

Átdolgozott Gent nozológia

Az 1996-ban kidolgozott Gent nozológia [1], mely a mai napig a Marfan szindróma diagnózisának kritériumrendszerét biztosítja, mára több elemében túlhaladottá vált. Ugyan számos felmérés alátámasztotta, hogy a genti diagnosztikus feltételrendszer szerint kórismézett Marfan szindrómás eseteknek több mint 95 százalékában a fibrillin-1 mutáció analízisével is igazolható a tünetegyüttes jelenléte, több okból is szükségessé vált a kritériumok aktualizálása. Ezen okok közé tartozik a molekuláris vizsgálatok egyre szélesebb körű elterjedése, az ismert társzindrómák (pl.: Loeys-Dietz szindróma) körének bővülése, az egyre komplexebbé váló differenciáldiagnosztika, illetve a pszichoszociális szempontok figyelembe vétele.

A fentieknek megfelelően 2007 januárjában, Brüsszelben egy nemzetközi szakértőkből álló testület számos követéses vizsgálat eredményét figyelembe véve átdolgozta a több mint tíz éve alkalmazott kritériumrendszert, s az eredményt 2010. júliusában publikálták [2]. Az amerikai Nemzeti Marfan Alapítvány (National Marfan Foundation) támogatásával készült megújult nozológia a major és minor kritériumok megkülönböztetésének eltörlésével, a genetikai vizsgálatok eredményének hangsúlyosabbá tételével, a vázrendszeri és egyéb szisztémás tünetek osztályozására bevezetett pontrendszerrel alapvető változásokat hozott a Marfan szindróma kórismézésében.

A Marfan szindróma diagnózisa negatív családi anamnézis esetén

Amennyiben a beteg családjában még nem fordult elő a tünetegyüttes (index case), a módosított Ghent kritériumok értelmében a Marfan szindróma akkor diagnosztizálható, ha a tünetek alábbi négy mintázatának egyike érvényes a vizsgált egyénre:

- (1) Az aorta érintettsége ÉS ectopia lentis jelenléte.*
- (2) Az aorta érintettsége ÉS nagy valószínűséggel Marfan szindrómát okozó fibrillin-1 mutáció megléte.*
- (3) Az aorta érintettsége ÉS megfelelő szisztémás pontszám alapján megállapított szisztémás érintettség.*
- (4) Ectopia lentis ÉS a fibrillin-1 bizonyítottan aorta érintettséget okozó mutációjának megléte.*

A felsorolt kritériumok az alábbiak szerint értendők:

Az aorta érintettsége

Az aorta érintettsége az aortagyök dissectióját vagy dilatációját jelenti. Az aortagyök dilatációja akkor állapítható meg, ha a Valsalva sinusok szintjében mért aortaátmérő korra és testfelületre vonatkoztatott Z-score értéke legalább 2 (azaz ≥ 2). A Z-score definíciója a következő pontban olvasható.

A mérést legalább három transthoracalis echocardiographiás képen, a Valsalva sinusok magasságában, az aortabillentyű síkjával párhuzamosan, a véráram tengelyére merőlegesen kell elvégezni. A vizsgálatnak mindig a viszonyítási alapul szolgáló populáció adatainak gyűjtése során alkalmazott körülményeknek megfelelően kell történnie [szisztolé vagy diasztolé alatt történik-e a mérés, illetve beleszámítjuk-e az aortafal vastagságát (ún. „leading edge to leading edge” módszer), vagy sem]. Az aortagyöktől távolabb eső szegmentumokat érintő elváltozásokat ezen kritériumnál nem vesszük figyelembe.

Z-score

A Z-score azt mutatja meg, hogy a vizsgált paraméter a populációra jellemző standard deviáció hányszorosával tér el a populáció átlagtól. A populáció ez esetben a vizsgált személlyel azonos korú és testfelszínű egyének csoportja. A sinus Valsalvae szintjén mért aortaátmérőre vonatkozó Z-score megállapításakor tehát azt vizsgáljuk, hogy a fent bemutatott csoportra jellemző átlagos átmérőtől milyen mértékben tér el a vizsgált személy aortagyök átmérője a populáció standard deviációját választva egységnyiinek.

Ectopia lentis

Ectopia lentis kimutatása réslámpa használatával, a pupilla maximális dilatációját követően történhet. A szemlencse Marfan szindrómában leggyakrabban felfelé és temporális irányban diszlokálódik.

