

A Marfan-syndroma diagnózisa (Gent-kritériumok)

Az alábbiakban a Marfan-syndroma diagnózisának átdolgozott kritériumai olvashatók, melyeket Anne De Paepe és munkatársai 1996-ban publikáltak [1]. Ez a munka, melyet tudományos közleményekben Gent-kritériumokként említenek, azóta is irányadó a tünetegyüttes diagnózisában.

A kritériumok értelmezéséhez szükséges néhány fogalom tisztázása:

- A *major kritérium* nagy diagnosztikus specificitású tünet, vagyis olyan eltérés, mely ritkán fordul elő más betegségekben és az átlagos populációban.
- Ezzel szemben a *minor kritérium* kevésbé specifikus eltérés.
- Fontos, hogy egy major kritérium jelenléte valamelyik szervrendszerben nem feltétlenül jelenti a *szervrendszer érintettségét*.

Vázrendszer

Érintettnek tekinthető, ha teljesül legalább 2 a major kritériumok közül, vagy 1 a major és 2 a minor kritériumok közül.

Major kritériumok

- pectus carinatum („tyúkmell”)
- műtéti beavatkozást igénylő pectus excavatum (tölcsér mellkas)
- csökkent felső szegment – alsó szegment arány (upper to lower segment ratio; magyarázatát ld. alább) vagy 1,05-nál nagyobb karfeszítávolság – testmagasság arány
- csukló és hüvelykujj tünet (wrist and thumb sign; magyarázatát ld. alább)
- 20°-nál nagyobb scoliosis (a gerinc oldalirányú görbülete, gerincferdülés; általában jobbra domború a mellkas magasságában; a betegek 60%-ban jelen van) vagy spondylolisthesis (csigolyacsuszamlás; 6% a gyakoriság a Marfan-syndromások körében)
- a könyök csökkent feszíthetősége (maximális feszítés mellett kevesebb, mint 170° a bezárt szög az alkar és a felkar között)
- a malleolus medialis pes planus okozó medialis elmozdulása (a belső boka lúdtalpat okozó befelé irányuló elmozdulása)
- bármilyen fokú protrusio acetabuli (a csípőízület ízületi vápája, az acetabulum túl mély, súlyosabb esetben beboltosul a medence üregébe); anteroposterior röntgenfelvétel alapján igazolható

Minor kritériumok

- mérsékelten súlyos pectus excavatum (tölcsér mellkas)
- ízületek hypermobilitása (laza, tág határok között mozgatható ízületek)
- magasan ívelt, gótikus szájpád összezsúfolt fogakkal
- a syndroma valamely megnyilvánulása az arcon:
 - dolichocephalia – hosszúfejűség
 - malaris hypoplasia – a középarc fejletlensége
 - enophthalmus – a szegolyó besüllyedése a szemüregbe
 - retrognathia – hátrább álló állkapocs
 - lefelé lejtő fissura palpebralis (szemrés)

Megjegyzések

Felső szegment – alsó szegment arány (upper to lower segment ratio):

- alsó szegment: a symphysis pubica tetejének (megközelítőleg a szeméremdomb magasságában) távolsága a földtől
- felső szegment: a fejtető és a symphysis pubica tetejének távolsága (kiszámítható, ha a teljes testmagasságból kivonjuk az alsó szegment értékét)
- maximális értéke születéskor: 1,70
- normális tartománya a pubertást követően: 0,89-0,95

Csukló tünet (wrist sign):

Akkor áll fenn, ha a hüvelykujj és az ötödik ujj (kisujj) utolsó ujjperce átfedésbe hozható a másik csukló körül fogásakor.

Hüvelykujj tünet (thumb sign):

A tenyér felé közelített hüvelykujj körme teljes egészében túllóg a tenyér ulnaris (kisujj felőli) szélén a kéz ökölbeszorításakor, a másik kéz segítségével is (módosított Steinberg-jel).

