczne mogą zidentyfikować członków rodziny chorego z zespołem Marfana, którzy powinni zostać objęci kontrolą kardiologiczną w związku z zagrożeniem tętniakiem aorty⁽²²⁾. U osób ze stwierdzonym już tętniakiem obecność mutacji zwiększa ryzyko powikłań. Wydaje się celowe wykonywanie tych badań także u dzieci, które nie prezentują jeszcze większości objawów klinicznych. Faivre i wsp. zbadali 320 dzieci z podejrzeniem zespołu Marfana⁽¹¹⁾. W grupie tej na podstawie kryteriów Ghent chorobę rozpoznano u 56% z nich, po wykonaniu badań molekularnych diagnozę postawiono u 85% badanych. Uczni podkreślają, że dzięki temu dzieci te mogły zostać objęte dalszą dokładną obserwacją i profilaktyką powikłań, przede wszystkim ze strony układu krążenia. U wszystkich dzieci z rozpoznaniem zespołu Marfana na podstawie objawów klinicznych, zgodnych z klasyfikacją Ghent, stwierdziliśmy mutacje w genie *FBN1*.

Pacjenci z zespołem Marfana mają obecnie szansę na osiągnięcie wieku dojrzałego i poprawę jakości życia. Niejednokrotnie stają przed podjęciem decyzji posiadania potomstwa. Choroba ta jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, co oznacza, że w każdej ciąży ryzyko jej wystąpienia u dziecka wynosi 50%. Dzięki diagnostyce molekularnej możliwe jest prenatalne rozpoznanie zespołu Marfana^(13,23), co umożliwia zapewnienie odpowiedniej profilaktyki i leczenia najmłodszych pacjentów.

Do lat 60. XX wieku chorzy z zespołem Marfana umierali w młodości, często przed 30. rokiem życia. Najczęstszą przyczyną było pęknięcie tętniaka aorty. Obecnie istnieją znacznie większe możliwości pomocy chorym. Wczesne postawienie właściwej diagnozy może wpłynąć na podjęcie decyzji odnośnie do odpowiedniego leczenia, rehabilitacji oraz objęcia pacjenta poradnictwem genetycznym. Postęp w chirurgii serca i dużych naczyń budzi nadzieję na wydłużenie i poprawę jakości życia pacjentów.

WNIOSKI

1. Rozpoznanie zespołu Marfana u dzieci na podstawie klasyfikacji Ghent wykazuje zgodność z wynikami badań molekularnych.

2. Ze względu na trudną dostępność i wysoką cenę badań molekularnych ich wykonanie nie zawsze jest konieczne do postawienia diagnozy zespołu Marfana.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Ramirez F., Dietz H.: Marfan's syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2007; 17: 252-258.
2. Loeys B., Nuytinck L., Delvaux I. i wsp.: Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene *FBN1* because of suspected Marfan's syndrome. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 2447-2454.
3. Pereira L., Levran O., Ramirez F. i wsp.: A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families with Marfan's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1994; 21: 191-193.
4. Collod-Béroud G., Boileau C.: Marfan's syndrome in the third Millennium. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10: 673-681.
5. Dean J.: Marfan's syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15: 724-733.
6. Podolec P., Hlawaty M., Leśniak-Soblega A.: Zespół Marfana. W: Tracz W., Podolec P., Hoffman P. (red.): *Echokardiografia praktyczna. Tom II, Medycyna Praktyczna Kolegium Redakcyjne oraz AstraZeneca*, 2005: 267-275.
7. Beighton P., de Paepe A., Danks D. i wsp.: *International nosology of heritable disorders of connective tissue*, Berlin 1986. *Am. J. Med. Genet.* 1988; 29: 581-594.
8. De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. i wsp.: Revised diagnostic criteria for the Marfan's syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 24: 417-426.
9. Mart C.R., Khan S.A., Smith F.C.: A new on-line method for predicting aortic root dilatation during two-dimensional echocardiography in pediatric patients with Marfan's syndrome using the sinus of Valsalva to annulus ratio. *Pediatr. Cardiol.* 2003; 24: 118-121.
10. Pyeritz R.: *Genetyka a choroby układu krążenia*. W: Braunwald E., Zipes D.P., Bonow R.O. (red.): *Choroby serca. Tom 4, wyd. I polskie pod red. Banasiaka W., Opolskiego G., Połńskiego L., Elsevier, Urban & Partner, Wrocław 2007*.
11. Faivre L., Collod-Béroud G., Callewaert B. i wsp.: Pathogenic *FBN1* mutations in 146 adults not meeting clinical diagnostic criteria for Marfan's syndrome: further delineation of type 1 fibrillinopathies and focus on patients with an isolated major criterion. *Am. J. Med. Genet. A* 2009; 149A: 854-860.
12. Giampietro P.F., Raggio C., Davis J.G.: Marfan's syndrome: orthopedic and genetic review. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002; 14: 35-41.
13. Judge D.P., Dietz H.C.: Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965-1976.
14. van Karnebeek C.D., Naeff M.S., Mulder B.J. i wsp.: Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan's syndrome. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84: 129-137.
15. de Backer J., Loeys B., Leroy B. i wsp.: Utility of molecular analyses in the exploration of extreme intrafamilial variability in the Marfan's syndrome. *Clin. Genet.* 2007; 72: 188-198.
16. Sadurska E., Stążka-Gregosiewicz E., Furmaga-Jabłońska W.: Nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym u dzieci zespołem Marfana. *Pediatr. Pol.* 2008; 83: 240-243.

17. Boileau C., Jondeau G., Mizuguchi T. i wsp.: Molecular genetics of Marfan's syndrome. *Curr. Opin. Cardiol.* 2005; 20: 194-200.
18. Robinson P.N., Arteaga-Solis E., Baldock C. i wsp.: The molecular genetics of Marfan's syndrome and related disorders. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 769-787.
19. Faivre L., Collod-Beroud G., Loeys B.L. i wsp.: Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1 probands with Marfan's syndrome or related phenotypes and *FBN1* mutations: an international study. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81: 454-466.
20. Faivre L., Masurel-Paulet A., Collod-Bérout G. i wsp.: Clinical and molecular study of 320 children with Marfan's syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic *FBN1* mutations. *Pediatrics* 2009; 123: 391-398.
21. Milewicz D., Michael K., Fisher N. i wsp.: Fibrillin-1 (*FBN1*) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms. *Circulation* 1996; 94: 2708-2711.
22. Waldmuller S., Muller M., Warnecke H. i wsp.: Genetic testing in patients with aortic aneurysms/dissections: a novel genotype/phenotype correlation? *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 2007; 31: 970-975.
23. Comeglio P., Johnson P., Arno G.: The importance of mutation detection in Marfan's syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 *FBN1* mutations. *Hum. Mutat.* 2007; 28: 928-933.