Nagy valószínűséggel Marfan szindrómát okozó fibrillin-1 mutáció:

- Mutáció, mely bizonyítottan szegregál egy vagy több Marfan szindrómás családban.
- De novo mutáció esetén az alábbi kategóriák valamelyike (de novo mutáció megállapításának feltétele a bizonyított apaság, s a szülők érintettségének hiánya):
 - Nonsense mutáció.
 - Inframe vagy out of frame deléció, inzerció.
 - Olyan mRNS vágási helyet (splice site) érintő mutáció, mely módosítja a vágási hely konszenzus szekvenciáját, vagy melyről az mRNS, illetve a cDNS szintjén bizonyítható, hogy megváltoztatja a mRNS vágást (splicingot).
 - Missense mutáció, mely cystein oldallánccok kiesését, vagy keletkezését okozza.
 - Missense mutáció, mely az EGF konszenzus szekvenciájának konzervált aminosav oldalláncait érinti. (Az EGF konszenzus szekvencia (D/N)X(D/N)(E/Q)X_m(D/N)X_n(Y/F), ahol m és n különböző számú aminosavat jelölnek, az aminosavak egybetűs rövidítésének feloldása a cikk végén található.)
- Egyéb missense mutáció esetén szükséges a szegregáció bizonyítása a családban, és/vagy a mutáció hiánya 400, azonos etnikumúakból származó, kontroll kromoszóma vizsgálata során.
- A fibrillin-1 lókuszt egy adott haplotípusához való kapcsoltság, ha a kapcsoltság, az adott családon belül, legalább hat meiosishoz megfelelően kimutatható.

Szisztémás érintettség – szisztémás pontszám

A szisztémás pontszám az alábbiakból tevődik össze:

- **Csukló ÉS hüvelykujj tünet együttes fennállása – 3 pont**

Csukló VAGY hüvelykujj tünet, vagyis ha csak az egyik van jelen – **1 pont**

A hüvelykujj tünet pozitív, ha a beteg vagy a vizsgáló orvos segítségével, vagy anélkül addukált (tenyér felé közelített) hüvelykujj distalis phalanxa (második perce) teljes egészében túlnyúlik a tenyér ulnaris (kisujj felőli) szélén. A csuklótünet akkor áll fenn, ha a hüvelykujj ujjbegye a kisujj körmét teljesen befedi az ellenoldali csukló körülfogásakor.

- **Pectus carinatum – 2 pont**

Pectus excavatum, vagy a mellkas aszimmetriája – **1 pont**

Az eredeti Gent nozológiában alkalmazott szubjektív kitéltelt a műtéti beavatkozás szükségességére vonatkozóan elhagyták az új kritériumrendszer kidolgozói, hangsúlyozva mindeközben a mellkas kontúrjának normális kereteken belüli egyéni variációi és a valódi rendellenességek közötti különbségtétel fontosságát.

- **A sarok valgusállása (hindfoot valgus) – 2 pont**

Egyszerű pes planus (lúdtalp) – **1 pont**

A sarok valgusállása, mely kombinálódhat az előláb abductiójával, s a lábfej köztes szakaszának süllyedésével, előről és hátulról történő megtekintés alapján különíthető el az enyhébb közönséges lúdtalptól.

- **Spontán pneumothorax – 2 pont**

- **Duralis ectasia – 2 pont**

A lumbosacralis duralis ectasia (a kemény agyhártya tágulata az ágyékcsigolyák és/vagy a keresztcsont magasságában, mely gyakran az utóbbi csontok erózióját okozza) szenitív, ám kevésbé specifikus jegyes a Marfan szindrómának, ezért nem kezelhető továbbra is az aorta érintettséggel vagy az ectopia lentisszel egyenrangú kritériumként. Ennek oka, hogy durazsák tágulatát egyaránt leírták Loeys-Dietz szindrómában, illetve vascularis típusú Ehlers-Danlos szindrómában. Diagnózisára sem általános érvényű határértékeket, sem preferált vizsgálómódszert (CT vagy MRI) nem határoztak meg, így kórisméje a helyi rutinnak megfelelően állítható fel.

- **Protrusio acetabuli – 2 pont**

A protrusio acetabuli (a csípőízület ízületi vápája, az acetabulum túl mély, súlyosabb esetben beboltosul a medence üregébe) diagnózisa egyaránt történhet hagyományos röntgen-felvétel, CT vagy MRI segítségével. AP röntgen-felvételen, ha az acetabulum legkevesebb 3 mm-rel túlnyúlik az ilio-ischiacalis (Khöler) vonalon, a diagnózis egyértelmű. CT és MRI vizsgálatok esetén a kismedencei bemenetnek az acetabulum szintjében megfigyelhető normális ovális alakjának elvesztése utal a protrusio acetabuli meglétére.