A syndroma egyéb jellemző, vázrendszeret érintő tünetei, melyek nem sorolhatók a major és minor kritériumok közé:

- a mellkas deformitások („tyúkmell”, tölcser mellkas) jellegzetesen aszimmetrikusak, a szegycsont döntött, és a bal oldali bordaporcok illeszkedése a szegycsonthoz normálisnál előbbre esik
- congenitalis ízületi contracturák (az ízületek veleszületett zsugorodása)
 - a negyedik és az ötödik ujjat érintő camptodactylia (hajlott ujjak)
 - a könyök érintettségét ld. fent
- a thoracalis hypo- vagy hyperkyphosis (a háti gerincoszlop csökkent vagy túlzott hátrafelé irányuló görbülete)

Látószerv

Érintettnek tekinthető, ha teljesül legalább 2 minor kritérium.

Major kritérium

- ectopia lentis (a szemlencse rendellenes elhelyezkedése)

Minor kritériumok

- abnormálisan lapos cornea (szaruhártya); keratometriával igazolható (szemészeti vizsgálómódszer)
- a szemgolyó megnövekedett axiális (tengelyirányú) átmérője; ultrahang vizsgálattal állapítható meg; felnőtteknél normálisan kisebb, mint 23,5 mm
- a következők egyike (a két eltérés általában együtt jelentkezik, ezért mindkettő jelenléte esetén is csak egy kritérium teljesül):
 - iris hypoplasia – fejletlen szivárványhártya vagy
 - csökkent miosist eredményező musculus ciliaris hypoplasia – a pupillaszűkítő izom fejletlensége miatt erős fény hatására a pupilla képtelen megfelelő mértékben szűkülni

Megjegyzések

- Az ectopia lentis megfelelő vizsgálata teljes pupilla tágulat mellett réslámpával (szemészeti műszer végezhető) végezhető.

- A lencse helyzete bármely irányba eltérhet a normálistól (általában mégis inkább felfelé irányul az eltérés), és egyaránt lehet egy- vagy kétoldali.
- Iridodonesis (szivárványhártya-rezgés) általában az ectopia lentis következményeként alakul ki, ezért nem tekinthető a Marfan-syndroma önálló tünetének.
- Megalocornea (a szaruhártya kitágulása) csak esetenként fordul elő, ezért nem sorolható a minor kritériumok közé.
- A szemgolyó megnövekedett átmérője miatt kialakuló myopia jelentősen hozzájárul a retinaleváláshoz, ezért ez utóbbi sem tekinthető önálló tünetnek.

Szív- és érrendszer

Érintettnek tekinthető, ha teljesül legalább 1 major vagy minor kritérium.

Major kritériumok

- a felszálló aorta tágulata aorta insufficientiával (az aorta billentyű elégtelen működése) vagy anélkül, mely legalább a Valsalva-sinusokat (sinus aortae; az aorta zöldhagyma szerű kiöblösödése az aorta eredésénél) érinti
- a felszálló aorta dissectiója (az aorta rétegeinek lap szerinti szétválása)

Minor kritériumok

- a mitralis billentyű prolapsusa (a kéthegyű szívbillentyű bedomborodása a bal pitvarba) mitralis regurgitációval (a vér visszaáramlik a bal kamrából a bal pitvarba) vagy anélkül
- a truncus pulmonalis (tüdőverőér) tágulata, ha nincs valvularis vagy periferiás stenosis (a tüdőartéria billentyűjének vagy a tüdő kis ereinek szűkülete) vagy bármily egyéb nyilvánvaló kiváltó ok; 40 éves kor alatt
- a mitralis annulus (a kéthegyű szívbillentyűt övező kötőszövetes-rostos gyűrű) meszesedése; 40 éves kor alatt
- a leszálló aorta thoracalis (mellkasi) vagy abdominális (hasi) szakaszának tágulata vagy dissectiója (az aorta rétegeinek lap szerinti szétválása); 50 éves kor alatt

Megjegyzés

A fenti elváltozások igazolása CT, MRI és echocardiographiás vizsgálatokkal lehetséges.

