

Lidia Woźniak-Mielczarek

Ocena układu krążenia u pacjentów z zespołem Marfana

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Robert Sabiniewicz

Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2017

Panu dr. hab. n. med. Robertowi Sabiniewiczowi

pragnę złożyć serdeczne podziękowania

za pomoc, wsparcie i życzliwość

podczas realizacji tematu niniejszej rozprawy

Spis treści

I. WYKAZ CZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW I TERMINÓW.....	8
II. WSTĘP.....	9
2.1. Definicja.....	9
2.2. Historia.....	9
2.3. Epidemiologia.....	9
2.4. Podłoże molekularne.....	10
2.5. Obraz kliniczny.....	10
2.5.1. Budowa ciała i układ szkieletowy.....	10
2.5.2. Narząd wzroku.....	17
2.5.3. Układ sercowo-naczyniowy.....	19
2.5.3.1. Poszerzenie aorty.....	19
2.5.3.2. Inne nieprawidłowości układu sercowo – naczyniowego.....	20
2.5.4. Układ oddechowy.....	21
2.5.5. Powłoki skórne.....	22
2.5.6. Centralny układ nerwowy.....	23
2.5.7. Zaburzenia psychiczne i neuropsychologiczne, zdolności poznawcze i aspekt psychosocjalny.....	24
2.6. Rozpoznanie.....	25
2.7. Diagnostyka różnicowa.....	27
2.7.1. Jednostki chorobowe związane z poszerzeniem aorty.....	27
2.7.2. Jednostki chorobowe związane z podwichnięciem soczewki.....	29
2.7.3. Jednostki chorobowe z cechami zespołu Marfana w układzie szkieletowym.....	30
2.8. Postępowanie z pacjentem z zespołem Marfana.....	30
2.8.1. Diagnostyka nieprawidłowości układu sercowo – naczyniowego.....	31

2.8.2. Leczenie zachowawcze.....	32
2.8.3. Leczenie zabiegowe.....	33
2.8.4. Wysiłek fizyczny i sport.....	34
2.8.5. Cięża i poród.....	35
2.9. Rokowanie.....	37
III. CELE BADANIA.....	38
IV. MATERIAŁ I METODY.....	38
4.1. Badana populacja pacjentów.....	38
4.2. Przeprowadzane badania.....	40
4.2.1. Spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne.....	40
4.2.2. Monitorowanie EKG metodą Holtera.....	41
4.2.3. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne.....	41
4.2.3.1. Szczegółowy opis metody pomiarów średnicy aorty i analizy uzyskanych wyników.....	42
4.2.3.2. Szczegółowy opis metody pomiaru średnicy pnia płucnego.....	47
4.2.3.3. Ocena zastawki dwudzielnej i aortalnej.....	49
4.3. Rozpoznanie zespołu Marfana.....	49
4.4. Analiza statystyczna.....	51
V. WYNIKI.....	52
5.1. Rozpoznanie zespołu Marfana.....	52
5.2. Charakterystyka kliniczna pacjentów.....	53
5.2.1. Ogólna charakterystyka badanych grup pacjentów.....	53
5.2.2. Szczegółowa charakterystyka pacjentów w zakresie nieprawidłowości spoza układu krążenia.....	55
5.3. Analiza poszerzenia opuszki aorty.....	61

5.3.1. Ocena szerokości opuszki aorty w badanych grupach pacjentów.....	61
5.3.2. Ocena częstości występowania poszerzenia opuszki aorty w grupie pacjentów z zespołem Marfana.....	62
5.3.3. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi.....	63
5.3.4. Analiza stopnia poszerzenia opuszki aorty u pacjentów z zespołem Marfana.....	64
5.3.5. Ocena korelacji stopnia poszerzenia opuszki aorty do wieku pacjenta.....	66
5.3.6. Ocena korelacji stopnia poszerzenia opuszki aorty do płci pacjenta.....	69
5.3.7. Porównanie różnych kalkulatorów liczby <i>z-score</i> dla średnicy opuszki aorty.....	70
5.4. Ocena poszerzenia pozostałych odcinków aorty.....	73
5.4.1. Analiza poszerzenia pozostałych odcinków aorty wstępującej.....	73
5.4.1.1. Pierścień zastawki aortalnej.....	73
5.4.1.2. Połączenie zatokowo – cylindryczne.....	73
5.4.1.3. Część dystalna aorty wstępującej.....	74
5.4.2. Analiza poszerzenia łuku aorty.....	75
5.4.3. Analiza poszerzenia aorty zstępującej.....	75
5.5. Analiza pacjentów, którzy przebyli rozwarstwienie aorty.....	75
5.6. Ocena poszerzenia pnia płucnego.....	78
5.7. Analiza budowy i funkcji zastawki aortalnej.....	79
5.7.1. Dwupłatkowa zastawka aortalna.....	79
5.7.2. Analiza częstości występowania i stopnia ciężkości niedomykalności zastawki aortalnej.....	80
5.7.3. Korelacja między niedomykalnością zastawki aortalnej a poszerzeniem opuszki aorty.....	81
5.8. Analiza budowy i funkcji zastawki dwudzielnej.....	83

5.8.1. Analiza częstości występowania i stopnia ciężkości niedomykalności zastawki dwudzielnej.....	83
5.8.2. Analiza częstości występowania wypadania płatków zastawki dwudzielnej.....	86
5.9. Analiza pacjentów po przebytej operacji kardiochirurgicznej.....	87
5.10. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia farmakologicznego i operacyjnego.....	89
5.10.1. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia farmakologicznego.....	89
5.10.2. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia operacyjnego w trakcie prowadzonego badania.....	89
5.11. Porównanie przebiegu kardiologicznego pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu (<i>de novo</i>).....	91
5.12. Analiza zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w populacji pacjentów z zespołem Marfana.....	92
VI. DYSKUSJA.....	94
6.1. Wprowadzenie.....	94
6.2. Rozpoznanie zespołu Marfana.....	94
6.3. Ogólna charakterystyka badanych grup pacjentów.....	97
6.4. Analiza nieprawidłowości charakterystycznych dla zespołu Marfana spoza układu krążenia.....	98
6.5. Wstęp do oceny układu krążenia.....	100
6.6. Poszerzenie opuszki aorty.....	101
6.6.1. Częstość występowania poszerzenia opuszki aorty w grupie pacjentów z zespołem Marfana.....	101
6.6.2. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi.....	103
6.6.3. Analiza stopnia poszerzenia opuszki aorty u pacjentów z zespołem Marfana.....	104
6.6.4. Korelacja stopnia poszerzenia opuszki aorty do wieku pacjenta.....	105
6.6.5. Korelacja stopnia poszerzenia opuszki aorty do płci pacjenta.....	105

6.6.6. Porównanie różnych kalkulatorów liczby <i>z-score</i> dla średnicy opuszki aorty.....	107
6.7. Analiza poszerzenia pozostałych odcinków aorty.....	108
6.7.1. Analiza poszerzenia pozostałych odcinków aorty wstępującej.....	108
6.7.2. Analiza poszerzenia łuku aorty.....	109
6.7.3. Analiza poszerzenia aorty zstępującej.....	110
6.8. Analiza rozwarstwień aorty.....	111
6.9. Poszerzenie pnia płucnego.....	112
6.10. Analiza budowy i funkcji zastawki aortalnej.....	114
6.10.1. Analiza niedomykalności zastawki aortalnej.....	114
6.10.2. Korelacja między niedomykalnością zastawki aortalnej a poszerzeniem opuszki aorty.....	115
6.10.3. Dwupłatkowa zastawka aortalna.....	116
6.11. Analiza budowy i funkcji zastawki dwudzielnej.....	117
6.12. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia farmakologicznego.....	119
6.13. Analiza pacjentów po przebytej operacji kardiochirurgicznej oraz zakwalifikowanych do leczenia kardiochirurgicznego.....	120
6.14. Porównanie przebiegu kardiologicznego pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu (<i>de novo</i>).....	122
6.15. Analiza zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w populacji pacjentów z zespołem Marfana.....	123
VII. WNIOSKI.....	125
VIII. STRESZCZENIE.....	126
IX. SUMMARY.....	128
X. PIŚMIENNICTWO.....	130

I. WYKAZ CZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW I TERMINÓW

AS/HR - stosunek zasięgu ramion do wzrostu (*arm span to high ratio*)

BMI – wskaźnik masy ciała (*body mass index*)

BSA – powierzchnia ciała (*body surface area*)

CT – tomografia komputerowa (*computed tomography*)

D – dioptria/dioptrie

EKG – spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne

ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*)

FTAAD - rodzinne tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej (*familial thoracic aortic aneurysms and dissections*)

IQR - rozstęp ćwiartkowy (*interquartile range*)

MRI – rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging*)

MVP – prolaps płatk/ów zastawki mitralnej (*mitral valve prolaps*)

pc – percentyl, percentyle

SD - odchylenie standardowe (*standard deviation*)

STJ – połączenie zatokowo-cylindryczne (*sinotubular junction*)

TTE - przezklatkowe badanie echokardiograficzne (*transthoracic echocardiography*)

TGF β – transformujący czynnik wzrostu beta (*transforming growth factor β*)

US/LS - stosunek górnej do dolnej części ciała (*upper segment to lower segment ratio*)

II. WSTĘP

2.1. DEFINICJA

Zespół Marfana jest uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie dominującą, chorobą tkanki łącznej, która przebiega z zajęciem wielu narządów i układów. Klasyczna triada objawów obejmuje nieprawidłowości w układzie szkieletowym, układzie sercowo – naczyniowym i narządzie wzroku. Rzadziej występują zmiany w zakresie układu oddechowego, układu nerwowego, powłok skórnych, mięśni i tkanki tłuszczowej. Zespół Marfana charakteryzuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym, także wtedy, gdy występuje u osób spokrewnionych. Objawy zespołu mogą być obecne już w okresie noworodkowym, jednak u większości pacjentów ujawniają się w późniejszym dzieciństwie lub wczesnej dorosłości. Najpoważniejsze nieprawidłowości dotyczą układu sercowo – naczyniowego i to one odpowiadają za skrócenie długości życia pacjentów.

2.2. HISTORIA

Po raz pierwszy opisu zespołu Marfana dokonał amerykański okulista E. Williams w 1876 r. [1]. Eponim „zespół Marfana” wywodzi się jednak od nazwiska francuskiego pediatry Antoine Bernarda-Jeana Marfana, który w 1896 r. opisał typowy dla tego schorzenia zespół nieprawidłowości układu szkieletowego u 5-letniej pacjentki Gabrielle P. [2]. Zanim jednak chorobę zaczęto nazywać mianem zespołu Marfana, używano określenia arachnodaktylia (pająkowatość palców), które wprowadził w 1902 r. Francuz C. Achard – opisując jedną z najczęstszych manifestacji choroby - nieproporcjonalnie długie i szczupłe palce rąk i stóp [3]. Pierwsze doniesienia o rozwarstwieniu aorty u pacjentów z zespołem Marfana pojawiły się w 1943 r. [4,5]. Natomiast autosomalny dominujący sposób dziedziczenia zespołu stwierdzono już w 1931 r. [6].

2.3. EPIDEMIOLOGIA

Zespół Marfana jest schorzeniem dość częstym. Szacuje się, że występuje u 4–10 na 100 000 osób, chociaż niektóre źródła podają nawet 17–20 przypadków zespołu na 100 000 [7,8,9,10,11]. Rozpowszechnienie zespołu Marfana jest podobne na całym świecie i dotychczas nie zaobserwowano predylekcji do grup etnicznych, czy płci [7,9,12]. Wysoka, smukła sylwetka i długie kończyny, które charakteryzują pacjentów z zespołem Marfana, wpływają jednak na nieco częstsze rozpoznawanie zespołu wśród sportowców. Kinoshita i wsp. w echokardiograficznym badaniu przesiewowym prawie 2000 sportowców stwierdzili poszerzenie aorty wstępującej u 4 z grupy 415 uprawiających koszykówkę lub siatkówkę, z czego u 2 (0,5%) rozpoznano zespół Marfana [13]. W metaanalizie Iskandar i wsp. z 2013 r. częstość zespołu Marfana wśród sportowców oszacowano na 0,1-2% [14].

2.4. PODŁOŻE MOLEKULARNE

U większości pacjentów u podłoża zespołu Marfana leży mutacja genu *FBNI*, zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 15 (15q21.1) [15]. Gen *FBNI* koduje fibrylinę-1, glikoproteinę macierzy zewnątrzkomórkowej, która jest główną składową mikrofibryli budujących wraz z elastyną włókna sprężyste tkanki łącznej. Ponadto fibrylina-1 decyduje o wiązaniu transformującego czynnika wzrostu beta (*TGF-β*). W prawidłowym stanie *TGF-β* jest przechwytywane przez fibrylinę do tkanki łącznej, w zespole Marfana białko *TGF-β* nie jest wiązane przez fibrylinę i pozostaje jako wolna cząstka we krwi. Zaburzenie regulacji kaskady sygnałowej *TGF-β* prowadzi do dodatkowych nieprawidłowych zachowań komórek tkanki łącznej. Trzecim mechanizmem odgrywającym istotną rolę w patogenezie zespołu Marfana jest podwyższona aktywność metaloproteinaz, czyli enzymów proteolitycznych potrafiących rozkładać składniki macierzy pozakomórkowej [15,16].

Zespół Marfana dziedziczony jest autosomalnie dominująco z pełną penetracją i zmienną ekspresją. Ryzyko odziedziczenia w przypadku jednego chorego rodzica wynosi 50%. U około 25-30% pacjentów występuje spontaniczna mutacja genu (*de novo*) [12]. W genie *FBNI* zidentyfikowano dotychczas około 1800 różnych mutacji, które zakłócają syntezę fibryliny-1 lub prowadzą do powstania jej nieprawidłowej postaci, w większości są one unikalne dla poszczególnych rodzin [17]. Mutacje w genie *FBNI* udaje się zidentyfikować u około 66-95% pacjentów z pewnym klinicznym rozpoznaniem zespołu Marfana [18,19,20,21]. U kilku procent pacjentów wykrywa się mutacje w obrębie innych genów: *TGFBRI* i *TGFB2*, kodujących receptory dla *TGF-β* [17,19]. Dlatego też na podstawie ujemnego badania molekularnego nie można wykluczyć zespołu Marfana. Mutacje fibryliny-1 stwierdzono także w innych zespołach genetycznych, z którymi należy różnicować zespół Marfana m.in. w zespole podwichniętej soczewki, z. Shprintzena-Goldberga, z. Weilla-Marchesaniego, z. Bealsa, z. Ehlersa-Danlosa i z. Loeysa-Dietza [12].

2.5. OBRAZ KLINICZNY

2.5.1. BUDOWA CIAŁA I UKŁAD SZKIELETOWY

Nieprawidłowości układu szkieletowego stanowią jedną z głównych manifestacji zespołu Marfana. Część z nich może być obecna już w dzieciństwie, jednak mają one charakter dynamiczny i zwykle pojawiają się i istotnie nasilają wraz z wiekiem. Ze względu na łatwą dostępność w badaniu fizykalnym u większości pacjentów to one są przyczynkiem do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku zespołu Marfana.

U pacjentów z zespołem Marfana dochodzi do nadmiernego liniowego wzrostu kości długich, co odpowiada za typową sylwetkę i liczne nieprawidłowości w układzie szkieletowym. Chorych

z zespołem Marfana cechuje nadmierny wzrost. Szacuje się, że średni ostateczny wzrost wynosi 191,3±9 cm dla mężczyzn i 175,4±8,2 cm dla kobiet [22,23]. Zbadano, że nadmierny wzrost pacjentów rozpoczyna się już w okresie płodowym - średnia urodzeniowa długość ciała noworodków obciążonych zespołem Marfana odpowiada 90. percentylowi urodzeniowej długości ciała noworodków populacji ogólnej. Wysokie tempo wzrostu utrzymuje się przez cały okres rozwoju dziecka - krzywa średniego wzrostu dzieci z zespołem Marfana lokalizuje się w obszarze 95. percentyla dla populacji ogólnej [23]. Co więcej, udowodniono, że przyspieszone jest nie tylko wzrastanie, ale cały proces dojrzewania - skok pokwitaniowy u dzieci z zespołem Marfana występuje 2,4 roku wcześniej - u chłopców oraz 2,2 roku wcześniej u dziewcząt w porównaniu do populacji dzieci zdrowych [23]. Podobnie wcześniej występuje pierwsza miesiączka oraz szybciej zostaje osiągnięta dojrzałość kostna (oceniano testem Rissera) [23]. Pomimo istotnie wyższych wartości średniego wzrostu w tej grupie pacjentów, należy zwrócić uwagę, że nie wszyscy chorzy z zespołem Marfana są wysocy w porównaniu do populacji ogólnej, są jednak wyżsi niż zdrowi członkowie ich rodziny.

Oprócz wysokiego wzrostu, większość pacjentów z zespołem Marfana charakteryzuje się smukłą sylwetką, a wielu z nich ma znaczne niedobory masy ciała (**Rycina 1**). W pracy Erkuli i wsp. średni wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index) był poniżej krzywej 50. percentyla dla BMI populacji ogólnej [23]. Zmniejszona ilość tkanki tłuszczowej, mimo spożywania prawidłowej liczby kalorii jest najprawdopodobniej związana z nieprawidłową regulacją kaskady sygnałowej *TGF-β*, jednak nie ma badań zajmujących się ściśle tym zagadnieniem.

W kilku pracach udowodniono natomiast istotnie obniżoną masę i siłę mięśniową zarówno u dzieci, jak i u dorosłych z zespołem Marfana [24,25,26,27]. Męczliwość mięśni jest jedną z najczęściej zgłaszanych dolegliwości w tej grupie pacjentów. Mimo że miopatia nie jest klasyczną składową zespołu Marfana, problem niedorozwoju mięśni poruszono już w pierwszym opisie tej jednostki chorobowej z 1896 r. [2]. W przeprowadzonych w kolejnych latach analizach histologicznych preparatów mięśniowych wykazano zmniejszoną liczbę i wielkość miofibrili w tej grupie pacjentów [26,28]. W najnowszych badaniach dowiedziono, że w regulację rozwoju mięśni zaangażowana jest kaskada sygnałowa *TGF-β*, a jej chroniczna aktywacja powoduje atrofię i zaburzenia regeneracji tkanki mięśniowej [28,29]. Ponadto udokumentowano w tej grupie chorych istotnie mniejszą gęstość mineralną kości w porównaniu do populacji osób zdrowych, co wiąże się ze zwiększoną częstością występowania osteoporozy i większą podatnością na złamania. Początkowo badania w tym kierunku przeprowadzano wśród pacjentów dorosłych, co pozostawiało wątpliwość, czy mniejsza gęstość mineralna kości nie jest związana z ograniczoną aktywnością fizyczną pacjentów [30,31,32]. Najnowsze prace Haine i wsp. oraz Trifiro i wsp. potwierdziły, że już u dzieci gęstość mineralna kości jest istotnie mniejsza niż w zdrowej grupie kontrolnej oraz że wraz z wiekiem ulega ona pogorszeniu [24,33]. Etiologia zmniejszonej gęstości kości pozostaje

niewyjaśniona, aktualnie najwięcej dowodów przemawia za nadmierną aktywacją szlaku sygnałowego *TGF- β* [24,33].