- **Csökkent felső szegment - alsó szegment arány (US/LS – upper segment/lower segment ratio) ÉS fokozott karfeszítávolság – testmagasság arány ÉS súlyos scoliosis hiánya – 1 pont**

Normál fehérbőrű populációban az US/LS érték nagyobb, mint 0,85; míg egészséges feketéknél ez az arány mindig 0,78 felett marad. Gyermeknél a következő értékek számítanak abnormálisnak: 5 éves kor alatt US/LS < 1,00; 7 éves korig US/LS < 0,95; míg 8-9 éveseknél US/LS < 0,90. A 10 év feletti gyermekekre már a felnőtteknél alkalmazott 0,85-ban meghatározott határérték érvényes. Felnőtteknél az 1,05-nél nagyobb karfeszítávolság-testmagasság arány képezi a fenti kritérium másik alappillért. A fenti arányok nem értelmezhetők súlyos scoliosis vagy kyphosis esetén.

Az alsó szegment a symphysis pubica tetejének (megközelítőleg a szeméremdomb magasságában) távolsága a földtől, míg a felső szegment a testmagasság és az alsó szegment különbségként számítható.

- **Scoliosis vagy thoracolumbalis kyphosis – 1 pont**

A scoliosis megállapítható, ha előrehajlaskor a jobb és a bal mellkasfél bordái között legalább 1,5 cm-es vertikális eltérés figyelhető meg, vagy ha az ún. Cobb-szög meghaladja a 20°-ot. A Cobb-szög anteroposterior röntgen-felvételen a strukturális görbület felső végcsigolyájának felső záró lemezére, illetve az alsó végcsigolya alsó záró lemezére állított merőlegesek kiegészítő szögeként adódik.

- **A könyök csökkent feszíthetősége – 1 pont**

A könyök feszíthetősége csökkent, ha az alkar és a felkar tengelye által bezárt szög teljes extensio (a kar nyújtása) mellett sem haladja meg a 170°-ot.

- A szindróma megnyilvánulásai az arcon – **1 pont**, amennyiben 3 teljesül az alábbi 5-ből:

- dolichocephalia – hosszúfejűség
- enophthalmus – a szemgolyó besüllyedése a szemüregbe
- lefelé lejtő fissura palpebralis (szemrés)
- malaris hypoplasia – a középarc fejletlensége
- retrognathia – hátrább álló állkapocs

- Striák a bőrön – **1 pont**

A striae atrophicae akkor vehető figyelembe, ha az nem hozható összefüggésbe jelentős testsúlyváltozással vagy terhességgel, s ha nem olyan szokatlan helyen jelentkezik, mint amilyen a hát közepe, a lumbalis tájék, a felkar, a hónalj vagy a comb.

- 3 dioptriát meghaladó myopia (rövidlátás) – **1 pont**

Marfan szindrómában a myopia igen gyakori, s általában igen korán jelentkezik, meglehetősen gyors progressziót mutat, továbbá vizsgálata a mindennapos szemészeti rutin részét képezi, ám specificitása igen alacsony. Ez utóbbinak megfelelően rendelték hozzá csupán 1 pontot.

- A mitralis billentyű prolapsusának bármely formája (a kéthegyű szívbillentyű bármilyen jellegű bedomborodása a bal pitvarba) – **1 pont**

A mitralis prolapsus echocardiographiás vizsgálat során a mitralis billentyű egyik vagy mindkét vitorlájának a mitralis annulus síkján keresztül történő szisztolés kiboltosulása alapján diagnosztizálható. Ez legjobban a parasternalis hossz tengelyi vagy az apikális hossz tengelyi háromüregű vagy kétüregű felvételeken figyelhető meg. Marfan szindrómában is az általánosan alkalmazott eljárásoknak megfelelően diagnosztizálható ez az eltérés, nincs szükség speciális szempontok figyelembe vételére.

Összesen **20 pont** szerezhető, s a szisztémás érintettség akkor mondható ki, ha a vizsgált egyén **szisztémás pontszáma legalább 7** (vagyis ≥ 7).

Amellett, hogy az új nozológia kidolgozása során felszámolták a major és minor kritériumok hierarchikus rendszerét, fontos eltérést jelent az eredeti Gent kritériumokhoz képest az is, hogy a legkevésbé specifikus vázrendszeri és bőrtüneteket (ízületi hypermobilitás; magasan ívelt, gótikus szájpád; visszatérő vagy vágásoknál jelentkező hernia) nem vették figyelembe a szisztémás pontrendszer kialakításánál sem. A truncus pulmonalis (tüdőverőér) dilatációját, mely ugyancsak alacsony fajlagosságot mutat, főként azért hagyták el az átdolgozott nozológiából, mert annak a Marfan szindróma diagnózisában betöltött szerepe, illetve a megállapításához szükséges határérték egyelőre nem ismertek, továbbá ez a rendellenesség csak ritkán vezet súlyosabb szövődményekhez. A látószervet érintő eltérések közül a szemgolyó megnövekedett axiális átmérőjét és az ellapult corneát szintén mellőzték a megújított kritériumrendszer kidolgozásakor, tekintve hogy azok specificitása nem ismert, s vizsgálatuk nem része a rutin szemészeti vizsgálatnak.