Légző rendszer

Érintettnek tekinthető, ha teljesül legalább 1 minor kritérium

Major kritérium

- nincs

Minor kritériumok

- spontán pneumothorax (külső trauma, sérülés hiányában kialakuló légmell)
- apicalis blebek, bullák (a tüdő csúcsi részén található hólyagok); meglétük röntgen felvétel alapján igazolható

Bőr és kültakaró

Érintettnek tekinthető, ha teljesül legalább 1 minor kritérium.

Major kritérium

- nincs

Minor kritériumok

- Striae atrophicae (szövetpusztulásból eredő csíkok a bőrön; feszülési jelek), melyek nem hozhatók összefüggésbe jelentős testtömeg változással, terhességgel vagy ismétlődő stressz-hatással
- visszatérő vagy vágásoknál jelentkező hernia (sérv)

Megjegyzések

- Marfan-syndromában a striák elsősorban a vállon, a hát alsó és középső harmadán, illetve a combon jelentkeznek.
- A striák megjelenhetnek MASS fenotípus (magyarozatát ld. alább) és erőteljes vagy ismétlődő feszülés esetén is.

Dura mater (kemény agyhártya)

Érintettnek tekinthető, ha teljesül a major kritérium.

Major kritérium

- lumbosacralis duralis ectasia (a kemény agyhártya tágulata az ágyékcsigolyák és/vagy a keresztcsont magasságában, mely gyakran az utóbbi csontok erózióját okozza); CT vagy MRI vizsgálat alapján igazolható

Minor kritérium

- nincs

Megjegyzés

A duralis ectasia CT vagy MRI felvételen a gerinccsatorna tágulata, a csigolyaívek elvékonyodása vagy az általuk közrezárt nyílás kiszélesedése esetén állapítható meg.

Családi/genetiakai anamnézis

Közreműködő tényezőnek tekinthetjük, ha major kritériumok egyike teljesül.

Major kritériumok

- szülő, gyermek vagy testvér (elsőfokú rokonok), akikre igazak a következő diagnosztikus kritériumok:
 - FBN1 (fibrillin-1 gén) mutáció megléte, mely tudottan Marfan-syndromát okoz
 - családfa szerint öröklött FBN1 körüli haplotípus jelenléte, mely összefüggésbe hozható egyértelműen bizonyított Marfan-syndromával (haplotípus: kapcsoltan öröklődő génváltozatok csoportja, melyek az adott kromoszómán egymás szomszédságában helyezkednek el)

Minor kritérium

- nincs

Megjegyzések

- Ha nincs lehetőség a FBN1 mutáció igazolására, ám a klinikai tünetek jelen vannak, a Marfan-syndrom nem zárható ki.

Szükséges feltételek a Marfan-syndroma diagnózisához

Elsődleges eset (index case):

- Ha a családi/genetikai anamnézis nem működik közre, egy-egy major kritérium teljesülése legalább 2 szervrendszer esetében és egy harmadik szervrendszer érintettsége szükséges a diagnózishoz.
- Ha egy tudottan Marfan-syndromát okozó mutáció jelen van a családtagokban, egy major kritérium teljesülése az egyik szervrendszerben és egy másik szervrendszer érintettsége alapján mondható ki a Marfan-syndroma diagnózisa.

Elsődleges eset rokona:

- Egy major kritérium jelenléte a családi anamnézisben, egy major kritérium megléte az egyik szervrendszerben és egy másik szervrendszer érintettsége szükséges a diagnózishoz.

Megjegyzés

Elsődleges eset (index case): Epidemiológiai fogalom. Az első érintett egyén a vizsgált populáción belül.