Rycina 1. Wysoka i nadmiernie szczupła sylwetka pacjentów z zespołem Marfana (materiał własny)

Nadmierny liniowy wzrost kości długich oprócz wysokiego wzrostu powoduje nieproporcjonalną budowę ciała. U pacjentów z zespołem Marfana kończyny górne i dolne są zbyt długie w porównaniu do tułowia, co określa się mianem dolichostenomelii. Taką dysproporcję w budowie można rozpoznać, gdy zmieniony jest stosunek górnej do dolnej części ciała (upper segment to lower segment ratio, US/LS) oraz stosunek zasięgu ramion do wzrostu (arm span to high ratio, AS/HR). Według najnowszych kryteriów rozpoznania utworzonych przez Loeysa i wsp. u pacjentów z zespołem Marfana US/LS wynosi $<0,85$ u dorosłych i dzieci powyżej 10 r.ż. oraz pomiędzy 1 a 0.85 u dzieci młodszych. AS/HR jest diagnostyczny dla zespołu Marfana gdy wynosi $>1,05$. Przedstawione wartości dotyczą rasy kaukaskiej i nie mogą być stosowane u pacjentów ze współistniejącą ciężką skoliozą [34,35].

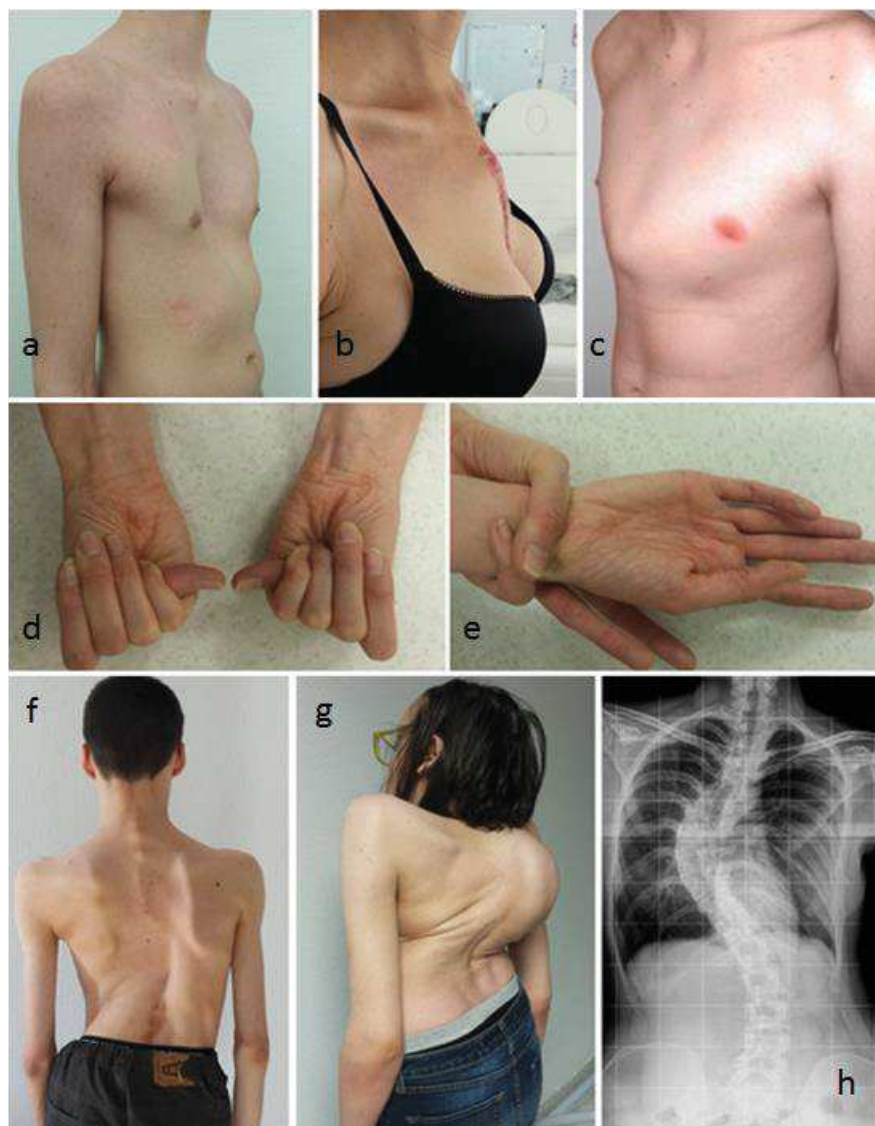
Jednym z najbardziej charakterystycznych i najczęściej występujących objawów w populacji chorych z zespołem Marfana jest arachnodaktylia, czyli pająkowatość palców. Objaw ten powstaje w wyniku wydłużenia kości paliczków palców rąk i stóp, przy zachowanej prawidłowej szerokości

śródręcza i śródstopia. Rozpoznaniu arachnodaktylii służą dwa testy: test Walkera-Murdocha (objaw nadgarstka), który jest spełniony, gdy dochodzi do nakładania się kciuka na piąty palec przy obejmowaniu nadgarstka przeciwległej ręki i test Steinberga (objaw kciuka), który jest uważany za dodatni, gdy kciuk zamknięty w zaciśniętej pięści wystaje poza brzeg kłębu palca piątego ręki [36,37] (**Rycina 2 d,e**).

W grupie pacjentów z zespołem Marfana bardzo częste są nieprawidłowości budowy ściany klatki piersiowej. Na skutek nadmiernej długości żeber dochodzi do asymetrii w budowie klatki piersiowej oraz do przemieszczania się mostka do wewnątrz lub na zewnątrz i powstania odpowiednio klatki piersiowej szewskiej (lejkowatej) lub kurzej (**Rycina 2 a,b,c**). Mimo że przez większość autorów deformacje klatki piersiowej uznawane są za malformacje wrodzone, często nie są obecne zaraz po urodzeniu, a rozwijają się we wczesnym dzieciństwie i pogłębiają w okresie intensywnego wzrostu. Klatkę piersiową lejkowatą stwierdza się u około 60% pacjentów z zespołem Marfana, klatka kurza występuje rzadziej, ale uważa się, że jest ona bardziej charakterystyczna dla tego schorzenia (w skali systemowej kryteriów Ghent punktowana jest podwójnie) [34,38]. U większości pacjentów deformacje ściany klatki piersiowej nie powodują żadnych dysfunkcji, niemniej jednak przy dużym nasileniu mogą wywoływać nieprawidłowości ze strony układu oddechowego oraz układu krążenia. W badaniu Lawsons i wsp. dowiedziono, że wraz ze wzrostem stopnia nasilenia deformacji klatki piersiowej szewskiej rośnie częstość występowania upośledzonej czynnościowej pojemności płuc. W przebadanej grupie 310 pacjentów z zespołem Marfana i szewską klatką piersiową, 14,5% spełniało kryterium restrykcyjnej choroby płuc [39]. Klatka piersiowa szewska może mieć także wpływ na hemodynamikę układu krążenia. W swojej pracy Lesbo i wsp. udowodnili, że podczas wysiłku fizycznego u nastolatków z szewską klatką piersiową maksymalny wskaźnik sercowy jest istotnie niższy niż w grupie kontrolnej. Nie odnotowano różnicy w częstości akcji serca pomiędzy grupami, przez co dowiedziono, że pacjenci z deformacją klatki piersiowej nie są w stanie osiągnąć tak dużej objętości wyrzutowej jak osoby zdrowe [40]. Z powodu wyżej opisanych przyczyn, a także ze względów estetycznych pacjenci coraz częściej poddawani są interwencjom chirurgicznym. Najczęściej stosowaną metodą leczenia jest operacja techniką Nussa, która polega na wprowadzeniu pod mostek jednej do czterech chromowo-niklowych lub tytanowych płyt, po obróceniu których wypycha się zapadnięty mostek redukując deformację [41].

Skolioza występuje u ponad połowy pacjentów z zespołem Marfana [42,43]. Rodzaj skrzywienia w większości przypadków przypomina ten w skoliozie idiopatycznej, różni się natomiast większą skłonnością do progresji, która w zespole Marfana wynosi średnio 10 stopni na rok [44]. Często jest to ciężka postać skrzywienia, w której leczenie zachowawcze, jak rehabilitacja, czy zaopatrzenie gorsetem ortopedycznym jest niewystarczające i konieczne jest leczenie operacyjne (**Rycina 2 f,g,h**).

U pacjentów z zespołem Marfana mogą występować zmiany w panewkach stawów biodrowych, tzw. zwichnięcie głowy kości udowej (*protrusio acetabuli*) polega na stopniowym zagłębieniu się dna panewki stawu biodrowego do wnętrza miednicy. Może ono powodować ograniczenie ruchomości stawu, zwykle jednak przebiega bezobjawowo (**Rycina 4 d**). Protruzja panewki stawu biodrowego może występować w wielu schorzeniach, m.in. w stanach zapalnych, chorobach metabolicznych, w przebiegu urazów, w nowotworach, najczęściej jednak związana jest z chorobami tkanki łącznej, przede wszystkim z zespołem Marfana.

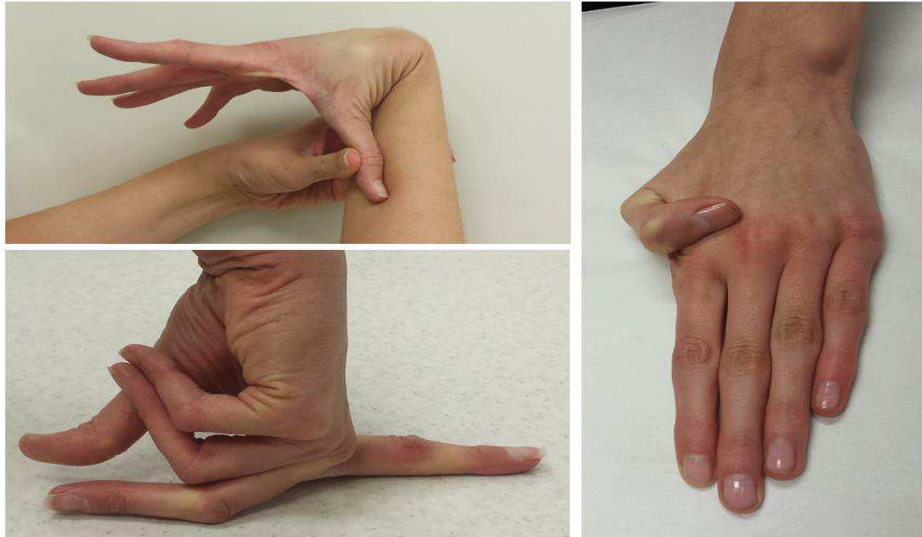


Rycina 2. Nieprawidłowości w zakresie układu szkieletowego u pacjentów z zespołem Marfana (a – klatka piersiowa szewska; b,c – klatka piersiowa kurza; d – objaw kciuka, e – objaw nadgarstka; f,g,h – skolioza), materiał własny

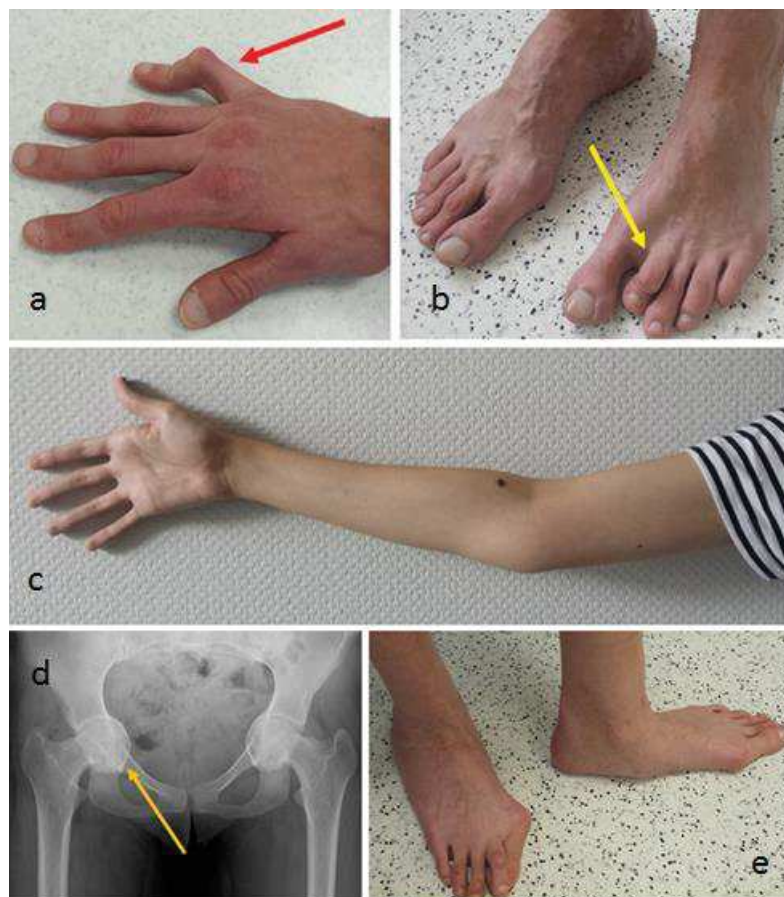
W pracy Lundby'ego i wsp. oszacowano, że wśród pacjentów dorosłych z zespołem Marfana protruzja panewki stawu biodrowego występuje u 74,7%, co stanowi istotną różnicę w porównaniu do grupy pacjentów z podejrzeniem zespołu Marfana, ale niespełniających kryterium rozpoznania - 27,8% i w porównaniu do grupy kontrolnej, z której wykluczono osoby z chorobą tkanki łącznej - 3,7% [45]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Chuna i wsp. - częstość protruzji stawu biodrowego w grupie z zespołem Marfana wynosiła 77,4%, w grupie kontrolnej 11% [46]. Ze względu na dość wysoką specyficzność objaw ten zaliczany jest do kryteriów systemowych zmodyfikowanej klasyfikacji Ghent. U pacjentów z niepewnym rozpoznaniem poszerzenie diagnostyki o zdjęcie radiologiczne, tomografię komputerową (computed tomography, CT) lub rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging, MRI) stawów biodrowych, może ułatwić postawienie diagnozy.

Do typowych nieprawidłowości układu szkieletowego zalicza się także płaskostopie. Może ono mieć zarówno formę łagodną, bezobjawową, jak i ciężką, prowadzącą do deformacji śródstopia (przyśrodkowego przemieszczenia kostki przyśrodkowej) oraz złego ustawienia stawów kolanowych i biodrowych (**Rycina 4 e**). Rzadziej spotyka się stopy z podwyższonym sklepieniem, tzw. stopy wydrażone.

Bardzo charakterystycznym i częstym objawem w populacji pacjentów z zespołem Marfana jest nadmierna ruchomość stawów (**Rycina 3**). Szacuje się, że dotyka ona 85% dzieci i 56% pacjentów dorosłych [19]. Może dotyczyć wszystkich stawów, ale najczęściej obserwuje się ją w stawach śródrečno - paliczkowych i międzypaliczkowych oraz w stawach łokciowych i kolanowych, gdzie powoduje tzw. przeprosty stawów. Nadmierna ruchomość stawów jest zwykle bardziej nasiloną u dzieci, w okresie niemowlęcym może powodować opóźnienie rozwoju ruchowego i wymagać rehabilitacji. Wiotkość stawów wywołuje zwiększoną męczliwość mięśni i związane z tym dolegliwości bólowe, zwiększa podatność stawów na zwichnięcia, utrudnia wykonywanie codziennych czynności takich jak pisanie, czy przenoszenie przedmiotów. Rzadziej spotyka się ograniczoną ruchomość stawów (zmniejszony wyprost w stawie łokciowym jest punktowany w skali systemowej zmodyfikowanych kryteriów Ghent) oraz przykurcze zgięciowe palców, tzw. kamptodaktylię (**Rycina 4 a,b,c**).

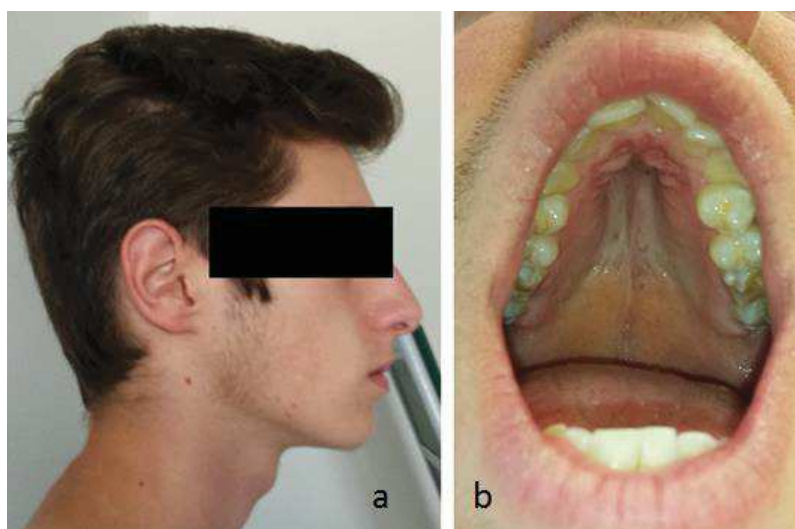


Rycina 3. Nadmierna wiotkość stawów rąk u pacjentów z zespołem Marfana (materiał własny)



Rycina 4. Nieprawidłowości w zakresie układu szkieletowego u pacjentów z zespołem Marfana (a,b – przykurcze stawów; c – ograniczony wyprost stawu łokciowego; d - protruzja głowy kości udowej; e – płaskostopie z przemieszczeniem przysiódkowym kostki przysiódkowej), materiał własny

U chorych z zespołem Marfana występują także odmienności w obrębie czaszki. Wymiar przednio – tylny czaszki jest o wiele większy od wymiaru bocznego (tzw. wskaźnik głowowy, czyli stosunek szerokości do długości czaszki pomnożony przez 100 wynosi 60-76), co określa się mianem dolichocefalii. Twarzoczaszka jest długa i wąska, a kości policzkowe są płaskie (tzw. niedorozwój policzków). Charakterystyczne jest także wysokie i wąskie podniebienie (gotyckie) oraz stłoczenie zębów (**Rycina 5 a,b**). Żuchwa jest nieproporcjonalnie mała i przesunięta do tyłu (mikrognacja i retrognacja). Oczy są głęboko osadzone (enoftalmia), a szpary powiekowe ustawione skośnie w dół. Według większości autorów zmiany w obrębie twarzoczaszki wykazują dużą zmienność i dlatego są mało pomocne w rozpoznawaniu zespołu Marfana. W badaniu Tinga i wsp. wykazano jednak, że kierując się wyłącznie cechami twarzy, doświadczeni lekarze prawidłowo zidentyfikowali 73% pacjentów z zespołem Marfana. Czulość rysów twarzy oceniono na 54%, a specyficzność na 91% [47].