A fibrillin-1 bizonyítottan aorta érintettséget okozó mutációja

Akkor beszélhetünk a fibrillin-1 aorta érintettséget okozó mutációjáról, ha az adott mutáció a vizsgált egyén családján belül, vagy egy másik családban a fentiekben részletezett aorta érintettséggel társult.

A Marfan szindróma diagnózisa pozitív családi anamnézis esetén

A tünetek három további együttállása teszi indokolttá a Marfan szindróma kórisméjét, ha a családban már előfordult, a már részletesen ismertetett kritériumoknak megfelelően diagnosztizált, tünetegyüttes:

(5) *Ectopia lentis ÉS pozitív családi anamnézis.*

(6) *Szisztémás érintettség a szisztémás pontszám alapján ÉS pozitív családi anamnézis.*

(7) *Az aorta érintettsége (20 év felett Z-score \geq 2; 20 év alatt Z-score \geq 3) ÉS pozitív családi anamnézis.*

A Marfan szindróma differenciáldiagnózisa

A Marfan szindróma szerteágazó, sok szervrendszert érintő manifesztációi számos betegséggel mutatnak átfedést, így a tünetegyüttes elkülönítő kórisméje összetett feladatot jelent.

Alternatív diagnózis	Érintett gén(ek)	Specifikus jegyek
Loeys-Dietz szindróma (LDS)	TGFBR1 TGFBR2	Kéthegyű uvula, hasadt szájjpad, kanyargós artériák, aneurysmák a teljes artériás ágrendszeren, craniosynostosis, dongaláb, nyaki gerinc instabilitás, vékony bőr, könnyű sebzés
Sphrintzen-Goldberg szindróma (SGS)	FBN1 és egyebek	Craniosynostosis, mentális retardáció
Kongenitális kontraktúrális arachnodactylia (CCA)	FBN2	Gyűrött fülek, ízületi kontraktúrák
Weill-Marchesani szindróma (WMS)	FBN1 és ADAMTS10	Microspherophakia, brachydactylia, ízületi merevség
Ectopia lentis szindróma	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Aorta érintettség hiánya
Homocystinuria	CBS	Trombózis, mentális retardáció
Familiáris thoracalis aorta aneurysma és dissectio szindróma	TGFBR1 TGFBR2 ACTA2	Marfanoid alkat hiánya, livedo reticularis, flocculi iridis
Familiaris aorta aneurysma kéthegyű aortabillentyűvel (BAV)	NOTCH1 KCNJ2 egyebek	Aortabillentyű meszesedés, egyéb veleszületett szívbetegségek
Familiaris aorta aneurysma nyitott ductus arteriosusszal (PDA)	MYH11	
Kanyargós artéria szindróma (ATS)	SLC2A10	Az artériák generalizált kanyargossága, artériás sztenózis, arcot érintő eltérések
Ehlers-Danlos szindróma (EDS; vascularis, valvularis és kyphoscolioticus típus)	COL3A1 COL1A2 PLOD1	Közepes artériák aneurysmája, súlyos billentyű elégtelenség, áttetsző bőr, dystrophiás hegek, eltérések az arcon

1. táblázat – A Marfan szindróma elkülönítő kórisméje során felmerülő alternatív diagnózisok

A Marfan szindróma diagnózisának fent felsorolt 7 foratókönyve közül az **(1)-es** és a **(7)-es** pontban nem vesszük figyelembe a szisztémás jegyek meglétét vagy hiányát kivéve, ha azok valamely társszindrómára utalnak (1. táblázat), mint amilyen a Loeys-Dietz szindróma, a Sphrintzen-Goldberg szindróma vagy a vascularis típusú Ehlers-Danlos szindróma. A **(3)-as** és a **(6)-os** pontban a 7 feletti szisztémás pontszám a Marfan szindróma diagnózisát erősíti meg, ám ezekben az esetekben is igaz, hogy a fenti három tünetegyüttes valamely specifikus tünetének a jelenléte felveti az alternatív diagnózis lehetőségét. Az alábbi összefoglaló többek között a fent említett három tünetegyüttes (LDS, SGS, vEDS) elkülönítésében fontos támpontokat ismerteti. Ugyanezt a célt szolgálja a fenti táblázat is, melyben megtalálhatók azok a specifikus tünetek, melyek felkeltik egy másik betegség gyanúját.