A Marfan-syndromától elkülönítendő állapotok

A következő rendellenességek különböző mértékben átfedést mutatnak a Marfan-syndromával, ám nem azonosak azzal:

- congenitalis contracturalis arachnodactylia (veleszületett zsugorodással járó pókujjúság)
- familiaris thoracalis aorta aneurysma (a mellkasi aorta aneurysmájának örökletes tágulata)
- familiaris aorta dissectio (az aortafal rétegeinek lap szerinti szétválásának örökletes formája)
- familiaris ectopia lentis (a szemlencse rendellenes elhelyezkedésének örökletes formája)
- familiaris Marfan-szerű alkat

A fenti eltérések diagnózisához szükséges, hogy az adott major kritérium jelen legyen a megfelelő szervrendszerben legalább két egymással rokoni kapcsolatban álló személy esetében. Több szervrendszer érintettsége ugyan előfordulhat, ám az nem szükséges a diagnózishoz.

- MASS fenotípus:
 - myopia – rövidlátás
 - enyhe fokú aorta dilatatio (aorta tágulat)
 - bőr (skin) érintettség, striák
 - skeletalis (vázrendszert érintő) eltérések

A MASS fenotípus diagnózisához szükséges legalább 2, de inkább 3 szervrendszer érintettsége.

- familiaris mitralis prolapsus (a kéthegyű szívbillentyű örökletes bedomborodása a bal pitvarba)

A fenti betegség a mitralis prolapsus autoszómális domináns (nem ivari kromoszómához kötött, uralkodó öröklődés menetet mutató) megjelenése alapján különíthető el; enyhe fokú vázrendszert érintő eltérések előfordulhatnak, melyek azonban nem elégségesek a MASS fenotípus diagnózisához.

- Stickler-syndroma (hereditær cardiomyopathia – örökletes szívizombántalom)

Jellegzetes tünetei: erőteljes myopia (rövidlátás); vitreoretinalis degeneratio – a szem üvegtestét és az ideghártyáját érintő elváltozás; retinaleválás; siketség; spondyloepiphysealis dysplasia – a gerincoszlopnak és a csontok végződéseinek a fejletlensége; ízületi hypermobilitas – az ízületek lazasága, túlzott mozgékonyasága; az arcközép fejletlensége; micrognathia – kisméretű állkapocs; U-alakú szájpadhasadék (palatoschisis); a mitralis billentyű prolapsusa. Ebbe a tünetegyüttesbe sorolható a Weissenbacher-Zweymüller-syndroma is, mely a kollagéneket (kötőszöveti rostok) kódoló gének egyikét érintő mutáció eredménye.

A Stickler-syndroma több szervrendszert érintő tünetegyüttes, mely diagnózisához legalább a szem, a craniofacialis struktúrák (az arc és a koponya képletei) és még egy szervrendszer érintettsége szükséges.

- Shprintzen-Goldberg-syndroma

A Shprintzen-Goldberg-syndroma diagnózisához a Marfan-syndromára jellemző vázrendszeri eltérések mellett szükséges a craniosynostosis (a koponyavarratok veleszületett elcsontosodása) és idegrendszeri fejlődési rendellenességek jelenléte. Aorta dilatatio előfordulhat.

Felhasznált irodalom:

1. Revised Diagnostic Criteria for the Marfan Syndrome

Anne De Paepe, Richard B. Devereux, Harry C. Dietz, Raoul C. M. Hennekam and Reed E. Pyeritz

Center for Medical Genetics, University Hospital Gent, Gent, Belgium

(American Journal of Medical Genetics 62:417426, 1996)

2. Marfan Syndrome – Diagnosis and Management

Naser M. Ammash, MD, Thoralf M. Sundt, MD, and Heidi M. Connolly, MD

(Curr Probl Cardiol, January, 2008)

Összeállította: Ágg Bence Károly

Semmelweis Egyetem ÁOK, III. évfolyam, F3 csoport

2009. december 8.