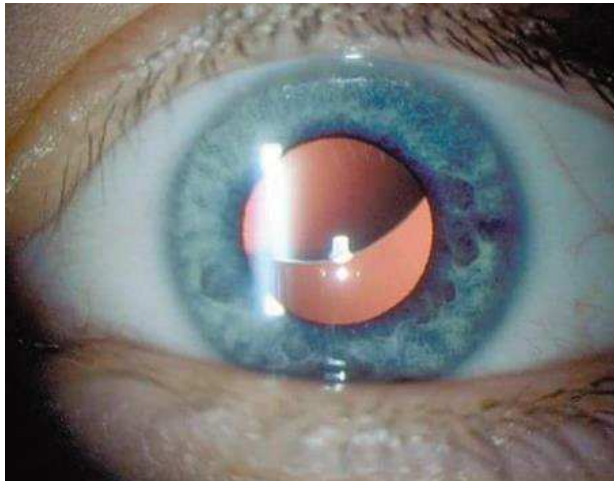


Rycina 5. Charakterystyczne cechy budowy twarzoczaszki (a – dolichocefalia, hipoplazja policzków; b – podniebienie gotyckie), materiał własny

2.5.2. NARZĄD WZROKU

Patologie narządu wzroku w zespole Marfana są poważne i dotyczą około 80% pacjentów. Najbardziej charakterystyczną, choć niepatognomoniczną manifestacją oczną jest podwichnięcie soczewki (tzw. dyslokacja, ektopia soczewki), które polega na jej przemieszczeniu się w pozycję nieanatomiczną, najczęściej ku górze i w kierunku skroniowym. Podwichnięcie soczewki w zespole Marfana jest najczęściej obustronne i zwykle występuje już przed 10 r.ż. Szacuje się, że dotyczy około 60% chorych, a według starszych publikacji nawet 87% [48,49]. Podwichnięcie soczewki uwidacznia się w badaniu w lampie szczelinowej po pełnym rozszerzeniu źrenicy (**Rycina 6**). Charakteryzuje się bardzo wysoką specyficznością i jest jedyną manifestacją

okulistyczną zaliczaną do kryteriów głównych skali rozpoznania Ghent [34]. W zespole Marfana występują także inne nieprawidłowości soczewki, jak mikrosferofakia, czyli soczewki zbyt małe, o kulistym kształcie, przedwczesna zaćma oraz szczelina soczewki [48]. Drugą najczęstszą manifestacją z zakresu narządu wzroku jest krótkowzroczność, która dotyczy 34 - 44% pacjentów z zespołem Marfana, w porównaniu do niespełna 5% w populacji ogólnej. Najbardziej charakterystyczna jest wysoka krótkowzroczność, powyżej -3,0 dioptrii (D) i jedynie taka wada jest ujęta w skali systemowej zmodyfikowanych kryteriów Ghent [34]. Zbadano, że krótkowzroczność powyżej -3,0 D występuje u około 50% pacjentów z zespołem Marfana, a u ponad 16% stwierdza się wartości -7,0 D i więcej [49]. Często obserwuje się również wydłużoną oś gałki ocznej, przy czym u pacjentów z podwichnięciem soczewki gałka oczna jest istotnie dłuższa w porównaniu do pozostałych pacjentów. Znacznie rzadziej, ale częściej niż w populacji ogólnej występują także inne nieprawidłowości: w zakresie rogówki - rogówka olbrzymia, stożek rogówki, rogówka płaska, ponadto astygmatyzm, ubytki w tęczówce i hipoplazja mięśnia rozwieracza źrenicy, anomalie kąta przesączania, najczęściej jaskra wtórna związana z podwichnięciem soczewki, niebieskie zabarwienie twardówki, zez, amblyopia oraz w zakresie siatkówki – zwyrodnienia obwodowe i odwarstwienie siatkówki, które dotyka około 0,78% pacjentów [48,49]. Pacjenci z zespołem Marfana powinni być poddawani co najmniej corocznej kontroli okulistycznej, szczególnie z uwzględnieniem badania w kierunku podwichnięcia soczewki, jaskry i zaćmy.



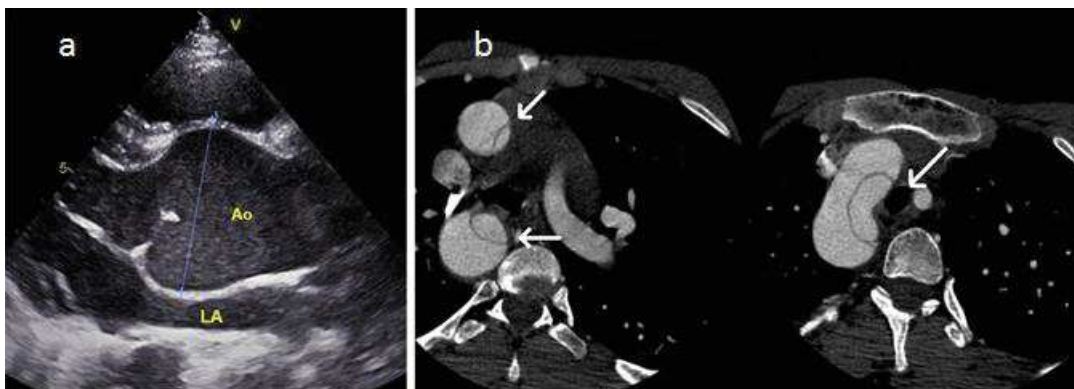
Rycina 6. Podwichnięcie soczewki u pacjenta z zespołem Marfana (materiał własny)

2.5.3. UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

2.5.3.1. POSZERZENIE AORTY

Pęknięcia i rozwarstwienia aorty są głównymi przyczynami przedwczesnych zgonów u pacjentów z zespołem Marfana. U podłoża tych zdarzeń leżą zmiany histologiczne ściany aorty, prowadzące do jej poszerzenia. W ścianie aorty dochodzi do fragmentacji włókien elastycznych, zmniejszenia liczby komórek mięśniowych gładkich, zwiększenia ilości kolagenu oraz gromadzenia kwaśnych mukopolisacharydów. Zmiany te określa się mianem *cystic medial degeneration*, czyli zwyrodnienia torbielowatego błony środkowej [50,51,52]. Fragmentacja włókien elastycznych w aorcie wpływa na ograniczenie jej elastyczności (*compliance*) i rozszerzalności (*distensibility*), co powoduje wzmoczoną sztywność aorty. Takie zmiany strukturalne nie są specyficzne dla zespołu Marfana, zachodzą również u osób zdrowych w trakcie procesu starzenia się, powodując poszerzenie się aorty od późnego wieku dorosłego o około 0,7 mm u kobiet i 0,9 mm u mężczyzn na każdą dekadę [53]. U pacjentów z zespołem Marfana zmiany te są jednak o wiele bardziej nasilone, obecne już w dzieciństwie i cechują się dużo szybszą progresją.

Poszerzenie aorty stwierdza się u 60-80% pacjentów dorosłych oraz u 50-83% dzieci z zespołem Marfana [54,55,56,57,58]. Podobna częstość poszerzenia aorty w tych dwóch grupach wiekowych, potwierdza, że zwykle poszerzenie aorty obecne jest już w dzieciństwie, a wraz z wiekiem jedynie stopniowo postępuje. Czas pojawienia się poszerzenia i szybkość progresji są jednak bardzo zmienne i niemożliwe do przewidzenia. Najczęściej do wytworzenia tętniaka dochodzi w odcinku aorty wstępującej na wysokości zatok Valsalvy, podobnie zdecydowaną większość stanowią rozwarstwienia typu A w klasyfikacji Stanford, jednak takim zmianom może ulec każdy odcinek aorty. Oszacowano, że zstępująca część aorty stanowi pierwsze miejsce rozwarstwienia lub wytworzenia tętniaka wymagającego operacji u 18% pacjentów z zespołem Marfana [59]. Ryzyko pęknięcia lub rozwarstwienia aorty istotnie zwiększa się wraz ze wzrostem jej średnicy, szczególnie po przekroczeniu 50 mm, chociaż nie istnieje całkowicie bezpieczna graniczna szerokości aorty i znane są przypadki rozwarstwienia przy niewielkim poszerzeniu. W kilkuletniej obserwacji ponad 700 pacjentów z zespołem Marfana, wykazano, że gdy średnica aorty osiągnie 50 mm, ryzyko nagłych zdarzeń aortalnych (zgonu lub rozwarstwienia) wzrasta czterokrotnie [60]. Do czynników ryzyka rozwarstwienia należą także gwałtowne poszerzenie się aorty (powyżej 3 mm na rok) oraz występowanie rozwarstwienia w wywiadzie rodzinnym. Rozwarstwienie lub pęknięcie aorty we wczesnym dzieciństwie jest niezmiernie rzadkie.



Rycina 7. a - tętniak opuszki aorty u 8-letniej pacjentki z zespołem Marfana w badaniu echokardiograficznym; b – rozwarstwienie aorty w badaniu angio-CT u pacjenta z zespołem Marfana (materiał własny)

2.5.3.2. INNE NIEPRAWIDŁOWOŚCI UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Powiększenie aorty na poziomie zatok Valsalvy odpowiada za poszerzenie pierścienia zastawki aortalnej, powodując niedomykalność zastawki. W różnych badaniach częstość występowania niedomykalności zastawki aortalnej u pacjentów z zespołem Marfana oszacowano na 15 - 44% [61,62,63,64]. Jeśli nie ma istotnego poszerzenia aorty wstępującej wskazania dotyczące leczenia operacyjnego zastawki aortalnej nie różnią się od tych dla ogólnej populacji.

Poza poszerzeniem aorty na różnych odcinkach, u pacjentów z zespołem Marfana mogą występować tętniaki tętnic obwodowych. Takie zmiany wiązano do niedawna przede wszystkim z innymi chorobami tkanki łącznej, jak zespół Loeyisa-Dietza i typ naczyniowy zespołu Ehlersa-Danlosa. Ostatnie prace udowodniły jednak, że wśród pacjentów dorosłych z zespołem Marfana od 20% nawet do 67%, ma wcześniej niezdiagnozowane, bezobjawowe, tętniaki tętnic obwodowych m.in.: tętnic mózgowych, szyjnych, podobojczykowych, pachowych, nerkowych, biodrowych i udowych [65,66]. Około 50% z rozpoznanych tętniaków tętnic obwodowych wymagało interwencji chirurgicznej.

Do innych częstych nieprawidłowości w obrębie układu sercowo-naczyniowego zalicza się niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych. Przyczyną tej dysfunkcji jest nieprawidłowa budowa płatków zastawek, ich włóknienie oraz wydłużenie lub ścięczenie strun ścięgniętych, przez co płatki są wiotkie i dochodzi do ich prolapsu. Najczęściej nieprawidłowości te dotyczą zastawki mitralnej – wśród pacjentów z zespołem Marfana prolaps tej zastawki (mitral valve prolaps, MVP) stwierdza się według różnych danych u 40 nawet do 91% pacjentów [61,67,68]. Częstość występowania MVP zwiększa się wraz z wiekiem i występuje częściej u kobiet. Niedomykalność zastawki mitralnej występuje u niespełna 50% pacjentów [61]. Zazwyczaj MVP towarzyszy łagodna niedomykalność zastawki, która ulega progresji w wolnym

tempie lub nie zmienia swojego nasilenia mimo upływu lat. Wyjątkiem jest grupa małych dzieci z zespołem Marfana, u których ciężka niedomykalność zastawki mitralnej w przebiegu prolapsu jest wiodącą przyczyną zastoinowej niewydolności serca i zgonu [69]. Wśród pacjentów dorosłych, którzy przebyli operację kardiochirurgiczną, interwencji z powodu niedomykalności zastawki mitralnej wymaga od 10 do 25% [70].

Do 2010 r. jednym z tzw. małych kryteriów rozpoznania zespołu Marfana było poszerzenie pnia płucnego. Kryterium to dotyczyło pacjentów poniżej 40. roku życia, u których nie występowały inne przyczyny takiego poszerzenia. W aktualnie obowiązujących kryteriach rozpoznania zespołu Marfana poszerzenie pnia płucnego nie jest uwzględnione, jednak jest to dość częsta nieprawidłowość występująca w tej grupie pacjentów – w pracy Nollena i wsp. oceniono, że występuje aż u 74% [71]. Bardzo rzadko poszerzenie pnia płucnego wymaga interwencji kardiochirurgicznej (jako graniczną średnicę przyjmuje się 6 cm), a do rozwarstwienia pnia płucnego dochodzi jedynie w wyjątkowych przypadkach [72].

W ostatnich latach zwrócono także uwagę na częstsze występowanie wśród chorych z zespołem Marfana pierwotnej kardiomiopatii rozstrzeniowej. W kilku badaniach udowodniono za pomocą różnych parametrów i metod pomiarów, istotne, w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną, pogorszenie funkcji skurczowej i rozkurczowej mięśnia zarówno lewej, jak i prawej komory oraz zwiększony wymiar rozkurczowy jamy lewej komory [73,74,75,76,77]. Badaniom tym poddawano pacjentów nie mających istotnej dysfunkcji zastawek, wykluczono także związek z przyjmowaniem leków beta-adrenolitycznych. Zaobserwowane nieprawidłowości miały charakter łagodny i nie powodowały u pacjentów żadnych objawów.

W grupie pacjentów z zespołem Marfana stwierdzono częstsze występowanie zaburzeń rytmu serca i przewodzenia. Najsilniej udowodniony jest związek zespołu Marfana z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Oszacowano, że występują one u 20-40% dorosłych i dzieci z zespołem Marfana, a u 3% z nich mogą odpowiadać za nagłą śmierć [78,79,80]. Ponadto zaobserwowano dłuższy czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz częstsze występowanie wydłużonego odstępu QT [81].

2.5.4. UKŁAD ODDECHOWY

Nieprawidłowości układu oddechowego nie są zaliczane do głównych cech zespołu Marfana, jednak zmiany w zakresie tego układu są częste. W opracowaniu Corsico i wsp. tylko u 37% pacjentów z zespołem Marfana stwierdzono prawidłową funkcję płuc (nie uwzględniano nieprawidłowości górnych dróg oddechowych) [82].

W wyniku ciężkich deformacji ściany klatki piersiowej i nasilonej skoliozy może dochodzić do zmniejszenia czynnościowej pojemności płuc, dlatego w grupie pacjentów z nasilonymi zmianami

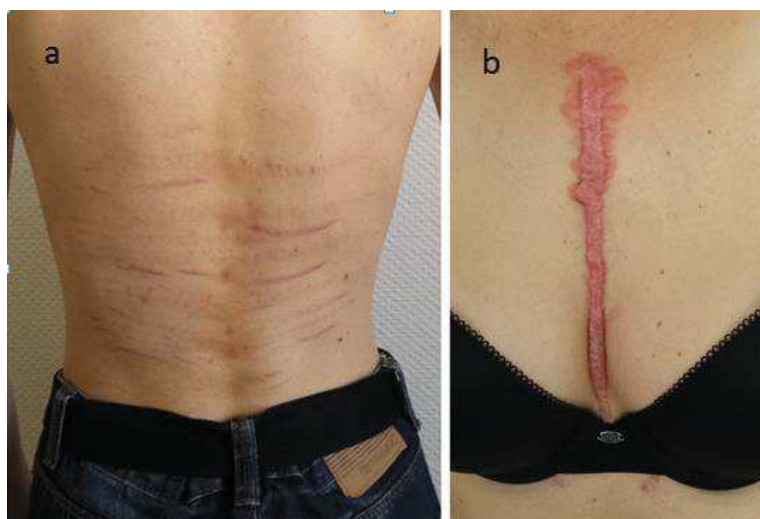
kostnymi w obrębie klatki piersiowej zaleca się wykonanie spirometrii. Niekiedy celem poprawy funkcji płuc konieczne jest leczenie torakochirurgiczne. U pacjentów bez ciężkich deformacji klatki piersiowej uzyskiwane w badaniach wartości spirometryczne nie wykazywały istotnych nieprawidłowości [83,84].

U 15-32% pacjentów z zespołem Marfana rozwijają się pęcherze rozedmowe, które szczególnie często występują w górnych płatach płuc [15,82,85]. Pęcherze zlokalizowane podopłucnowo przyczyniają się do powstawania samoistnych odm opłucnowych, które dotyczą aż 4-14% pacjentów [82,85,86]. Przebyta odma opłucnowa jest podwójnie punktowana w skali systemowej kryteriów Ghent [34]. Postępowanie w przypadku odmy opłucnowej jest standardowe, ale w tej grupie pacjentów wyższe jest ryzyko nawrotu, stąd częściej konieczna jest chemiczna lub operacyjna pleurodeza i chirurgiczna resekcja zmienionego mięszu płuca.

Nieprawidłowa budowa twarzoczaszki sprzyja z kolei występowaniu obturacyjnego bezdechu sennego, który stwierdza się nawet u około 30% pacjentów z zespołem Marfana, może również powodować trudności podczas intubacji [87,88].

2.5.5. POWŁOKI SKÓRNE

W odróżnieniu od innych chorób tkanki łącznej, takich jak zespół Ehlersa-Danlosa, czy zespół Loeyasa-Dietza, skóra pacjentów z zespołem Marfana nie jest nadmiernie cienka, czy rozciągliwa. Niemniej jednak w obrazie zespołu występują inne nieprawidłowości w obrębie powłok skórnych. Najczęstsze są rozstępy, które obserwuje się u 2/3 pacjentów [89]. Są one zlokalizowane w dolnej części pleców, pach, ramion i pachwin, a więc w okolicach niezwiązanych ze zwiększonym rozciąganiem skóry, co odróżnia je od rozstępów powstających w wyniku nagłego wzrostu masy ciała, czy ciąży. Co więcej, powstają one prostopadle do osi wzrastania **(Rycina 8 a)**. Udowodniono, że rozstępy u pacjentów z zespołem Marfana występują istotnie częściej (u 92%) w porównaniu do grupy kontrolnej o tym samym wieku, wzroście i masie ciała (u 61%) [90]. Lokalizacja atypowa rozstępów (inna niż okolica brzucha, bioder i ud) jest również istotnie częstsza u pacjentów z zespołem Marfana (66%) niż w grupie kontrolnej (16%) [90]. W tej grupie chorych częstsze są także przepukliny. Przede wszystkim są to przepukliny pachwinowe, które występują u 12% pacjentów, jednak najbardziej specyficzne dla zaburzeń tkanki łącznej są przepukliny pooperacyjne i nawracające, których ryzyko w zespole Marfana istotnie wzrasta [91]. Inną manifestacją skórną są przerośnięte i rozległe lub zanikowe, często ze zmienioną pigmentacją, blizny powstałe w przebiegu operacji lub urazów. Stwierdza się je u 46% pacjentów z zespołem Marfana, w porównaniu do 21% z grupy kontrolnej [90] **(Rycina 8 b)**.



Rycina 8. Nieprawidłowości w obrębie powłok skórnych u pacjentów z zespołem Marfana (a – rozstępy skórne w okolicy pleców; b – bliznowiec powstały w miejscu po sternotomii pośrodkowej), materiał własny

2.5.6. CENTRALNY UKŁAD NERWOWY

Pacjenci z zespołem Marfana są w grupie ryzyka chorób naczyniowych mózgu, przede wszystkim o etiologii niedokrwiennej, co związane jest z częstymi w tej populacji protezami mechanicznymi zastawki aortalnej i mitralnej, migotaniem przedsionków oraz znacznie rzadziej występującym, rozwarstwieniem tętnic szyjnych (wtórnym do rozwarstwienia aorty wstępującej). Powikłania krwotoczne występują incydentalnie [92]. Związek zespołu Marfana z występowaniem tętniaków wewnątrzczaszkowych pozostaje nierozstrzygnięty. Część autorów sugeruje, że nie ma takiej zależności i podkreśla jedynie związek tętniaków wewnątrzczaszkowych z innymi chorobami tkanki łącznej takimi jak zespół Ehlersa-Danlosa lub zespół Loeyisa-Dietza [93,94,95]. Z kolei trzy najnowsze badania, opublikowane w 2011, 2014 i 2016 r. wskazują, że nawet 14 do 36% pacjentów z zespołem Marfana ma tętniaki tętnic mózgowych [65,66,96]. Dotychczas nie przeprowadzono żadnego badania prospektywnego zajmującego się tym zagadnieniem [97].