Állapotok, melyek átfedést mutatnak Marfan szindróma szív- és érrendszeri tüneteivel

Az ún. **MASS fenotípus** (klasszikus értelemben a myopia, a mitralis billentyű prolapsusa, az aortagyök határérték alatti dilatációja, a bőr és a vázrendszeri tünetek közül legalább 2 vagy 3 jelenléte) abban az esetben állapítható meg, ha az aortagyök ármérőjére vonatkozó Z-score kisebb, mint 2 ($Z < 2$), legalább egy a vázrendszert érintő tünet jelen van, s a szisztémás pontszám legalább 5. Ectopia lentis jelenléte eleve kizárja a MASS fenotípus kóriszméjét. A MASS fenotípus esetenként járhat a fibrillin-1 mutációjával, s ilyen esetekben előfordulhat, hogy idővel a betegség súlyosbodása során kialakuló tünetek kellő alapot szolgáltatnak a Marfan szindróma korrekt diagnózisához is, ám az ilyen esetek aránya nem ismert.

Abban az esetben, ha a mitralis billentyű prolapsusa limitált szisztémás eltérésekkel társul (szisztémás pontszám kevesebb, mint 5), továbbá az aorta tágulatát jellemző Z-score érték 2 alatti ($Z < 2$), **mitralis prolapsus szindrómáról** beszélhetünk (mitral valve prolapse syndrome, MVPS). Az MVPS meglehetősen gyakori eltérés, melynek X kromoszómához kötött változata a populáció 1,5%-át érinti. Emellett számos egyéb, elsősorban autoszómális dominánsan öröklődő génlókusz is összefüggésbe hoztak ezzel az állapottal, mely gyakran társul pectus excavatummal, gerincferdüléssel, enyhe arachnodactyliával (pókujúsággal). Az aortagyök tágulata, s ectopia lentis jelenléte kizárja a MVPS megállapítását.

A **Loeys-Dietz szindróma** (LDS) a közelmúltban leírt, autoszómális domináns öröklődésű tünetegyüttes, melyet a hypertelorismus (a szemeknek egymástól a szokásosnál távolabbi elhelyezkedése), uvula bifida (kétcsúcsú nyelvcsap), illetve hasadt szájpad és az artériák kanyargós lefutásának triászja jellemez. A kanyargós ütőerekhez gyakran társul a felszálló aorta aneurysmája, dissectiója. A transzformáló növekedési faktor béta receptorának 1-es vagy 2-es alegységében (TGFB1 vagy TGFB2) kialakult mutációk által okozott betegség, melynek manifesztáció gyakran mutatnak átfedéseket a Gent nozológiában foglalt kritériumokkal, a fentiek mellett sokszor az alábbi tünetek alapján különíthető el a Marfan szindrómától:

- craniosynostosis: a koponyavarratok korai elcsontosodása
- Chiari-malformatio: a kisagyi tonsilláknak a koponya öreglyukán át történő lefelé irányuló veleszületett elmozdulása, mely hydrocephalus (vízfejtés) kialakulásához vezethet
- veleszületett dongaláb deformitás (clubfoot)
- congenitális szívbetegség
- nyaki gerinc instabilitás
- sebekre való hajlam

- dystrophiás hegesedés
- áttetsző bőr
- fokozott rizikó aneurysmákra és dissectióra a teljes arteriás rendszerben.

Az LDS-ben szenvedő betegek tipikusan nem magasabbak az átlagnál, és nem rendelkeznek aránytalanul hosszú végtagokkal, ám arachnodactylia előfordulását már megfigyelték. Néhány esetben a jellegzetes craniofaciális rendellenességek hiányozhatnak, az érrendszeri eltérések azonban általában sokkal súlyosabbak, mint Marfan szindrómában vagy az Ehlers-Danlos szindróma vascularis típusa esetén. LDS-ban az aortadissectio fiatalabb korban, illetve kisebb aorta átmérő mellett jelentkezik, és a terhességhez köthető szövődmények incidenciája kifejezetten magas. Az LDS esetében is jellemző a változó expresszivitás, vagyis a különböző tünetek eltérő megjelenése, akár egy családon belül is. A jelentős átfedések a Marfan szindróma és a LDS között gyanús esetekben indokoltá teszik a genetikai vizsgálatok elvégzését, melynek nemcsak a pontos diagnózis felállításában van kiemelt szerepe, hanem alapvetően befolyásolja a kezelési stratégiát is. Azon betegek esetében, akik a TGFBR1 vagy a TGFBR2 gén mutációjával rendelkeznek, miközben fenotípusos jegyeik inkább a Marfan szindrómában megfigyeltékkel egyeznek, érdemes az LDS2 nomenklátúra alkalmazása, kiemelve ezzel az állapothoz tartozó súlyosabb érrendszeri kockázatot.

Szintén elkülönítendő a Marfan szindrómától a **kéthegyű aorta billentyű** meglétével járó tünetegyüttes (bicuspid aortic valve, BAV), mely amellett, hogy a leggyakoribb veleszületett szívét érintő rendellenesség (prevalenciája elérheti az 1%-ot), nemritkán társul a felszálló aorta jellemzően igen erőteljes tágulatával. Az elkülönítés alapjául a Marfan szindrómához köthető, egyéb szervrendszert érintő eltérések hiánya (alacsony szisztémás pontszám) szolgálhat. Fontos kiemelni azonban, hogy a BAV nem egységes betegségecsoport, melynek hátterében több gén mutációja állhat. Ezek közül egyelőre csak a NOTCH1 (juxtacrin – a sejtek érintkezését feltételező – jelátviteli formáért felelős receptorfehérjét kódoló génszakasz, mely fontos szerepet játszik az artériákat alkotó sejtek differenciálódásában a korai embrionális életben [3]), s a KCNJ2 (egy káliumion csatorna, melynek funkcionyeréses mutációja – gain of function – felelős lehet a súlyos szívritmuszavarokat okozó rövid QT szindrómáért is [4]) ismert, melyek a BAV eseteknek csak egy meglehetősen szűk, masszív billentyűmeszesedéssel és egyéb veleszületett szívbetegségekkel jellemezhető, részéért felelősek. Feltételezik azonban, hogy az 5-ös, a 13-as és a 18-as kromoszómák hosszúkarján (5q, 13q, 18q) található egyes lókuszek szintén oki szerepet játszhatnak egyes BAV esetek kialakulásában. Az említett gének ellenben egyéb eltérésekért is felelősek lehetnek. Ezen tünetek közé sorolhatóak a Marfan szindrómában jellemző gerincferdülés (scoliosis), vagy a pectus excavatum is. Ezek a manifesztációk, a kéthegyű aortabillentyűvel együtt, olyan jegyek, amelyek penetranciája általában változékony, vagyis egy családon belül a hordozóknak csak egy részénél jelennek meg.

A változatos életkorban megjelenő, több kötőszöveti megbetegedésekben megfigyelhető tünettől járó **familiáris thoracalis aorta aneurysma és dissectio szindróma** (familial thoracic aortic aneurysm and dissection syndrome, FTAAD) kialakulásáért jelenleg 5 gén mutációját és két lókuszt eltéréseit teszik felelőssé. Ezek közé tartozik a fibrillin-1 (FBN1), a TGFBR1 és TGFBR2 mellett a simaizomsejtek kontraktilis (összehúzódnakért felelős) elemeit kódoló MYH11 (egyik olyan gén, melynek terméke a miozin nevű motor fehérje nehéz lánc), illetve az ACTA2 (azon aktint kódoló gének egyike, melynek mentén a miozin elmozdulása létrejön a simaizomsejtek összehúzódnakakor). A MYH11 emellett felelős lehet a nyitott ductus arteriosusért is (patent ductus arteriosus, PDA). Az ACTA2 mutációi, melyek

az FTAAD esetek 16%-ban kimutathatók, hasonlóan okozhatnak nyitott ductus arteriosust, ám ezen kívül felelősek lehetnek egyéb eltérésekért is, beleértve a szivárványhártya foltjait (flocculi iridis), a livedo reticularist (márványos, foltos bőrrajzolat), az agyi értágulatokat (cerebralis aneurysmák) és a kéthegegyű aortabillentyűt (BAV). A hordozók továbbá hajlamosak az agyi keringés korai zavaraira (ischaemiás stroke, Moyamoya betegség, agyi aneurysmák), illetve a fiatal korban fellépő koszorúér betegségekre.

Jelentős átfedéseket mutat az **Ehlers-Danlos szindróma** (EDS) több formája is a Marfan szindrómával, melyek közül a *vascularis* EDS (vEDS, érrendszeri EDS) esetében a legszembeötlőbb a hasonlóság. A korábban IV-es típusú EDS néven ismert tünetegyüttes a III. típusú kollagén (COL3A1) mutációja miatt alakul ki, s az erek illetve egyéb szövetek törékenységet, szakadékonyságot okozza. Így eredményez áttetsző bőrt, könnyű sebezhetőséget, dystrophiás hegesedést, illetve a vékonybelek, valamint a méh megrepedésére való hajlamot. Szemben a Marfan szindróvával csak ritkán jár az aorta eltéréseivel (s ezen eseteknek is csak egy kis része érinti a főütőér felszálló szakaszát), inkább a hasi és mellkasi kis és közepes artériák dilatációját, dissectióját okozza.