Najczęstszą nieprawidłowością w obrębie centralnego układu nerwowego jest poszerzenie worka opony twardej w odcinku lędźwiowo – krzyżowym (*dural ectasia*). Objaw ten stwierdza się u 63%, nawet do 92% dorosłych z zespołem Marfana [98,99]. Poszerzenie worka opony twardej zwykle przebiega bezobjawowo, ale może powodować dolegliwości bólowe okolicy lędźwiowej i krzyżowej kręgosłupa, a u niektórych pacjentów uniemożliwia wykonanie skutecznego znieczulenia podpajęczynówkowego [100]. W celu wykazania poszerzenia worka opony twardej konieczne jest wykonanie badania MRI lub CT kręgosłupa w odcinku lędźwiowym i krzyżowym. Chociaż poszerzenie worka opony twardej może występować również w innych jednostkach chorobowych, potwierdzenie go w badaniu obrazowym ma istotny wpływ na rozpoznanie zespołu

Marfana (dwa punkty w skali systemowej zmodyfikowanych kryteriów Ghent), dlatego warto poszerzać diagnostykę w tym kierunku także u pacjentów bezobjawowych, ale z niepewnym rozpoznaniem [34].

Pacjenci z zespołem Marfana często skarżą się na dolegliwości bólowe głowy. W swojej pracy Knudsen i wsp. stwierdzili, że migreny w tej populacji występują u kobiet 2-krotnie częściej, a u mężczyzn 3,6-krotnie częściej w porównaniu do populacji ogólnej [101]. Przyczyna tej zależności nie została dotychczas wyjaśniona.

2.5.7. ZABURZENIA PSYCHICZNE I NEUROPSYCHOLOGICZNE, ZDOLNOŚCI POZNAWCZE I ASPEKT PSYCHOSOCIALNY

Manifestacja kliniczna zespołu Marfana w istotny sposób wpływa na sferę psychiczną pacjentów. Świadomość zagrożenia życia związana z ryzykiem pęknięcia tętniaka aorty lub jej rozwarstwieniem, konieczność wykonania operacji kardiochirurgicznej, pogłębianie się nieprawidłowości w narządzie wzroku i niebezpieczeństwo utraty widzenia sprawiają, że pacjenci narażeni są na silny przewlekły stres. W przypadku rodzinnego występowania zespołu chorzy często doświadczają także nagłej śmierci bliskiego członka rodziny. Wysokim poziomem stresu obciążona jest decyzja o prokreacji, zarówno ze względu na możliwość przekazania choroby potomstwu, jak i obciążony zwiększonym ryzykiem powikłań przebieg ciąży i porodu. Z zespołem Marfana łączą się także liczne ograniczenia w życiu codziennym, spowodowane m.in. odczuwanymi dolegliwościami (uczuciem przewlekłego zmęczenia, dolegliwościami bólowymi stawów), niemożnością uprawiania sportu, koniecznością unikania urazów, czy ścisłym przestrzeganiem zaleceń np. po implantacji mechanicznej zastawki. Co więcej, odmienny wygląd (duży wzrost, nadmierna szczupłość, nieproporcjonalnie długie kończyny, arachnodaktylia, skolioza, deformacje klatki piersiowej, czy dysmorfia twarzy) wiąże się z trudnościami w funkcjonowaniu społecznym, stygmatyzacją i odrzuceniem. W dotychczasowych doniesieniach zgodnie stwierdzano obniżenie jakości życia wśród pacjentów z zespołem Marfana. Wskaźnik jakości życia w tej grupie jest porównywalny z tym dla innych poważnych chorób przewlekłych. Co ciekawe, nie zaobserwowano istotnych zależności pomiędzy wysokością tego wskaźnika a nasileniem zmian w układzie krążenia, układzie szkieletowym i narządzie wzroku, ale w niektórych pracach stwierdzono wyższy wskaźnik jakości życia wśród pacjentów z pewnym rozpoznaniem w porównaniu z tymi granicznie spełniającymi kryteria rozpoznania. Prawdopodobnie związane jest to z łatwiejszym zaakceptowaniem diagnozy jeśli jest ona niepodważalna oraz jeśli w rodzinie występują już przypadki takiej choroby [102,103,104].

Zdolności intelektualne pacjentów z zespołem Marfana oceniane za pomocą testów mierzących iloraz inteligencji, nie różnią się od wyników populacji ogólnej [105]. W pracy Hofmana i wsp. zaobserwowano jednak, że u ponad 50% dzieci z zespołem Marfana występuje co najmniej jeden

deficyt neuropsychologiczny, najczęściej upośledzenie zdolności uczenia się (13%) i zaburzenia koncentracji uwagi (17%) [105]. W pracy Lannoo i wsp. na podstawie licznych testów neuropsychologicznych wykazano, że w zakresie zdolności poznawczych w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej, pacjenci z zespołem Marfana wykazują jedynie deficyt percepcji wzrokowej, głównie związany z niemożnością przedłużonego utrzymania uwagi i obniżeniem zdolności wzrokowo – konstrukcyjnych (czego nie można tłumaczyć wadą wzroku) [106].

W związku ze zbyt małą liczbą przeprowadzonych badań nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do związku zespołu Marfana z chorobami psychicznymi. Niemniej jednak wielu autorów zwraca uwagę na istnienie takiej koincydencji. Najszerzej opisywany jest związek zespołu Marfana ze schizofrenią i innymi zaburzeniami psychotycznymi, tj. halucynacjami i urojeniami [107,108]. Podłoże patofizjologiczne tego zjawiska aktualnie opiera się jedynie na hipotezach, zakładających m.in. wspólne źródło tych nieprawidłowości na chromosomie 15 [86,88]. Dowiedziono także, że wśród pacjentów z zespołem Marfana częstsze są zaburzenia depresyjne (nawet u 44%), lękowe oraz skłonności samobójcze. Nieco rzadziej z zespołem Marfana współistnieją zaburzenia autystyczne, w tym zespół Aspergera [107].

2.6. ROZPOZNANIE

W odróżnieniu od innych chorób uwarunkowanych genetycznie, badania molekularne w zespole Marfana pełnią jedynie rolę pomocniczą. Sam dodatni wynik testu genetycznego nie upoważnia do rozpoznania zespołu, podobnie jak wynik ujemny nie pozwala na jego wykluczenie. Niska czułość badań genetycznych w zespole Marfana związana jest z dużymi rozmiarami genu *FBNI* oraz bardzo licznymi mutacjami wywołującymi zespół, zlokalizowanymi także na innych genach (*TGFBR1*, *TGFBR 2*). W chwili obecnej zespół Marfana rozpoznaje się na podstawie międzynarodowych zmodyfikowanych kryteriów Ghent, które zostały opublikowane w 2010 r. (**Tabela 1a i 1b**). Kryteria te uwzględniają wyniki badania genetycznego, ale przede wszystkim opierają się na dodatnim wywiadzie rodzinnym, poszerzeniu aorty wstępującej oraz podwichnięciu soczewki. W sytuacjach wątpliwych (poszerzenie aorty wstępującej przy braku podwichnięcia soczewki i obciążonego wywiadu rodzinnego lub dodatni wywiad rodzinny bez poszerzenia aorty i podwichnięcia soczewki) uwzględniają dodatkowe cechy zespołu Marfana ujęte w tzw. skalę systemową (*systemic score*), w której do spełnienia kryteriów rozpoznania konieczne jest uzyskanie co najmniej 7 z 20 możliwych punktów [34] (**Tabela 1b**). W skali systemowej uwzględnione są następujące cechy zespołu Marfana: objaw kciuka, objaw nadgarstka, klatka piersiowa kurza i szewska, asymetria klatki piersiowej, płaskostopie, deformacja śródstopia, przebyta odma opłucnowa, protruzja głowy kości udowej, poszerzenie worka opony twardej, zmniejszony stosunek górnej części ciała do dolnej, zwiększony stosunek rozpiętości ramion do wzrostu, skolioza, kifoza w odcinku piersiowo – lędźwiowym, ograniczone prostowanie stawu

łokciowego ($<170^\circ$), cechy dysmorficzne twarzy (dolichocefalia, enoftalmia, skośne w dół ustawienie szpar powiekowych, hipoplazja policzków, retrognacja), rozstępy, krótkowzroczność powyżej 3 D i wypadanie płatków zastawki mitralnej [34]. Zespół Marfana cechuje się różnorodną manifestacją kliniczną, dlatego postawienie rozpoznania jest często trudne. Ponadto kryteria Ghent nie zawsze sprawdzają się w populacji pacjentów pediatrycznych - wiele cech zespołu rozwija się dopiero w późniejszym wieku. Czasami pomocne w postawieniu diagnozy może być badanie histopatologiczne ściany aorty (dotyczy pacjentów poddanych operacji kardiologicznej), w którym stwierdza się w błonie środkowej tętnicy rozpad włókien sprężystych z jednoczesnym nagromadzeniem kwaśnych mukopolisacharydów [109].

Przy braku wywiadu rodzinnego:

- 1) poszerzenie opuszki aorty* i podwichnięcie soczewki,
- 2) poszerzenie opuszki aorty * i stwierdzenie mutacji genu FBN1,
- 3) poszerzenie opuszki aorty * i ≥ 7 punktów w skali systemowej,
- 4) podwichnięcie soczewki i stwierdzenie mutacji FBN1 (opisanej wcześniej jako związana z poszerzeniem aorty).

Przy obciążonym wywiadzie rodzinnym:

- 5) podwichnięcie soczewki i wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana,
- 6) ≥ 7 punktów w skali systemowej i wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana,
- 7) poszerzenie opuszki aorty ≥ 2 odchylenia standardowe (*z-score*), a ≤ 20 roku życia ≥ 3 odchylenia standardowe (*z-score*) i wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana.

Tabela 1a. Zmodyfikowane kryteria rozpoznania zespołu Marfana (*Ghent nosology 2010*)
Zastrzeżeniem jest konieczność wykluczenia u pacjenta zespołu Shprintzena-Goldberga, Loeysa-Dietza i Ehlersa-Danlosa.

* *poszerzenie opuszki aorty ≥ 2 odchylenia standardowe (*z-score*) lub rozwarstwienie aorty*

- objaw kciuka lub nadgarstka - 1 pkt / objaw kciuka i nadgarstka - 3 pkt,
- klatka piersiowa kurza - 2 pkt / szewska lub asymetria klatki piersiowej - 1 pkt
- deformacja śródstopia - 2 pkt / płaskostopie - 1 pkt
- odma opłucnowa - 2 pkt
- ektazja worka opony twardej - 2 pkt
- protruzja głowy kości udowej - 2 pkt
- zmniejszony stosunek górnej części ciała do dolnej i zwiększony stosunek rozpiętości ramion do wzrostu przy niewystępowaniu ciężkiej skoliozy – 1 pkt
- skolioza lub kifoza w odcinku piersiowo – lędźwiowym – 1 pkt
- ograniczone prostowanie stawu łokciowego ($<170^\circ$) – 1 pkt
- cechy dysmorficzne twarzy (≥ 3 z 5 cech): dolichocefalia, enoftalmia, ustawienie szpar powiekowych skośnie w dół (antymongoidalnie), hipoplazja policzków, retrognacja -1 pkt
- rozstępy – 1 pkt
- krótkowzroczność > 3 D – 1 pkt
- wypadanie płatka zastawki mitralnej – 1 pkt

Tabela 1b. Skala systemowa zmodyfikowanych kryteriów rozpoznania (*Ghent nosology 2010*)

2.7. DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Diagnostyka różnicowa zespołu Marfana jest trudna, ponieważ należy w niej uwzględnić jednostki chorobowe z nakładającymi się cechami z zakresu trzech układów: układu szkieletowego, układu sercowo – naczyniowego oraz narządu wzroku. Poniżej opisano najważniejsze z nich.

2.7.1. Jednostki chorobowe związane z poszerzeniem aorty

Fenotyp MASS – jest to zespół objawów o fenotypie zbliżonym do zespołu Marfana, w jego skład wchodzi: krótkowzroczność (Myopia), wypadanie płatka zastawki mitralnej (Mitral valve prolapse), wymiar aorty wstępującej na górnej granicy normy (Aortic root enlargement), rozstępy skórne (Stretch marks), marfanoidalna sylwetka (Skeletal features) i inne cechy z klasyfikacji systemowej kryteriów Ghent o łącznej wartości 5 punktów. Kryteria fenotypu MASS są spełnione, gdy występują co najmniej dwie, a optymalnie trzy z wymienionych cech. W przypadku uzyskania poniżej 5 punktów z klasyfikacji systemowej można rozpoznać zespół wypadania płatka zastawki mitralnej (MVPS, mitral valve prolapse syndrome). Tylko u nielicznych pacjentów spełniających kryteria fenotypu MASS lub zespołu wypadania płatka zastawki mitralnej stwierdzono mutację genu FBN1. Zespoły te od zespołu Marfana odróżnia brak podwichnięcia soczewki oraz poszerzenia aorty, ale jeśli tylko u pacjenta z fenotypem MASS lub MVPS zostanie stwierdzone

poszerzenie aorty należy zmienić rozpoznanie na zespół Marfana. Niestety nie ma badań oceniających jak duże jest ryzyko takiej konwersji rozpoznań [34,110].

Zespół Loeyisa–Dietza – zespół dziedziczony autosomalnie dominująco, spowodowany mutacją w genie transformującego czynnika wzrostu typu 1 albo 2 (*TGFBR1*, *TGFBR2*); w obrazie zespołu jest wiele cech wspólnych z zespołem Marfana w zakresie układu sercowo – naczyniowego (tętniaki aorty) oraz układu kostnego (marfanoidalna sylwetka, arachnodaktylia), nie występują natomiast nieprawidłowości narządu wzroku. Do cech odróżniających zespół Loeyisa – Dietza od zespołu Marfana należą także: rozszczep podniebienia, rozdwojenie języzeczka podniebiennego, hiperteloryzm, wytrzeszcz, przetrwały przewód tętniczy, ubytek przegrody międzykomorowej, cienka, aksamitnie gładka i blada skóra, łatwość siniaczenia się, częstsza jest także kamptodaktylia i szpotawość stóp [111,112]. W przebiegu zespołu Loeyisa – Dietza pęknięcia i rozwarstwienia aorty występują częściej i w młodszym wieku.

Rodzinne tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej (Familial thoracic aortic aneurysms and dissections, FTAAD) – do tej grupy zalicza się pacjentów z rodzinną postacią choroby aorty piersiowej, ale u których nie stwierdzono cech zespołu Marfana lub innych zespołów klinicznych związanych z poszerzeniem aorty. Chorzy z tą postacią tętniaków są zwykle młodsi niż pacjenci ze sporadycznymi tętniakami aorty, ale nie tak młodzi jak pacjenci z zespołem Marfana. Tempo poszerzania aorty w tej grupie chorych jest szybsze w porównaniu z pozostałymi grupami (0,21 cm/rok). Dziedziczenie jest najczęściej autosomalnie dominujące, dotychczas zidentyfikowano cztery geny odpowiadające za FTAAD: *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ACTA2*, *MYH11*. Tętniaki aorty w FTAAD mogą w różnych rodzinach mieć odmienną lokalizację: mogą dotyczyć opuszki aorty, dalszej części aorty wstępującej i łuku aorty. Ponadto mogą występować tętniaki innych tętnic: mózgowych, obwodowych i aorty brzusznej. W rodzinach z FTAAD opisano także współistnienie przetrwałego przewodu tętniczego oraz dwupłatkowej zastawki aortalnej [113].

Zespół krętości tętnic – to rzadki zespół, dziedziczony w sposób autosomalny recesywny, spowodowany mutacjami w genie *SLC2A10*, kodującym transporter glukozy GLUT 10. W zespole tym dominuje krętość i wydłużenie naczyń tętniczych dużego i średniego kalibru, w tym aorty, częste jest także tworzenie tętniaków aorty oraz zwężenie zastawki aortalnej. Pacjenci mogą wykazywać cechy systemowe zespołu Marfana, takie jak: arachnodaktylia, nadmierna wiotkość stawów, deformacje klatki piersiowej, przepukliny, gotyckie podniebienie, cechy dysmorficzne twarzy – dolichocefalię, mikrognację, skośne ustawienie szpar powiekowych. Ponadto mogą występować: stożek rogówki, zwężenie zastawki pnia płucnego, opóźnienie umysłowe, wiotkość skóry, zakrzepica, nadciśnienie tętnicze i udary niedokrwienne [114].

Typ naczyniowy zespołu Ehlersa-Danlosa – jest to genetycznie uwarunkowana, dziedziczona autosomalnie dominująco choroba tkanki łącznej, wywoływana zaburzoną biosyntezą kolagenu

(mutacje genu kodującego prokolagen typu III). Typ naczyniowy stanowi 5-10% przypadków zespołu Ehlersa-Danlosa. Charakteryzuje się nadmierną elastycznością skóry, większą podatnością na urazy i utrudnionym gojeniem ran, nadmierną ruchomością stawów – znacznie bardziej nasiloną niż w zespole Marfana; ponadto występuje duże ryzyko pęknięcia narządów wewnętrznych, jak jelito, czy macica oraz dużych naczyń w tym aorty [115,116]. Zaobserwowano, że także inne podtypy zespołu Ehlersa-Danlosa wykazują predyspozycję do tętniaków aorty, określa się je mianem „podtypów naczyniopodobnych”.

2.7.2. Jednostki chorobowe związane z podwichnięciem soczewki

Zespół podwichniętej soczewki – podwichnięcie soczewki z towarzyszącymi cechami marfanoidalnymi w układzie szkieletowym; molekularnie heterogenne - zazwyczaj wywoływane dziedziczną autosomalnie dominującą mutacją genu *FBNI* (tylko taką bez zarejestrowanego związku z poszerzeniem aorty) lub autosomalnie recesywnie mutacją genu *LTBP2* albo *ADAMTSL4* [117,118,119]. Jedyną cechą odróżniającą zespół podwichniętej soczewki od zespołu Marfana jest brak poszerzenia aorty. Z tego powodu różnicowanie jest bardzo trudne, szczególnie jeśli choruje pierwsza osoba w rodzinie lub podejrzenie dotyczy dziecka. Zgodnie z zaleceniami zespół podwichniętej soczewki można rozpoznać po 20 r.ż. – wówczas istotnie zmniejsza się ryzyko wystąpienia poszerzenia aorty, ale nawet po postawieniu rozpoznania należy ściśle monitorować układ sercowo – naczyniowy [34]. Wystąpienia u pacjenta z zespołem podwichniętej soczewki poszerzenia aorty wstępującej zmienia rozpoznanie niezależnie od nasilenia cech marfanoidalnych.

Homocystynuria - genetycznie uwarunkowana choroba metaboliczna, polegająca na nieprawidłowym metabolizmie aminokwasu metioniny, najczęściej z powodu niedoboru lub niskiej aktywności enzymu syntazy β -cystationionowej. Charakteryzuje się podwyższonym poziomem homocysteiny we krwi i w moczu. W homocystynurii występują pokrywające się z zespołem Marfana objawy oczne - podwichnięcie soczewki, wysoka krótkowzroczność, przedwczesna zaćma i jaskra, odwarstwienie siatkówki oraz marfanoidalna budowa ciała, m.in.: wysoki wzrost, dolichostenomelia, skolioza, deformacje klatki piersiowej, dolichocefalia i gotyckie podniebienie. Cechami odróżniającymi homocystynurię od zespołu Marfana są przede wszystkim: upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne oraz zakrzepica żylna. Ponadto w homocystynurii soczewka podwichnięta jest zwykle w dół i w kierunku nosowym [120,121].