Az EDS három további altípusa szintén eredményezhet érrendszeri eltéréket. A *kyphoscolioticus* (régebben VI.) típusú EDS autoszómális recesszív öröklődésű, a lizil-hidroxiláz enzim (PLOD1) mutációja miatt jön létre, és a gerincferdülés, az ízületi lazaság s a csökkent izomtónus mellett szintén összefüggésbe hozható az aorta tágulatával, disszekciójával, továbbá a kis erek megrepedésével. A I. típusú prokollagén alfa-2 láncának mutációja (COL1A2) okozza a *szívbillentyű típusú* Ehlers-Danlos szindrómát, mely természetesen mutatja az EDS klasszikus tüneteit is (atrophiás hegek, hyperelasztikus bőr és hypermobilis ízületek). Nemrégiben leírták az I. kollagén pro-alfa-1 láncának (COL1A1) arginin – cisztein szubsztitúcióját, mely kezdetben csak a klasszikus EDS tüneteit váltotta ki a vizsgált egyéneknél, ám később a *vascularis* forma jegyei is kialakultak, ami többek között az artériák rupturájának megnövekedett incidenciáját okozta.

Hasonlóan a Marfan szindrómához, az autoszómális recesszív öröklődésű **kanyargós artéria szindróma** (arterial tortuosity syndrome, ATS) szintén hozzájárulhat aortatágulat kialakulásához. Az ATS esetében azonban ezt a kanyargósság miatt gyakran stenosisok is kísérik, s ezek az elváltozások a közepes méretű artériákban is megfigyelhetők. Gyakori a vázrendszeri és a bőrtünetek jelenléte is. A háttérben a GluT10 nevű glukóz transzportert kódoló SLC2A10 gén mutációja áll. Az ATS az esetek többségében már csecsemőkorban halálos kimenetelű, ám a betegek egy kisebb csoportja megéri a felnőtt kort, s elég jól tolerálja a betegséget.

Ectopia lentisszel járó egyéb állapotok

Igen nagy nehézséget okozhat a főütőér érintettségét még nem mutató Marfan szindróma (például fiatal korban) és az **ectopia lentis szindróma** (ELS) elkülönítése, ha a családi anamnézisben nem szerepel egyik eltérés sem. Ilyen esetekben a különbségtétel csak genetikai alapon történhet. Ennek oka, hogy az ELS diagnózisa definíció szerint (kizárólag 20 év feletti egyéneknél) akkor állítható fel, ha ectopia lentis mellett nincs jelen a fent részletesen bemutatott aorta érintettség, s nincs fibrillin-1 mutáció, illetve ha mégis van eltérés a FBN1 lókuszbán, akkor az semmilyen formában sem hozható összefüggésbe az aorta érintettségével. A szisztémás pontszám egyaránt lehet 7 alatt vagy 7 felett, ez nem befolyásolja a kórismét. Az ELS-t a fibrillin-1, az LTBP2 (latent TGF- β binding protein), s az ADAMTSL4 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif like protein 4) mutációi okozhatják. Az

utóbbi kettő autoszómális recesszív öröklődésmenettel jellemezhető, míg az FBN-1 mutációk a Marfan szindrómához hasonlóan autoszómális dominánsak.

Így LTBP2 vagy ADAMTSL4 mutáció megléte esetén biztos kimondható az ELS diagnózisa, ám FBN-1 eltérések szükségessé teszik a rendszeres kardiológiai ellenőrzést, függetlenül attól, hogy az adott mutáció korábban társult-e aorta aneurysmával, dissectióval vagy sem. Ugyanígy, pozitív családi anamnézisű ectopia lentis szindrómás személyek esetében is javasolt a rendszeres kardiológiai ellenőrzés, annak ellenére is, hogy az ő esetükben értelemszerűen a családban még nem fordulhatott elő aorta érintettség (ellenkező esetben ugyanis nem beszélhetnénk ELS-ről, mert Marfan szindróma lenne a diagnózis). Ezen kívül az ELS kórisméje csak 20 év felett lehetséges, ezzel is hangsúlyozva annak lehetőségét, hogy egy korábban kardiovaszkuláris szempontból ártalmatlannak gondolt fibrillin-1 mutáció is okozhat idővel, akár életet veszélyeztető aorta érintettséget.

Az ectopia lentis részjelensége a szív és érrendszeri elváltozásokat nem okozó **ectopia lentis et pupillae** nevű tünetegyüttesnek is, melyben az embrionális fejlődés során kialakuló iridopupillaris membrán maradványai perzisztálnak a szemben.

A szem érintettsége a **Weill-Marchesani szindrómában** (WMS) is megfigyelhető, ám itt az ectopia lentist microspherophakia (kicsi, kerek, megvastagodott, kristályos állományban gazdag szemlencse), keskeny elülső szemcsarnok, alacsony termet, rövid ujjak (brachydactylia) és ízületi merevség kíséri. Az autoszómális domináns esetek okozója a fibrillin-1 mutációja, míg a recesszív öröklődés esetén az ADAMTS10 áll a háttérben.

A Marfan szindrómától könnyen elkülöníthető **homocystinuria** a szemlencse lefele irányuló kitérést okozza a függesztő készülék működésének teljes elégtelensége miatt. A differenciáldiagnosztika alapját ebben az esetben a mentális retardáció, az emelkedett trombozisz hajlam, s a vizelet aminosav-tartalmának eltérései képezik.

Stickler szindrómában ugyan nem jellemző az ectopia lentis, ám a marfanoid testalkat, s egyéb szemeltérések, mint az üvegtest degenerációja, a retinaleválás, a myopia (rövidlátás), a nyílt szögű glaucoma, s a ritkábban előforduló korai megjelenésű szürke hályog, megnehezítheti az elkülönítést. A hasadt szájpad, a sükettség továbbá a csontok epiphysisének eltérései támpontot jelenthetnek a kórisme felállításakor.

Állapotok, melyek átfedést mutatnak Marfan szindróma szisztémás tüneteivel

Shprintzen-Goldberg szindrómában (SGS) a domináló craniosynostosis (a koponyai varratainak korai csontosodása) megléte gyakran társul olyan eltérésekkel, melyek a Marfan szindrómára is utalhatnak (mellkasi deformitás, gerincferdülés, pókujjúság). Jellemző a craniofaciális dysmorphismus, vagyis a fej és a nyak alaki eltérései: exophthalmus (a szem kidülledése), hypertelorismus (a szemeknek egymástól a szokásosnál távolabbi elhelyezkedése), lefele lejtő szemrések, a maxillát és a mandibulát érintő hypoplasia (az arcközép, s az állkapocs fejletlensége), a magasan ívelt szájpad, s a mélyen ülő fülek, valamint a fejlődési visszamaradottság. Eddig mindösszesen két SGS-ban szenvedő betegnél írták el a fibrillin-1 mutációját. Hasadt nyelvcsap (uvula bifida) inkább a LDS meglétét erősíti meg. Támogatja az LDS-tól vagy a Marfan szindrómától való elkülönítést a kognitív visszamaradottság és a ritka érrendszeri érintettség.

A **kongenitális kontraktúrális arachnodactylia (CCA)** autoszómális domináns öröklődésű kötőszöveti betegség, mely a másik fibrillin gén (FBN2) mutációjának az eredményeként alakul ki. A marfanoid testalkat és az arachnodactylia mellett a „gyűrött” fül, s a nagy ízületek, mint a térdek, a bokák, kontraktúrája (megrövidülése, elmeredése) jellemző. A proximális interphalangealis ízületek mind a kéz, mind a láb ujjai esetén flexiós kontraktúrát mutatnak (camptodactylia). Az érintettek felében gerincferdülés is jelen van (kyphosis vagy scoliosis). Leírták már a sinus Valsalva szintjén az aorta dilációját, ám rupturáról, disszekcióról még nem számoltak be.

Jelmagyarázat:

Aminosavak egybetűs rövidítései:

N – aszparagin, E – glutamát, Q – glutamin, Y – tirozin, F – fenilalanin.

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, 62:417-426, 1996)
- 2. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome**
Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM
Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, Gent, Belgium
(American Journal of Medical Genetics, 2010 Jul;47(7):476-85.)
- 3. Specification of arterial, venous, and lymphatic endothelial cells during embryonic development**
Tsutomu Kume et al.
Feinberg Cardiovascular Research Institute, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago
(Histology and Histopathology, 2010 May;25(5):637-46.)
- 4. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations.**
Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Schimpf R.
First Department of Medicine-Cardiology, University Hospital Mannheim, Faculty of Clinical Medicine of the University of Heidelberg, 68167 Mannheim, Germany
(Journal of electrocardiology, 2005 Oct;38(4 Suppl):75-80.)

Összeállította: Ágg Bence Károly
Simmelweis Egyetem ÁOK, IV. évfolyam
2010. szeptember 26.