Zespół Weilla–Marchesaniego – w zespole tym dominują nieprawidłowości w zakresie narządu wzroku, oprócz podwichnięcia soczewki, często występuje mikrosferofakia, wysoka krótkowzroczność i jaskra wrodzona. W obrazie zespołu są także zmiany w układzie kostnym: niskorosłość, brachydaktylia i sztywność stawów [122]. Dziedziczenie jest najczęściej autosomalne

recesywne – wywoływane mutacjami genu *ADAMTS10*, rzadziej autosomalne dominujące związane z mutacją genu *FNBI* [123,124].

Zespół Sticklera – (tzw. wrodzona artrooftalmopatia), to uwarunkowana genetycznie choroba tkanki łącznej, w której nie występuje podwichnięcie soczewki, ale inne liczne objawy okulistyczne pokrywające się z zespołem Marfana: wysoka krótkowzroczność, jaskra, zaćma, astygmatyzm i odwarstwienie siatkówki. Pacjenci mogą prezentować sylwetkę marfanoidalną oraz nadmierną ruchomość stawów, do cech odróżniających od zespołu Marfana zaliczają się m.in.: rozszczep podniebienia, rozdwojenie języczka podniebiennego, makroglosia, płaska twarz, mały nos i głuchota [125,126].

2.7.3. Jednostki chorobowe z cechami zespołu Marfana w układzie szkieletowym

Zespół Bealsa (wrodzona przykurczowa arachnodaktylia) - zespół o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, wywołwany mutacją genu *FBN2*. Fenotyp tego zespołu bardzo nakłada się na fenotyp zespołu Marfana (marfanoidalna sylwetka, arachnodaktylia) i z tego powodu wydaje się, że duża część przypadków zespołu Bealsa jest źle zdiagnozowana. Większość pacjentów z zespołem Bealsa ma jednak: znaczne przykurcze stawowe, także dużych stawów – kolanowych, skokowych, ciężką kifoskoliozę i dodatkowo anomalie małżowin usznych (tzw. „pogniecione uszy”). U części pacjentów stwierdza się łagodne poszerzenie opuszki aorty, ale nie dochodzi do progresji poszerzenia aorty, tworzenia tętniaków, pęknięcia, czy rozwarstwienia aorty [34,127].

Zespół Shprintzena-Goldberga – to rzadki zespół, uwarunkowany genetycznie, który w części przypadków wywołwany jest przez mutację genu *FNBI*. Część objawów zespołu nakłada się na zespół Marfana (marfanoidalna sylwetka, skolioza, deformacje klatki piersiowej, arachnodaktylia, mikrognacja, gotyckie podniebienie), ale występuje wiele cech różniących, m.in.: kraniosynostoza (zrośnięcie szwów czaszkowych powodujące deformację czaszki), która występuje u wszystkich pacjentów, hiperteloryzm, wytrzeszcz, niedorozwój szczęki i opóźnienie rozwoju. Nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym występują rzadko [34,128].

2.8. POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM Z ZESPOŁEM MARFANA

Pacjenci z zespołem Marfana wymagają systematycznej opieki wielodyscyplinarnej: kardiologicznej, okulistycznej, ortopedycznej, rehabilitacji, poradnictwa genetycznego, opieki pulmonologicznej, endokrynologicznej (rozważa się farmakologiczne przyspieszenie dojrzewania celem zatrzymania wzrostu), psychologicznej, dietetycznej, a także specjalnego podejścia w przypadku zabiegów chirurgicznych (trudności z intubacją, ze znieczuleniem zewnątrzoponowym, nieprawidłowe gojenie się blizn, przepukliny pooperacyjne). Poniżej

szczegółowo omówiono postępowanie związane z nieprawidłowościami układu sercowo - naczyniowego.

2.8.1. DIAGNOSTYKA NIEPRAWIDŁOWOŚCI UKŁADU SERCOWO – NACZYNIOWEGO

Podstawowym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z zespołem Marfana jest przezklatkowe badanie echokardiograficzne (TTE, transthoracic echocardiography). Pozwala ono na określenie maksymalnej średnicy aorty wstępującej na poziomie zatok Valsalvy, połączenia zatokowo-cylindrycznego, części dystalnej aorty wstępującej oraz umożliwia pomiar średnicy pierścienia aortalnego. U części pacjentów, zwłaszcza w populacji pediatrycznej możliwa jest także ocena aorty piersiowej i brzusznej. TTE umożliwia również ocenę czynności lewej komory, budowy i funkcji zastawki aortalnej, wypadania płatków i niedomykalności zastawki mitralnej i trójdzielnej. Echokardiograficzne badanie przezprzełykowe może znaleźć zastosowanie w przypadku niemożności oceny aorty wstępującej w badaniu TTE lub przy podejrzeniu rozwarstwienia aorty.

Uzyskane wymiary aorty w populacji pediatrycznej powinny być zindeksowane do wieku i powierzchni ciała (BSA, body surface area), a według niektórych norm także do płci pacjenta. U osób dorosłych indeksowanie do BSA jest szczególnie istotne w przypadku kobiet o drobnej budowie ciała. Średnicę aorty, szczególnie u dzieci, wyraża się przy użyciu liczby *z-score*, czyli ekwiwalentów odchyłeń standardowych, którymi dany wymiar aorty różni się od średniej normy przewidywanej dla danego pacjenta z uwzględnieniem wieku i BSA. *Z-score* +2 odpowiada 95. percentylowi, a *z-score* +3 to 99. percentyl.

Pacjenci z zespołem Marfana wymagają ścisłej okresowej kontroli kardiologicznej. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego u pacjentów ze stabilnym wymiarem opuszki aorty wystarczająca jest kontrola kardiologiczna raz w roku [129]. Zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego uściślają, że w przypadku nowo rozpoznanego zespołu Marfana, kolejne TTE powinno być wykonane po 6 miesiącach, celem oceny szybkości poszerzania się aorty [130]. U pacjentów z poszerzeniem aorty poniżej 45 mm i szybkością progresji mniejszą niż 5 mm na rok wystarczające są kontrole echokardiograficzne raz w roku. Natomiast w grupie pacjentów z poszerzeniem powyżej 45 mm, z progresją co najmniej 5 mm na rok lub z istotną dysfunkcją zastawek lub komór zalecane jest badanie echokardiograficzne co 6 miesięcy [130]. Ponieważ poszerzenie aorty może wystąpić w każdym wieku opieka kardiologiczna wymagana jest przez całe życie.

Zgodnie z zaleceniami u każdego pacjenta dorosłego z rozpoznanym zespołem Marfana należy wykonać także rezonans magnetyczny lub tomografię komputerową (jeśli badanie rezonansem

magnetycznym jest przeciwwskazane), w celu zobrazowania całej aorty. Badanie to powinno być powtarzane co najmniej raz na 5 lat, a w przypadku poszerzenia zlokalizowanego poza opuszką aorty, co najmniej raz w roku [129]. Badania obrazowe, jak MRI i CT szczególnego znaczenia nabierają u pacjentów z utrudnionym obrazowaniem np. z powodu deformacji klatki piersiowej. Nie ma ścisłych zaleceń co do postępowania w grupie pediatrycznej. Wydaje się, że w związku z dobrą przeziernością echokardiograficzną i możliwością prześledzenia aorty piersiowej i brzusznej na całej długości oraz ze znacznie rzadszym występowaniem w tej populacji tętniaków poza aortą wstępującą, badania obrazowe, jak CT i MRI mogą być wykonywane rzadziej lub tylko u wybranych pacjentów.

W związku z najnowszymi doniesieniami, opisującymi zwiększoną sztywność aorty jako niezależny czynnik predykcyjny postępującego poszerzenia aorty u pacjentów z zespołem Marfana, można rozważyć wykonywanie w tej grupie chorych oceny sztywności tętnic [131]. Pomiaru takiego można dokonać przy użyciu TTE, MRI oraz aparatów oceniających prędkość fali tętna t.j. *Complior* lub *Sphygmocor*. Nie ma jednak jeszcze ściśle sprecyzowanych zaleceń w tym zakresie.

Ze względu na predyspozycję pacjentów z zespołem Marfana do występowania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia należy także okresowo wykonać 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera.

2.8.2. LECZENIE ZACHOWAWCZE

Do niedawna jedyną terapią stosowaną w celu zwolnienia progresji poszerzania aorty u pacjentów z zespołem Marfana były leki beta-adrenolityczne. Ich powszechne stosowanie rozpoczęło się od doniesienia Shores i wsp. w 1994 r. o skuteczności propranololu w spowalnianiu tempa poszerzania się aorty [132]. Kolejne badania potwierdziły dobry efekt leczenia beta-adrenolitycznego, także z zastosowaniem atenololu i metoprololu, zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych [133,134]. W części prac wykazano, że beta-blokery są najskuteczniejsze u pacjentów młodszych i z mniejszym zaawansowaniem poszerzenia aorty [135]. Leczenie beta-adrenolityczne spowalnia poszerzanie aorty, ponieważ zmniejsza naprężenia w jej ścianie przez redukcję ciśnienia oraz zmniejszenie szybkości narastania fali tętna (dP/dt) [136]. Przy stosowaniu beta-adrenolityków dawkowanie należy ustalić na takim poziomie, aby częstość akcji serca przy submaksymalnym wysiłku nie przekraczała 110 uderzeń na minutę u młodszych dzieci i 100 na minutę u dzieci starszych i dorosłych. Bardzo istotna jest także normalizacja ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/70 mmHg (i do odpowiednich wartości u dzieci), a u pacjentów z rozwarstwieniem aorty do 100-120 mmHg (w sytuacji ostrego rozwarstwienia należy stosować dożylnie leki beta-adrenolityczne oraz pomocniczo leki hipotensyjne z innych grup) [137].

Z najnowszych badań wynika, że można wpływać na progresję poszerzania aorty nie tylko redukując siły ścinające, ale także zmieniając przebieg procesów patofizjologicznych. W mysim modelu niedoboru fibryliny wykazano, że zahamowanie TGF-beta (którego aktywność w zespole Marfana jest wzmożona) za pomocą leków blokujących receptor typu 1 angiotensyny II, powodowało odwracanie powikłań naczyniowych [138]. Te wyniki zapoczątkowały badania nad nową opcją terapeutyczną – losartanem oraz nad podwójną terapią: połączeniem beta-blokerów z losartanem. Wyniki dotychczasowych badań potwierdzają skuteczność losartanu na poziomie porównywalnym z beta-blokerami oraz wyższość politerapii z losartanem nad stosowaniem wyłącznie beta-blokerów [139,140,141]. Nie brakuje jednak doniesień o braku skuteczności jakiegokolwiek stosowanej dotychczas farmakoterapii oraz zastrzeżeń, że niesłusznym jest porównywanie skuteczności blokerów receptora typu 1 angiotensyny II z beta-blokerami, przy braku solidnych i niepodważalnych dowodów na dobre efekty tych drugich [142]. Wyniki dwóch dostępnych metaanaliz dotyczących skuteczności beta-blokerów różnią się istotnie – publikacja Gao i wsp. wskazuje na możliwe dobre efekty leczenia beta-adrenolitykami, podczas gdy Gersony i wsp. we wnioskach podkreślają brak dowodów na skuteczność beta-blokerów [143,144]. Aktualnie Europejskie i Amerykańskie Towarzystwa Kardiologiczne zalecają beta-blokery jako leczenie pierwszego rzutu, ale należy przyznać, że dowody ich skuteczności są ograniczone i oparte przede wszystkim na kilku małych badaniach randomizowanych [137,145].

2.8.3. LECZENIE ZABIEGOWE

Pęknięcie lub rozwarstwienie tętniaka aorty jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia, a operacje kardiochirurgiczne wykonywane w trybie pilnym obarczone są bardzo wysokim ryzykiem powikłań (śmiertelność szacuje się na 11,7%) [146]. Z tego powodu pacjentów z poszerzoną aortą kwalifikuje się do planowych operacji wyprzedzających, w których ryzyko zgonu jest znacznie niższe - wynosi od 1,5% do 5% [147]. Optymalny do podjęcia zabiegu chirurgicznego jest moment, gdy ryzyko operacyjne jest mniejsze od rocznego ryzyka zgonu pacjenta nieoperowanego. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Society of Cardiology, ESC) z 2014 r. wskazaniem do elektywnej operacji aorty wstępującej u pacjentów z zespołem Marfana jest tętniak opuszki aorty o maksymalnej średnicy co najmniej 50 mm lub 45 mm przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka t.j. rozwarstwienie aorty w wywiadzie rodzinnym, postępujące poszerzanie opuszki aorty > 3 mm na rok, ciężka niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej albo planowane przez pacjentkę zajście w ciążę [137]. Wskazania do leczenia operacyjnego u dzieci rozpatrywane są indywidualnie, przy czym pęknięcia lub rozwarstwienia tętniaków aorty są w tej populacji wiekowej niezmiernie rzadkie. Operacje tętniaków aorty polegają na wycięciu zagrożonego pęknięciem odcinka aorty i zastąpieniu go protezą naczyniową. Po raz pierwszy opisu metody takiej operacji dokonali brytyjscy kardiochirurdzy Hugh Bentall i Antony De Bono w 1968 r.

[148]. Operacja metodą Bentalla De Bono polega na wycięciu poszerzonej aorty wraz z zatokami wieńcowymi i zastawką aortalną, a następnie wszczępieniu w to miejsce konduitu, czyli protezy naczyniowej z protezą mechaniczną zastawki aortalnej. Do boków protezy przyszywane są ujścia obu tętnic wieńcowych. Operacja Bentalla De Bono przez wiele lat pozostawała złotym standardem w leczeniu pacjentów z zespołem Marfana. W kolejnych latach opracowano zabiegi oszczędzające zastawkę aortalną – operację Yacouba w 1979 r., a następnie modyfikację tego zabiegu – operację Davida w 1992 r. Operacja Davida polega na reimplantacji płatków zastawki aortalnej do wnętrza protezy naczyniowej, której początek wszczępiony jest pod pierścieniem zastawki aortalnej, a koniec łączy się bezpośrednio z aortą wstępującą oraz na reimplantacji naczyń wieńcowych. Ze względu na brak zatok Valsalvy i konieczność wszywania płatków zastawki do wnętrza protezy, jest to zabieg trudny technicznie i obciążający dla pacjenta ze względu na swoją czasochłonność. Operacja Davida wiąże się z ryzykiem powtórnej operacji z powodu niedomykalności zastawki aortalnej - około 7-9% ryzykiem reoperacji po 10 latach. Ogromną zaletą tego zabiegu chirurgicznego jest jednak brak konieczności przyjmowania antykoagulantów, a więc lepsza jakość życia pacjenta oraz ograniczenie ryzyka powikłań krwotocznych, zakrzepowozatorowych i infekcyjnego zapalenia wsierdza. Operacje oszczędzające zastawkę aortalną dedykowane są pacjentom, u których płatki zastawki aortalnej nie są istotnie strukturalnie zmienione, a niedomykalność zastawki jest spowodowana poszerzeniem pierścienia aortalnego. Stosowane obecnie wewnątrznaczyniowe stentgrafty nie są zalecane w zespole Marfana, przede wszystkim z powodu dużego ryzyka wystąpienia kolejnego tętniaka aorty w miejscu przylegającym do zaimplantowanego stentgraftu [18]. Ryzyko rozwinięcia kolejnego tętniaka aorty, wymagającego operacji kardiochirurgicznej ocenia się według różnych badań na 30 nawet do 70% [70]. Najrozleglejszymi operacjami u pacjentów z zespołem Marfana są operacje tętniaków i rozwarstwień aorty zstępującej oraz piersiowo-brzuszej. Wymagają one współpracy kardiochirurgów z chirurgami naczyniowymi, często przeprowadzane są w kilku etapach i obarczone są największym ryzykiem powikłań i zgonu. Operacje na tych odcinkach aorty wiążą się ponadto z ryzykiem porażenia kończyn dolnych, czy rozwoju pęcherza neurogennego w wyniku niedokrwienia rdzenia kręgowego.

Drugą, po tętniakach aorty, najczęstszą przyczyną kwalifikacji pacjentów z zespołem Marfana do operacji kardiochirurgicznej jest ciężka niedomykalność zastawki mitralnej. W większości jest to niedomykalność w mechanizmie wypadania płatków zastawki. W tej grupie pacjentów wykonuje się zarówno operacje naprawcze zastawki, jak i jej wymianę.

2.8.4. WYSIŁEK FIZYCZNY I SPORT

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca wszystkim pacjentom z zespołem Marfana unikanie wysiłku fizycznego o dużym natężeniu, szczególnie ćwiczeń izometrycznych,

współzawodnictwa sportowego i sportów kontaktowych [18]. W praktyce wyklucza to możliwość wyczynowego uprawiania sportu przez pacjenta z rozpoznaniem zespołu Marfana, nawet gdy nie ma on istotnych nieprawidłowości w układzie sercowo – naczyniowym.

Inne podejście zaprezentowano w wytycznych amerykańskich American College of Cardiology (36th Bethesda Conference), gdzie dopuszczenie do sportu oparto przede wszystkim na echokardiograficznej ocenie aorty wstępującej [149]:

- jeśli wymiar aorty wstępującej nie przekracza 40 mm u dorosłych lub dwóch odchyłeń standardowych u dzieci, nie występuje umiarkowana lub ciężka niedomykalność zastawki mitralnej, a wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwienia aorty lub nagłego zgonu u osoby z zespołem Marfana jest nieobciążony: pacjenci mogą uprawiać sport wyczynowy o umiarkowanym natężeniu statycznym i niskim natężeniu dynamicznym, czyli klasa IA (bilard, kręgle, krykiet, curling, golf, strzelanie) i IIA (lucznictwo, wyścigi samochodowe, skoki do wody, sporty jeździeckie, sporty motocyklowe),
- w przypadku poszerzenia aorty wstępującej powyżej 40 mm u dorosłych lub dwóch odchyłeń standardowych u dzieci, przewlekłego rozwarstwienia aorty, wcześniejszej operacji aorty, czy umiarkowanej lub ciężkiej niedomykalności zastawki mitralnej - dopuszczany jest udział zawodowy jedynie w sportach o najniższym natężeniu statycznym i dynamicznym - klasa IA (jak wyżej).
- niezależnie od stopnia poszerzenia aorty pacjenci nie powinni uczestniczyć w sportach kontaktowych oraz związanych z dużym ryzykiem urazu ciała.

Wskazaniem do ograniczenia aktywności fizycznej mogą być także nieprawidłowości w zakresie innych układów np. nawracające odmy opłucnowe, podwichnięcie soczewki, zagrażające odwarstwienie siatkówki, ciężka skolioza, czy nasilona wiotkość stawów.

2.8.5. CIĄŻA I PORÓD

Ciąża u pacjentki z zespołem Marfana, nawet bez poszerzenia aorty, związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań kardiologicznych i śmierci matki. W czasie ciąży zmiany hemodynamiczne oraz zmiany hormonalne (prowadzące do przebudowy histologicznej ściany aorty), zwiększają ryzyko rozwarstwienia aorty, do którego najczęściej dochodzi w trzecim trymestrze ciąży lub we wczesnym okresie porodu. Do czynników ryzyka rozwarstwienia aorty w czasie ciąży zalicza się: jej średnicę wyjściową > 40 mm, szybkie poszerzanie przed ciążą, poszerzanie w czasie ciąży i dodatni wywiad rodzinny w kierunku rozwarstwienia aorty. Światowa Organizacja Zdrowia wyróżniła klasy ryzyka wystąpienia zagrażającego życiu rozwarstwienia aorty w zależności od jej średnicy przed ciążą [150]:

- prawidłowy wymiar aorty – (klasa II/III, konieczna indywidualizacja ryzyka), rozwarstwienie aorty w przypadku średnicy naczynia < 40 mm jest rzadkie, jednak nie istnieje całkowicie bezpieczna szerokość aorty,
- aorta o średnicy 40-45 mm – (klasa III, wyraźnie zwiększone ryzyko), w tej grupie pacjentek należy rozważyć elektywną operację kardiologiczną w zależności od czynników ryzyka tj. szybkiego poszerzania się aorty i rozwarstwienia aorty w rodzinie,
- aorta o średnicy >45 mm – (klasa IV, ciężka przeciwwskazana), ze względu na duże ryzyko rozwarstwienia należy zdecydowanie odradzać ciążę bez uprzedniego leczenia operacyjnego.

U pacjentek po operacji naprawczej aorty wstępującej nadal występuje wysokie ryzyko rozwarstwienia dalszej części aorty. U pacjentki ciężarnej z zespołem Marfana zagrożenie może stanowić również umiarkowana lub ciężka niedomykalność zastawki mitralnej, która niezoperowana przed ciążą może ulec progresji i doprowadzić do niewydolności układu krążenia. Ciąża pacjentek z zespołem Marfana powinna być zaplanowana i prowadzona zarówno przez położnika, jak i kardiologa. Przed ciążą należy omówić związane z nią ryzyko oraz przeprowadzić gruntowną ocenę układu krążenia, w tym badanie obrazowe całej aorty.

Zgodnie z zaleceniami ESC kontrolne badanie echokardiograficzne w czasie ciąży należy wykonywać co 4–12 tygodni, w zależności od wymiarów aorty oraz 6 miesięcy po porodzie [150]. Rekomenduje się stosowanie beta-adrenolityków, które mogą zmniejszyć ryzyko rozwarstwienia aorty i poprawić przeżywalność. U kobiet przyjmujących beta-adrenolityki należy ściśle kontrolować wzrastanie płodu. U wszystkich pacjentek konieczne jest monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Poród powinien odbyć się w ośrodku, w którym możliwe jest leczenie kardiologiczne. W wytycznych ESC nie ma jednoznacznych, bezwzględnych przeciwwskazań do porodu drogami natury. Cięcie cesarskie należy jednak rozważyć u kobiet z zespołem Marfana i średnicą aorty powyżej 45 mm, ostrym lub przewlekłym rozwarstwieniem aorty oraz ostrą, oporną na leczenie niewydolnością serca (klasa zaleceń II a). Cięcie cesarskie można także rozważyć (klasa zaleceń II b) u pacjentek ze średnicą aorty 40–45 mm. U kobiet ze średnicą aorty poniżej 40 mm zalecany jest poród drogami naturalnymi [150]. W przypadku podjęcia decyzji o porodzie drogami natury u ciężarnych z poszerzoną aortą zaleca się znieczulenie zewnątrzoponowe i skrócenie drugiego okresu porodu, celem zapobiegnięcia nagłym wzrostom ciśnienia tętniczego, które mogą być przyczyną rozwarstwienia aorty.

2.9. ROKOWANIE

W pracy z 1972 r., a więc sprzed okresu rozwiniętego leczenia zabiegowego i farmakologicznego, średnia długość życia pacjentów z zespołem Marfana wynosiła 32 lata [151]. W porównaniu do oczekiwanej wówczas długości życia ogólnej populacji było to skrócenie o 30-40%. We wspomnianej publikacji przyczynami zgonów były: pęknięcie tętniaka aorty u 16%, rozwarstwienie aorty (11%), zgon związany z operacją kardiochirurgiczną aorty (5%), niedomykalność zastawki aortalnej (11%), infekcyjne zapalenie wsierdzia (3%), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn (5%), a także migotanie komór bezpośrednio po operacji ortopedycznej (1%) i samobójstwo (1%). Rozwój technik kardiochirurgicznych, możliwość operacji elektrycznych, leczenie farmakologiczne, profilaktyka infekcyjnego zapalenia wsierdzia, znacznie większe możliwości diagnostyczne oraz zwiększenie świadomości na temat zespołu Marfana, w chwili obecnej pozwalają tej grupie pacjentów osiągnąć długość życia zbliżoną do populacji ogólnej – w 1993 r. średnią długość życia pacjentów z zespołem Marfana oceniono na 72 lata [152]. Z niewyjaśnionych do tej pory przyczyn przeżycie jest istotnie dłuższe u kobiet niż u mężczyzn. Dalsze badania nad populacją pacjentów z zespołem Marfana, ich wnikliwa ocena i analiza, wprowadzenie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych może przyczynić się do zmiany wytycznych i dalszego postępowania, a przede wszystkim wpłynąć na dalsze wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia tej grupy pacjentów.

III. CELE BADANIA

Głównym celem przeprowadzonego badania była analiza układu krążenia u pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych, ze szczególnym uwzględnieniem echokardiograficznej oceny aorty, pnia płucnego, zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej.

Do drugorzędowych celów pracy należały:

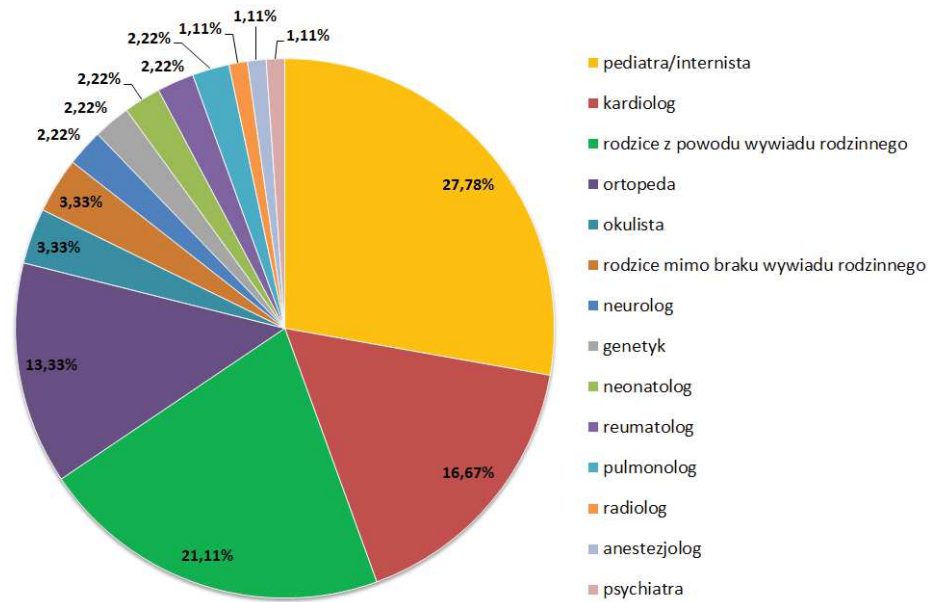
- ocena przyczyn kwalifikacji do operacji kardiochirurgicznych oraz częstości występowania rozwarstwienia aorty i zgonów wśród pacjentów z zespołem Marfana,
- ocena częstości i rodzaju występowania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia wśród pacjentów z zespołem Marfana i wśród pacjentów marfanoidalnych,
- porównanie ciężkości przebiegu kardiologicznego pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu (*de novo*),

IV. MATERIAŁ I METODY

4.1. Badana populacja pacjentów

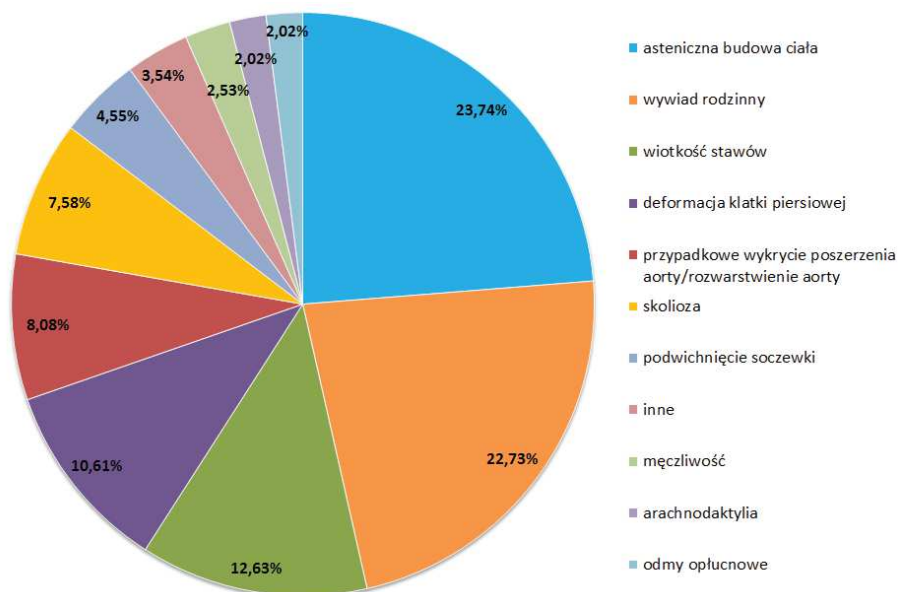
Do badania włączono 144 pacjentów (77 dzieci i 67 dorosłych), którzy zostali skierowani do Poradni lub Kliniki Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w okresie od 01.02.2015 r. do 31.05.2016 r. z powodu podejrzenia lub rozpoznania zespołu Marfana.

Podejrzenie zespołu Marfana zostało wysunięte u większości pacjentów przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (internistów i pediatrów), kardiologów i kardiologów dziecięcych, ortopedów oraz okulistów – szczegółowy rozkład lekarzy specjalistów, którzy wysunęli podejrzenie zespołu Marfana u pacjentów włączonych do badania przedstawiono poniżej na wykresie 1. U dużej części pacjentów (21,11%) podejrzenie zespołu Marfana wysunęli rodzice pacjentów.



Wykres 1. Rozkład procentowy lekarzy specjalistów, którzy jako pierwsi wysunęli podejrzenie zespołu Marfana u pacjentów włączonych do badania, z uwzględnieniem odsetka pacjentów, u których podejrzenie zespołu Marfana zostało wysunięte przez rodziców (kolor ciemnozielony)

Do najczęstszych przyczyn wysunięcia podejrzenia zespołu Marfana należały: wysoka i szczupła (asteniczna) budowa ciała, wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana, nadmierna wiotkość stawów, nieprawidłowości w układzie kostno-stawowym (deformacja klatki piersiowej, skolioza), przypadkowe wykrycie poszerzenia aorty lub rozwarstwienie aorty oraz podwichnięcie soczewki (**Wykres 2**).



Wykres 2. Rozkład procentowy nieprawidłowości, na podstawie których wysunięto podejrzenie zespołu Marfana u wszystkich pacjentów włączonych do badania

Do badania włączono wszystkich skierowanych pacjentów. Pacjenci lub ich prawni opiekunowie wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu po zapoznaniu się z jego protokołem, który został zatwierdzony przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

4.2. Przeprowadzane badania

Wszyscy pacjenci zostali poddani wymienionym poniżej badaniom:

- szczegółowemu badaniu podmiotowemu z uwzględnieniem wywiadu okołoporodowego, rozwojowego, dolegliwości typowych dla zespołu Marfana oraz dokładnego wywiadu rodzinnego, zgodnie z opracowanym formularzem,
- badaniu fizykalnemu ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowości występujących w chorobach tkanki łącznej oraz pomiarów antropometrycznych zgodnie z opracowanym formularzem,
- spoczynkowemu badaniu elektrokardiograficznemu (EKG),
- ciągłemu ambulatoryjnemu 24-godzinnemu monitorowaniu EKG metodą Holtera,
- przezklatkowemu badaniu echokardiograficznemu, ze szczególnym uwzględnieniem wymiarów aorty i pnia płucnego oraz budowy i funkcji zastawki aortalnej i dwudzielnej - szczegółowy opis metody badania omówiono poniżej,
- badaniu okulistycznemu z oceną ostrości wzroku z uwzględnieniem wady refrakcji, z pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego, badaniem w lampie szczelinowej z oceną soczewki oraz dna oka po rozszerzeniu źrenicy,
- pełnemu badaniu ortopedycznemu ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowości typowych dla chorób tkanki łącznej,
- konsultacji przez specjalistę genetyki klinicznej.

Badanie okulistyczne wykonywano w Klinice Okulistyki GUMed, a badanie ortopedyczne w Klinicznym Oddziale Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu dla Dzieci i Młodzieży GUMed. Pozostałe badania były wykonywane w Klinice Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca GUMed.

4.2.1. Spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne

U każdego pacjenta wykonano spoczynkowe 12-odprowadzeniowe EKG. Dokonano rutynowej oceny zapisu z uwzględnieniem norm wiekowych zgodnie z rekomendacjami Polskiego

Towarzystwa Kardiologicznego opublikowanymi w „Zaleceniach dotyczących rozpoznań elektrokardiograficznych” [153]. Skorygowany odstęp QT obliczano przy pomocy wzoru Bazzeta.

4.2.2. Monitorowanie EKG metodą Holtera

U każdego z pacjentów wykonano ciągłe ambulatoryjne monitorowanie EKG metodą Holtera. Zapis EKG prowadzono przez minimum 18 godzin za pomocą trzykanałowego rejestratora *Digi Trak XT Philips* z 5 elektrod. Odczyt prowadzono przy użyciu zestawu komputerowego z wykorzystaniem oprogramowania *Philips Zymed 1810 Holter Analysis ver. 2.9.4.1*.

Oceniano rytm prowadzący, częstość akcji serca, jego zmienność dobową, oceniano profil zaburzeń rytmu serca – całkowitą liczbę pobudzeń komorowych i nadkomorowych oraz dokonywano ręcznego pomiaru odstępu QT.

Pobudzenia nadkomorowe lub komorowe uznano za sporadyczne jeśli występowały w liczbie do 100 na dobę, powyżej 100 na dobę pobudzenia uznawano jako częste. Za częstoskurcz nadkomorowy uznawano co najmniej 3 pobudzenia nadkomorowe, a za częstoskurcz komorowy przyjęto co najmniej 3 pobudzenia komorowe [154,155].

4.2.3. Przekłatkowe badanie echokardiograficzne

Przekłatkowe badanie echokardiograficzne przeprowadzono przy użyciu aparatów *Vivid E95* i *Vivid S6* firmy *General Electric*, przy użyciu głowic M5Sc i 6S. Obrazy wykonano w oknach przymostkowym, koniuszkowym, podmostkowym i nadmostkowym. W trakcie badania zastosowano obrazowanie harmoniczne dwuwymiarowe, obrazowanie jednowymiarowe (tryb M-mode) oraz techniki doplerowskie (dopler fali ciągłej CW, dopler fali pulsacyjnej PW, dopler kolorowy). W czasie badania rejestrowany był jednocześnie sygnał EKG z odprowadzeń kończynowych. Wszystkie echokardiogramy zostały zarejestrowane cyfrowo na dysku twardym w formacie DICOM i poddane późniejszej analizie off-line.

Analizę echokardiograficzną rozpoczynano od podstawowego badania echokardiograficznego. Oceniano położenie przedsionków i ich budowę, wzajemne połączenia przedsionkowo – komorowe i komorowo – naczyniowe, wielkość jam serca, czynność skurczową i rozkurczową mięśnia lewej oraz prawej komory, spływ żył systemowych i płucnych, ciągłość przegród serca, morfologię i funkcję zastawek przedsionkowo – komorowych i tętniczych, odejście i początkowy odcinek tętnic wieńcowych, łuk aorty oraz osierdzie. W populacji pacjentów pediatrycznych badanie wykonywano zgodnie z zaleceniami Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi echokardiografii dziecięcej [156]. W populacji pacjentów dorosłych badanie wykonywano według rekomendacji Europejskiego Towarzystwa

Echokardiografii
i Amerykańskiego Stowarzyszenia Echokardiografii [157].

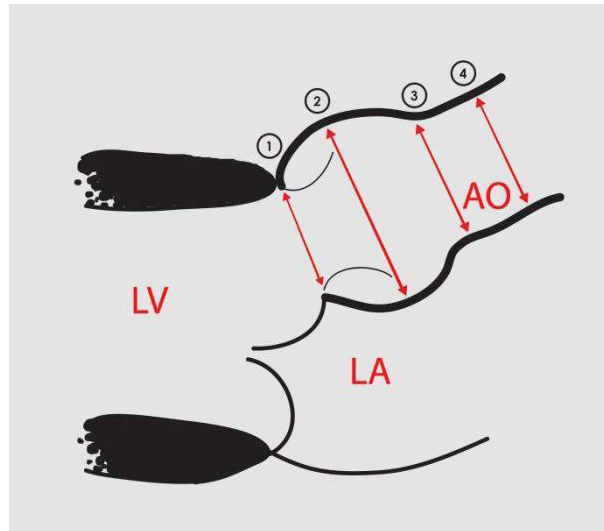
4.2.3.1. Szczegółowy opis metody pomiarów średnicy aorty i analizy uzyskanych wyników

Oprócz klasycznych pomiarów echokardiograficznych szczegółowo oceniano średnicę aorty na całym jej przebiegu:

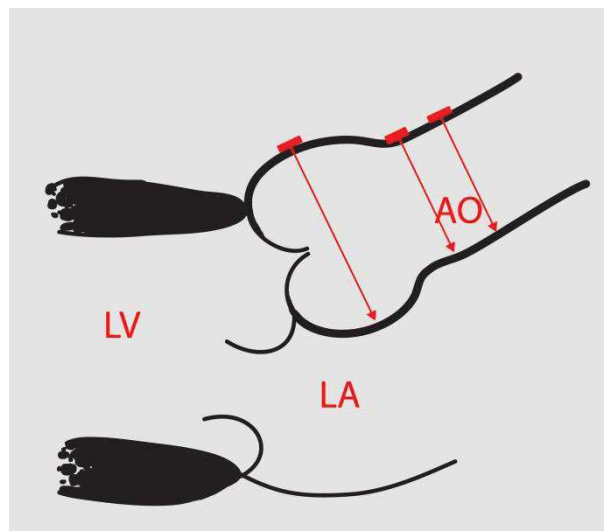
- **aorta wstępująca**

Aortę wstępującą obrazowano w projekcji przymostkowej w osi długiej oraz w modyfikacjach tej projekcji. Dokonywano pomiarów największej średnicy aorty na czterech poziomach: pierścienia zastawki aortalnej, zatok Valsalvy, połączenia zatokowo-cylindrycznego (sinotubular junction, STJ) oraz części dystalnej aorty wstępującej.

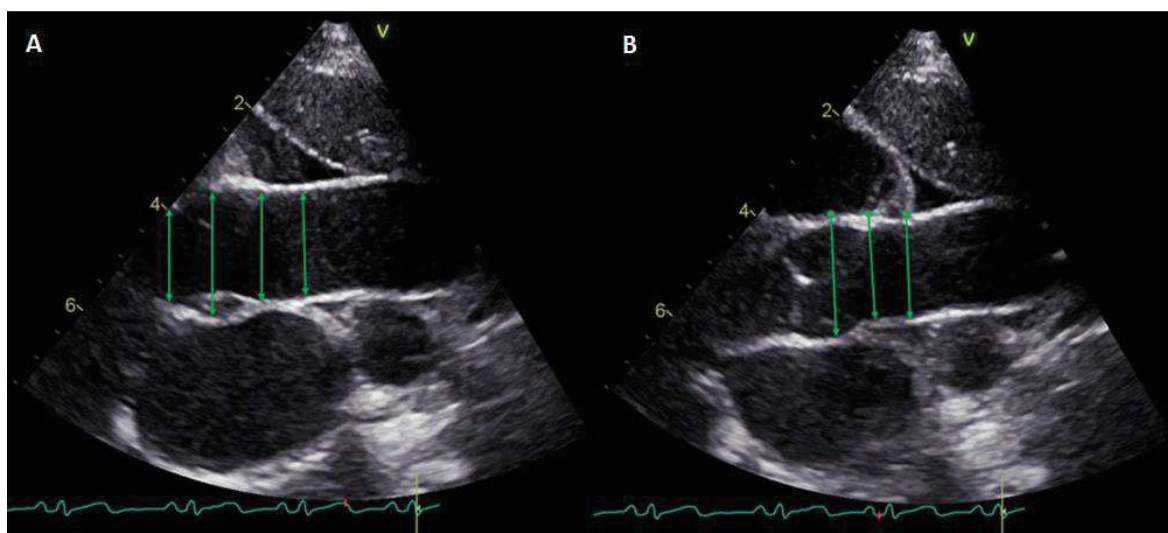
Pomiarów dokonywano prostopadle do osi przepływu w aorcie (prostopadle do długiej osi naczynia). Średnicę pierścienia aortalnego mierzono w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*), co odpowiada w EKG ramieniu zstępującemu załamka T, techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) (**Rycina 9 i 11 a**). Średnicę aorty wstępującej na pozostałych poziomach mierzono w końcowej fazie rozkurczu (bezpośrednio przed zespołem QRS) (*end-diastole*) techniką przodującej krawędzi (*leading edge*) (**Rycina 10 i 11 b**). W grupie pacjentów pediatrycznych dodatkowo dokonywano pomiarów średnicy aorty wstępującej na wszystkich wymienionych wyżej poziomach w środkowej fazie skurczu techniką średnicy wewnętrznej. Przy doborze metody pomiarów poszczególnych odcinków aorty kierowano się zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Echokardiografii i Amerykańskiego Stowarzyszenia Echokardiografii oraz, szczególnie w grupie pediatrycznej, dostępnymi opracowaniami norm, w których stosowano różne techniki wymiarowania aorty [157,158,159] (**Tabela 2 i 3**). Dla każdego poziomu aorty pomiarów dokonywano co najmniej trzykrotnie w różnych zarejestrowanych obrazach.



Rycina 9. Wymiarowanie aorty wstępującej techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*). Wyszczególniono kolejne odcinki aorty wstępującej: 1 - pierścień aortalny, 2 - opuszka aorty, 3 – STJ, 4 – część dystalna aorty wstępującej



Rycina 10. Wymiarowanie aorty wstępującej techniką przodującej krawędzi (*leading edge*) w końcowej fazie rozkurczu (*end-diastole*)



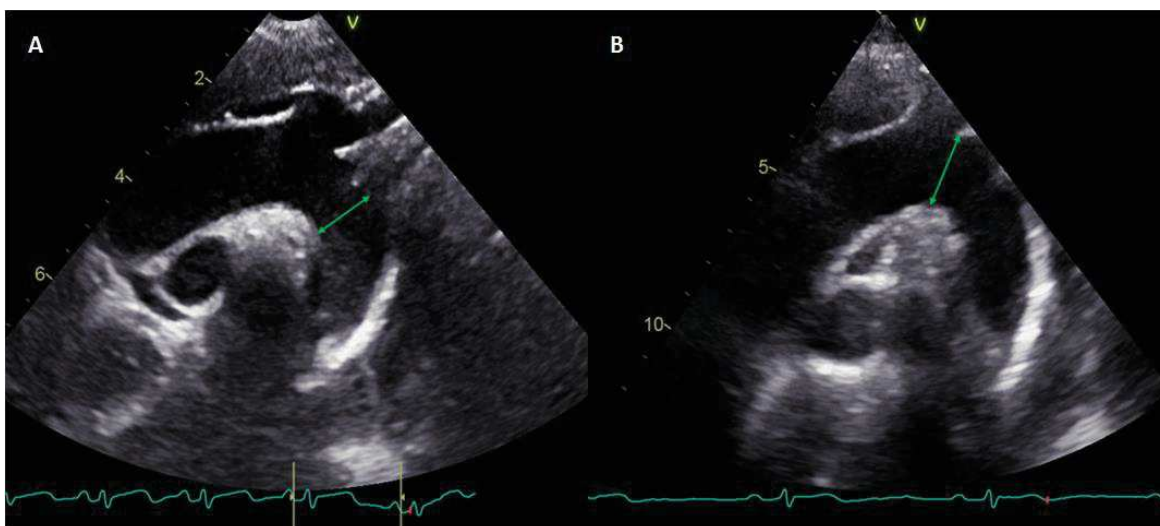
Rycina 11. Obraz z badania echokardiograficznego, zmodyfikowana projekcja przymostkowa w osi długiej: **A** - wymiarowanie aorty wstępującej techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*), **B** - wymiarowanie aorty wstępującej techniką przodującej krawędzi (*leading edge*) w końcowej fazie rozkurczu (*end-diastole*)

W populacji dzieci uzyskane wyniki średnicy aorty odnoszono do powierzchni ciała pacjenta (body surface area, BSA) oraz do płci, w populacji dorosłych do BSA, płci oraz wieku. Poszerzenie aorty zdefiniowano przy użyciu liczby *z-score*, będącej ekwiwalentem liczby odchyłeń standardowych, którymi dany wymiar aorty różni się od średniego dla danej powierzchni ciała, płci i wieku. Liczba *z-score* +2 odpowiada 95. percentylowi, a *z-score* +3 odpowiada 99. percentylowi. Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami Ghent za poszerzenie aorty znamienne do rozpoznania zespołu Marfana uznaje się średnicę aorty odpowiadającą liczbie $z\text{-score} \geq 2$ (wyjątkiem są pacjenci < 20 r.ż. z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku zespołu Marfana, u których za istotne poszerzenie opuszki przyjmuje się liczbę $z\text{-score} \geq 3$). Jako górną granicę normy średnicy opuszki aorty przyjęto w niniejszej pracy zakres liczby *z-score* od +1,9 do +1,99.

W populacji dziecięcej do obliczenia liczby *z-score* dla średnicy aorty wstępującej zastosowano kalkulator oparty na normach wymiarów aorty opracowanych przez Gautiera i wsp. oraz w celach porównawczych kalkulator wykorzystujący normy opracowane przez Pettersena i wsp. [158,159]. W grupie pacjentów dorosłych do obliczenia liczby *z-score* dla średnicy opuszki aorty zastosowano kalkulator i normy opracowane przez Devereux i wsp., a dla pozostałych odcinków aorty wstępującej oraz w celach porównawczych dla opuszki aorty normy opracowane przez Roman i wsp. [160,161] (**Tabela 2 i 3**).

- **łuk aorty**

Łuk aorty obrazowano w projekcji nadmostkowej, w której uzyskiwano przekrój podłużny aorty. W populacji pediatrycznej średnicę łuku aorty mierzono pomiędzy odejściem pnia ramienno-głowego a odejściem tętnicy szyjnej wspólnej lewej, prostopadłe do długiej osi naczynia. Pomiarów dokonywano w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*) techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) (**Rycina 12 b**). W grupie pacjentów dorosłych średnicę łuku aorty mierzono prostopadłe do przepływu krwi na wysokości dalszej ściany lewej tętnicy podobojczykowej, techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w końcowej fazie rozkurczu (*end-diastole*) (**Rycina 12 a**). Wybór różnych metod pomiaru szerokości łuku aorty związany był z dostępnymi opracowaniami norm. Dla populacji pediatrycznej odniesiono się do norm opracowanych przez Pettersena i wsp., a w przypadku populacji pacjentów dorosłych zastosowano normy opracowane przez Mireę i wsp. [159,162] (**Tabela 2 i 3**).

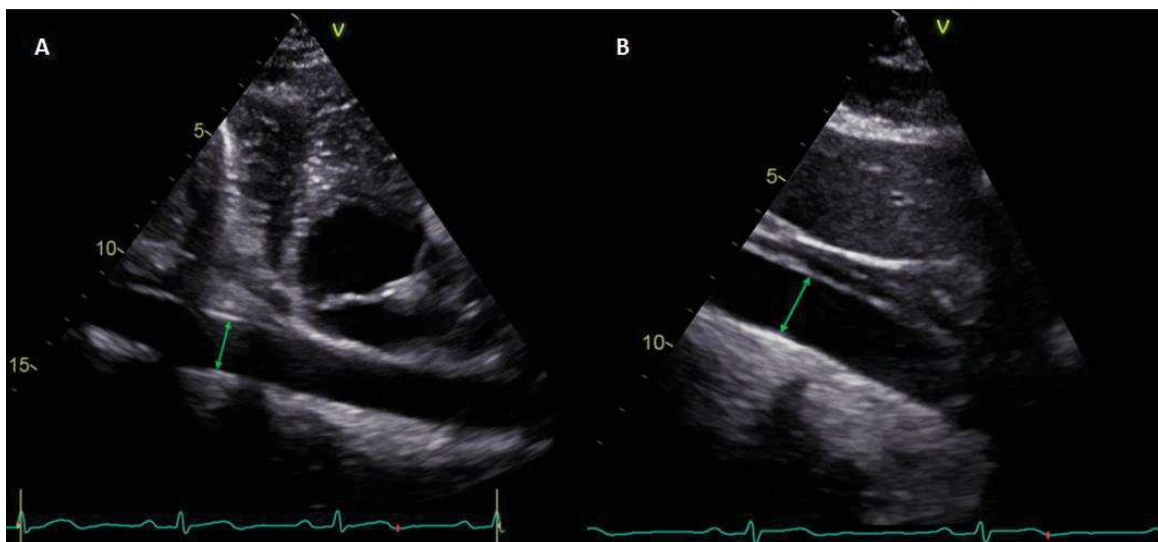


Rycina 12. Obraz z badania echokardiograficznego, projekcja nadmostkowa: **A** - wymiarowanie łuku aorty w populacji dorosłych - technika średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w końcowej fazie rozkurczu (*end-diastole*), **B** – wymiarowanie łuku aorty w populacji pediatrycznej – technika średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*)

- **aorta zstępująca**

Część zstępującą aorty piersiowej oceniano w osi długiej w projekcji koniuszkowej 4-jamowej i 2-jamowej, natomiast aortę brzuszną w osi długiej w projekcji podmostkowej, zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Echokardiografii [163] (**Rycina 13 a,b**). Zarówno w populacji pediatrycznej, jak i w grupie pacjentów dorosłych średnicę aorty zstępującej mierzono w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*) techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*). U pacjentów

dorosłych za prawidłowy wymiar uznawano średnicę aorty zstępującej (zarówno piersiowej, jak i brzusznej) do 30 milimetrów, zgodnie z normami opracowanymi przez Evangelistę i wsp. [163]. W populacji dzieci stosowano normy w odniesieniu do płci i BSA opracowane przez Pettersena i wsp. [159].



Rycina 13. Obraz z badania echokardiograficznego, projekcja podmostkowa: **A** - wymiarowanie aorty piersiowej techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*), **B** - wymiarowanie aorty brzusznej techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*)

Odcinek aorty / pień płucny	Technika pomiaru	Zastosowane normy
pierścień aortalny	technika średnicy wewnętrznej w środkowej fazie skurczu	Gautier i wsp.
opuszka aorty	technika przodującej krawędzi w końcowej fazie rozkurczu (<i>technika średnicy wewnętrznej w środkowej fazie skurczu</i>)	Gautier i wsp., (w celach porównawczych Pettersen i wsp.)
połączenie zatokowo-cylindryczne	technika przodującej krawędzi w końcowej fazie rozkurczu	Gautier i wsp.
część dystalna aorty wstępującej		
łuk aorty	technika średnicy wewnętrznej w środkowej fazie skurczu	Pettersen i wsp.
aorta piersiowa		
aorta brzuszna		
pień płucny		

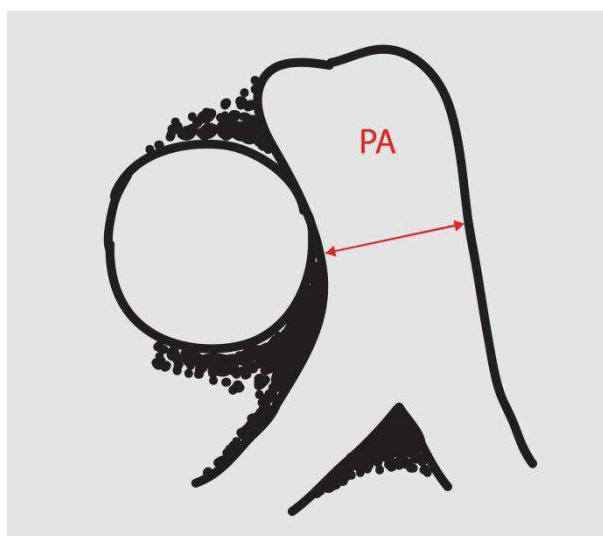
Tabela 2. Zastosowane normy oraz techniki wymiarowania poszczególnych odcinków aorty i pnia płucnego w populacji pediatrycznej.

Odcinek aorty / pień płucny	Technika pomiaru	Zastosowane normy
pierścień aortalny	technika średnicy wewnętrznej w środkowej fazie skurczu	Roman i wsp.
opuszka aorty	technika przodującej krawędzi w końcowej fazie rozkurczu	Devereux i wsp., (w celach porównawczych Roman i wsp.)
połączenie zatokowo-cylindryczne	technika przodującej krawędzi w końcowej fazie rozkurczu	Roman i wsp.
część dystalna aorty wstępującej		
łuk aorty	technika średnicy wewnętrznej w końcowej fazie rozkurczu	Mirea i wsp.
aorta piersiowa	technika średnicy wewnętrznej w środkowej fazie skurczu	Evangelista i wsp.
aorta brzuszna		
pień płucny	technika przodującej krawędzi w końcowej fazie rozkurczu	Sheikhzadeh i wsp.

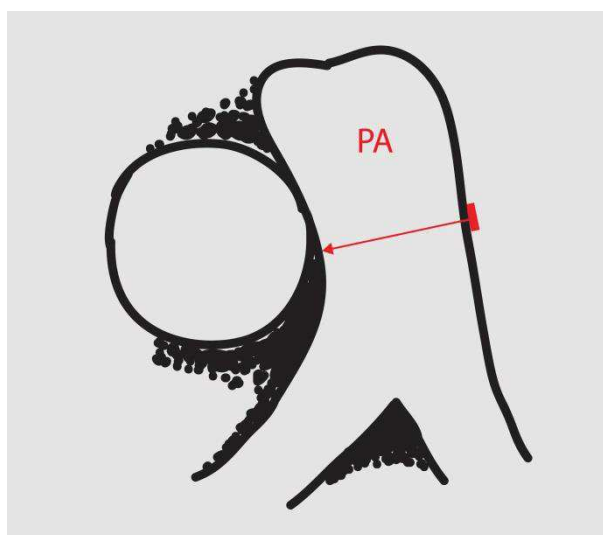
Tabela 3. Zastosowane normy oraz techniki wymiarowania poszczególnych odcinków aorty i pnia płucnego w populacji pacjentów dorosłych.

4.2.3.2. Szczegółowy opis metody pomiaru średnicy pnia płucnego

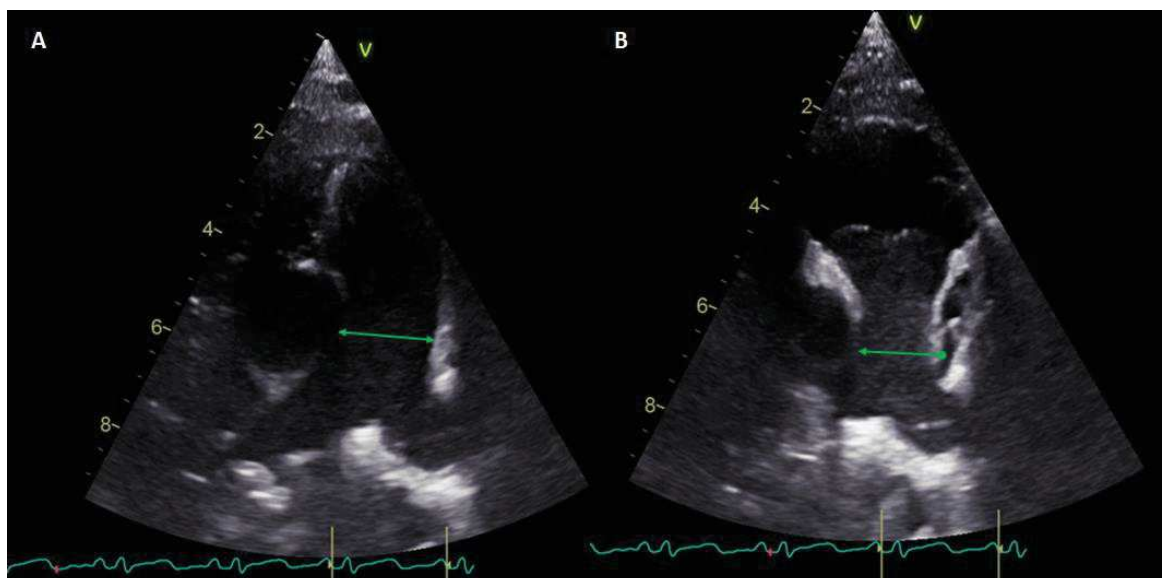
Kolejnym elementem badania echokardiograficznego była ocena średnicy pnia płucnego. Pień płucny obrazowano w projekcji przymostkowej w osi krótkiej. Pomiarów dokonywano prostopadle do długiej osi naczynia w połowie odległości między zastawką płucną a rozwidleniem pnia płucnego na gałęzi (Rycina 14 - 16). W populacji pediatrycznej pomiarów dokonywano w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*) techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) (Rycina 14 i 16 a), natomiast w populacji pacjentów dorosłych średnicę pnia płucnego mierzono w końcowej fazie rozkurczu (*end-diastole*), techniką przodującej krawędzi (*leading edge*) (Rycina 15 i Rycina 16 b). Wybór różnych metod pomiaru szerokości pnia płucnego związany był z dostępnymi opracowaniami norm. Dla populacji pediatrycznej odniesiono się do norm opracowanych przez Pettersena i wsp., a w populacji pacjentów dorosłych zastosowano normy opracowane przez Sheikhzadeh i wsp. [159,164].



Rycina 14. Wymiarowanie średnicy pnia płucnego. Pomiar prostopadle do długiej osi naczynia w połowie odległości między zastawką płucną a rozwidleniem pnia płucnego na gałęzie, dokonany w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*) techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*)



Rycina 15. Wymiarowanie średnicy pnia płucnego. Pomiar prostopadle do długiej osi naczynia w połowie odległości między zastawką płucną a rozwidleniem pnia płucnego na gałęzie, dokonany w końcowej fazie rozkurczu (*end-diastole*), techniką przodującej krawędzi (*leading edge*)



Rycina 16. Obraz z badania echokardiograficznego, projekcja przymostkowa w osi krótkiej. Wymiarowanie średnicy pnia płucnego: **A** – w populacji pediatrycznej: w środkowej fazie skurczu (*mid-systole*) techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*), **B** - w populacji dorosłych: w końcowej fazie rozkurczu (*end-diastole*), techniką przodującej krawędzi (*leading edge*)

4.2.3.3. Ocena zastawki dwudzielnej i aortalnej

W badaniu echokardiograficznym szczegółowo oceniano budowę i funkcję zastawki dwudzielnej i aortalnej. W przypadku występowania niedomykalności zastawek, stopień ciężkości niedomykalności oceniano zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących postępowania w zastawkowych wadach serca [165]. Prolaps płatków zastawki mitralnej rozpoznawano, gdy co najmniej jeden płatek zastawki w trakcie skurczu komór wypadł do lewego przedsionka o co najmniej 2 milimetry powyżej płaszczyzny pierścienia mitralnego.

4.3. Rozpoznanie zespołu Marfana

Po wykonaniu wyżej opisanych badań diagnostycznych, przeprowadzono analizę pacjentów pod kątem rozpoznania zespołu Marfana. W tej ocenie oparto się przede wszystkim na międzynarodowych zmodyfikowanych kryteriach rozpoznania Ghent z 2010 r., opracowanych przez Loeysa, Dietza i wsp. (**Tabela 4 a,b**) oraz na ocenie przez specjalistę genetyki klinicznej [34].

Przy braku dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku zespołu Marfana:

- 8) poszerzenie opuszki aorty* i podwichnięcie soczewki,
- 9) poszerzenie opuszki aorty * i stwierdzenie mutacji genu FBN1,
- 10) poszerzenie opuszki aorty * i ≥ 7 punktów w skali systemowej,
- 11) podwichnięcie soczewki i stwierdzenie mutacji FBN1 (opisanej wcześniej jako związana z poszerzeniem aorty).

Przy dodatnim wywiadzie rodzinnym:

- 12) podwichnięcie soczewki i wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana,
- 13) ≥ 7 punktów w skali systemowej i wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana,
- 14) poszerzenie opuszki aorty ≥ 2 odchylenia standardowe (*z-score*), a ≤ 20 roku życia ≥ 3 odchylenia standardowe (*z-score*) i wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana.

Tabela 4a. Międzynarodowe zmodyfikowane kryteria rozpoznania zespołu Marfana na podstawie Loeyisa i Dietza i wsp. (*poszerzenie opuszki aorty ≥ 2 odchylenia standardowe (*z-score*) lub rozwarstwienie aorty). Zastrzeżeniem jest konieczność wykluczenia u pacjenta zespołu Shprintzena-Goldberga, Loeyisa-Dietza i Ehlersa-Danlosa).

Skala systemowa:

- objaw kciuka lub nadgarstka - 1 pkt / objaw kciuka i nadgarstka - 3 pkt,
- klatka piersiowa kurza - 2 pkt / klatka piersiowa szewska lub asymetria klatki piersiowej - 1 pkt
- deformacja śródstopia - 2 pkt / płaskostopie - 1 pkt
- odma opłucnowa - 2 pkt
- ektazja worka opony twardej - 2 pkt
- protruzja głowy kości udowej - 2 pkt
- zmniejszony stosunek górnej części ciała do dolnej i zwiększony stosunek rozpiętości ramion do wzrostu przy niewystępowaniu ciężkiej skoliozy – 1 pkt
- skolioza lub kifoza w odcinku piersiowo – lędźwiowym – 1 pkt
- ograniczone prostowanie stawu łokciowego ($<170^\circ$) – 1 pkt
- cechy dysmorficzne twarzy (≥ 3 z 5 cech): dolichocefalia, enoftalmia, ustawienie szpar powiekowych skośnie w dół (antymongoidalnie), hipoplazja policzków, retrognacja -1 pkt
- rozstępy – 1 pkt
- krótkowzroczność $> 3 D$ – 1 pkt
- wypadanie płatką zastawki mitralnej – 1 pkt

Tabela 4b. Skala systemowa międzynarodowych zmodyfikowanych kryteriów rozpoznania zespołu Marfana na podstawie Loeyisa i Dietza i wsp.

4.4. Analiza statystyczna

Zmienne przedstawiono za pomocą średniej \pm odchylenie standardowe (standard deviation, SD), mediany i rozstępu ćwiartkowego (interquartile range, IQR) lub za pomocą proporcji. Zgodności rozkładu zmiennych ciągłych z rozkładem normalnym sprawdzano z użyciem testu Kołmogorowa-Smirnowa. Istotność statystyczną różnic między średnimi zmiennych ciągłych niezależnych o rozkładzie normalnym oceniano testem t-Studenta, a zmiennych ciągłych niezależnych o rozkładzie niezgodnych z rozkładem normalnym testem U Manna-Whitneya. Zmienne katagoryczne porównano za pomocą testu χ^2 Pearsona. Za istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$. Wszystkie obliczenia zostały wykonane przy pomocy programu SPSS software (version 20, SPSS Inc, Chicago, Illionois, USA).

V. Wyniki

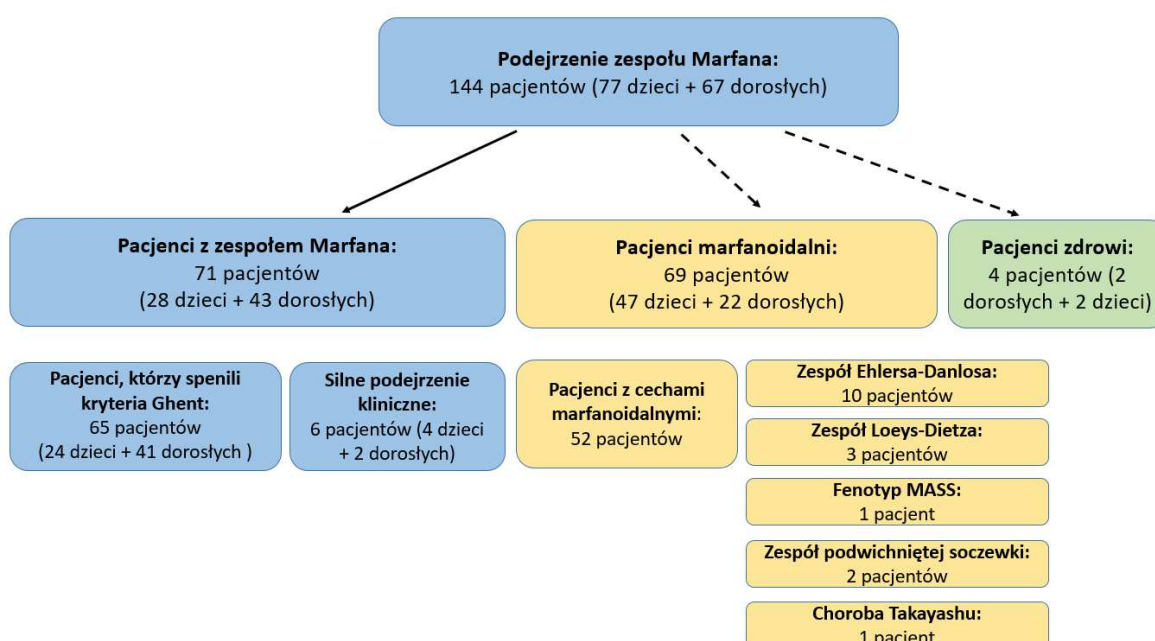
5.1. Rozpoznanie zespołu Marfana

Spośród 144 pacjentów włączonych do badania zespół Marfana rozpoznano u 71 pacjentów (28 dzieci i 43 dorosłych). W tej grupie 65 pacjentów (24 dzieci i 41 dorosłych) spełniło kryteria rozpoznania Ghent, natomiast 6 pacjentów (4 dzieci i 2 dorosłych) nie spełniło kryteriów, ale rozpoznano u nich zespół Marfana na podstawie innych silnych przesłanek klinicznych. Szczegółowy opis kwalifikacji tych pacjentów przedstawiono w tabeli 5.

Z.L.	Pacjentka 3-letnia, z wywiadem rodzinnym zespołu Marfana, z wyraźnymi cechami zespołu w badaniu fizykalnym, z prolapsem płatków zastawki dwudzielnej i umiarkowaną niedomykalnością zastawki oraz z poszerzeniem opuszki aorty, ale <i>z-score</i> +2,79 (wymagany do rozpoznania według kryteriów Ghent dla osób ≤ 20 roku życia z obciążonym wywiadem rodzinnym +3,0).
J.M.	Pacjent 5-letni, z wywiadem rodzinnym zespołu Marfana, z wyraźnymi cechami zespołu w badaniu fizykalnym, z poszerzeniem opuszki aorty, ale <i>z-score</i> +2,79 (wymagany do rozpoznania w takim przypadku +3,0).
D.K.	Pacjent 40-letni, z poszerzoną opuszką aorty (<i>z-score</i> +3,62), w skali systemowej 4 punkty (nie wykonywano MRI odcinka piersiowo-lędźwiowego ani badania rentgenowskiego stawów biodrowych), nie przeprowadzono badań genetycznych, w wywiadzie rodzinnym nagły zgon ojca w 40 r.ż. z przyczyn kardiologicznych, ale dokładna przyczyna zgonu nieznana, z relacji pacjenta wygląd fizyczny ojca zbliżony do pacjenta, u dziecka pacjenta także stwierdzono poszerzenie opuszki aorty i cechy fizykalne zespołu Marfana, rozpoznanie potwierdzone przez specjalistę genetyki klinicznej mimo niepewnego wywiadu rodzinnego.
G.K.	Pacjent 4-letni, syn pacjenta opisanego powyżej (D.K.), w badaniu fizykalnym wykazuje cechy zespołu Marfana, w badaniu echokardiograficznym poszerzona opuszka aorty (<i>z-score</i> +4,75), rozpoznanie niepewne ze względu na niewyjaśniony wywiad rodzinny, ale w ocenie specjalisty genetyki klinicznej pewne rozpoznanie zespołu Marfana.
P.K.	Pacjent 23-letni, wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana nieobciążony, poszerzona opuszka aorty (<i>z-score</i> +6,69), na podstawie wykonanych badań stwierdzono odchylenia w badaniu fizykalnym za 6 punktów systemowych, ale nie wykonywano MRI odcinka piersiowo-lędźwiowego ani badania rentgenowskiego stawów biodrowych, nie przeprowadzono badań genetycznych; w wywiadzie przepuklina pachwinowa; rozpoznanie zespołu Marfana potwierdzone przez genetyka mimo spełnienia 6 z 7 koniecznych punktów systemowych.
I.K.	Pacjent 16-letni, wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana nieobciążony, poszerzona opuszka aorty (<i>z-score</i> +2,16), na podstawie wykonanych badań stwierdzono odchylenia w badaniu fizykalnym za 6 punktów systemowych, ale nie wykonywano MRI odcinka piersiowo-lędźwiowego ani badania rentgenowskiego stawów biodrowych, nie przeprowadzono badań genetycznych; rozpoznanie zespołu Marfana potwierdzone przez genetyka klinicznego mimo spełnienia 6 z 7 koniecznych punktów systemowych.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczna pacjentów, u których rozpoznano zespół Marfana, mimo nie spełnienia przez nich międzynarodowych zmodyfikowanych kryteriów rozpoznania Ghent

Wśród pozostałych 73 pacjentów (49 dzieci i 24 dorosłych): 4 pacjentów (2 dzieci i 2 dorosłych) uznano za zdrowych - nie wykazywali żadnych cech chorób tkanki łącznej, a 69 pacjentów (47 dzieci i 22 dorosłych) zakwalifikowano do grupy pacjentów marfanoidalnych. W grupie tej znajdowali się pacjenci spełniający kryteria innych niż zespół Marfana chorób tkanki łącznej, tzw. zespołów marfanoidalnych (10 pacjentów z zespołem Ehlersa-Danlosa, 2 pacjentów z zespołem podwiniętej soczewki, 2 pacjentów z zespołem Loeysa-Dietza, 1 pacjentkę z fenotypem MASS) oraz pacjenci wykazujący cechy typowe dla choroby tkanki łącznej, ale niespełniający kryteriów żadnego z zespołów. Uzyskanie końcowych grup badanych pacjentów przedstawiono na wykresie 3.



Wykres 3. Diagram przedstawiający uzyskanie końcowych grup badanych pacjentów

5.2. Charakterystyka kliniczna pacjentów

5.2.1. Ogólna charakterystyka badanych grup pacjentów

Grupę badaną stanowiło 71 pacjentów (28 dzieci i 43 osoby dorosłe) z rozpoznaniem zespołem Marfana w wieku od 2 do 65 lat. Średni wiek pacjentów w momencie badania wynosił $24,59 \pm 15,86$ lat (dla populacji pediatrycznej: $10,03 \pm 4,81$, dla populacji pacjentów dorosłych: $34,07 \pm 13,31$). Mężczyźni stanowili 52,11% grupy (64,28% populacji dzieci i 44,19% populacji dorosłych).

Grupę kontrolną stanowili pacjenci marfanoidalni. Do grupy tej włączono 69 pacjentów (47 dzieci i 22 dorosłych) w wieku od 6 do 51 lat. Średni wiek pacjentów w tej grupie wynosił $19,09 \pm 10,07$

lat (dla populacji pediatrycznej: 13,49±3,24, dla populacji pacjentów dorosłych: 31,05±9,50). Mężczyźni stanowili 47,76% grupy (55,31% populacji dzieci i 27,27% populacji dorosłych).

W populacji pacjentów dorosłych nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wieku pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi (p=0,347), natomiast w populacji dzieci grupy te znacząco różniły się wiekiem (p=0,002).

Stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych (odpowiednio p=0,478 i p=0,281).

Dokonano także analizy grupy badanej i kontrolnej pod względem masy ciała, wzrostu, BSA oraz wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI). W populacji dorosłych dla żadnej z wyżej wymienionych zmiennych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi (**Tabela 6**). W grupie dzieci wykazano istotnie wyższą masę ciała (p=0,017) i wzrost (p=0,028) wśród pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu z pacjentami marfanoidalnymi - analizowano wartości wyrażone w percentylach (pc) dla wieku (**Tabela 7**).

	Pacjenci z zespołem Marfana, n=43	Pacjenci marfanoidalni, n=22	P
Wiek, lata	34,07±13,31	31,05±9,50	0,347
Płeć męska, n (%)	19 (44,19)	6 (27,27)	0,281
Masa ciała, kg	72,00±16,07	69,45±18,34	0,567
- kobiety	69,50±16,18	64,38±16,71	0,339
- mężczyźni	75,16±15,77	83,00±16,49	0,304
Wzrost, cm	180,65±16,91	175,27±13,24	0,198
- kobiety	170,75±15,50	170,13±10,74	0,889
- mężczyźni	193,16±8,06	189,00±8,88	0,293
BMI, kg/m²	21,61±4,93	22,46±4,93	0,513
BSA, m²	1,92±0,22	1,81±0,31	0,105

Tabela 6. Porównanie podstawowych parametrów (wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, BSA oraz rozkładu płci) pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi w populacji dorosłych

	Pacjenci z zespołem Marfana, n=28	Pacjenci marfanoidalni, n=47	P
Wiek, lata	10,03±4,81	13,49±3,24	0,002
Płeć męska, n (%)	18 (64,28)	26 (55,31)	0,478
Masa ciała, kg (pc do płci i wieku)	37,46±18,77 (49,93±30,17)	46,93±15,40 (34,58±23,94)	0,029 (0,017)
- dziewczęta	36,20±16,88 (50,30±30,23)	42,75±12,57 (35,95±22,59)	0,235 (0,149)
- chłopcy	38,17±20,18 (49,72±31,00)	50,31±16,84 (33,47±25,36)	0,036 (0,063)
Wzrost, cm (pc do płci i wieku)	149,46±31,13 (85,13±21,41)	165,73±20,64 (74,67±27,40)	0,053 (0,028)
- dziewczęta	147,90±26,44 (83,38±26,33)	160,36±19,34 (73,00±32,52)	0,148 (0,386)
- chłopcy	150,33±34,16 (86,09±18,92)	170,08±21,00 (76,04±23,05)	0,038 (0,134)
BMI, kg/m² (pc do płci i wieku)	15,64±2,31 (25,26±26,27)	16,21±1,72 (15,02±16,13)	0,233 (0,134)
BSA, m²	1,26±0,45	1,48±0,31	0,025

Tabela 7. Porównanie podstawowych parametrów (wieku, masy ciała, wzrostu, BMI, BSA oraz rozkładu płci) pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi w populacji dzieci. Kolorem czerwonym zaznaczono istotnie statystycznie wartości p

5.2.2. Szczegółowa charakterystyka pacjentów w zakresie nieprawidłowości spoza układu krążenia

Dokonano analizy częstości występowania w badanych populacjach pacjentów nieprawidłowości charakterystycznych dla zespołu Marfana, ale spoza układu krążenia. W analizie tej uwzględniono wszystkie (poza poszerzeniem worka opony twardej oraz protruzją głowy kości udowej) cechy wchodzące w skład skali systemowej zmodyfikowanych kryteriów rozpoznania Ghent, łączną liczbę punktów uzyskanych w tej skali oraz występowanie wiotkości stawów, podniebienia gotyckiego i przepuklin powłok skórnych.

Wśród pacjentów z zespołem Marfana najczęściej występowały: skolioza (83,10%), asymetria klatki piersiowej (77,46%), objaw kciuka (77,46%), podniebienie gotyckie (71,83%), nadmierna ruchomość stawów (69,01%), płaskostopie (63,38%), a także objaw nadgarstka (59,15%) i charakterystyczne cechy twarzy (57,75%). Natomiast najrzadziej w grupie pacjentów

z zespołem Marfana stwierdzano ciężką skoliozę (16,90%), ograniczenie wyprostu stawu łokciowego (16,90%) i odmy opłucnowe w wywiadzie (7,04%).

W porównaniu częstości występowania tych nieprawidłowości pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi różnicę o największej istotności statystycznej uzyskano dla podniebienia gotyckiego (71,83% pacjentów z zespołem Marfana vs 31,88% pacjentów marfanoidalnych, $p < 0,001$), podwichnięcia soczewki (46,48% vs 4,35%, $p < 0,001$), kurzej klatki piersiowej (43,66% vs 20,29%, $p = 0,003$), ograniczenia wyprostu stawu łokciowego (16,9% vs 1,45%, $p = 0,002$), a także w porównaniu łącznej liczby punktów uzyskanych w skali systemowej kryteriów rozpoznania Ghent (średnio $8,15 \pm 2,77$ vs $5,59 \pm 2,38$, $p < 0,001$) (**Tabela 8**).

W populacji pacjentów z zespołem Marfana istotnie częściej ($p = 0,026$) występował także nieprawidłowy stosunek długości kończyn górnych do dolnych (US/LS) oraz stosunek zasięgu ramion do wzrostu (AS/HR) - u 22% pacjentów z zespołem Marfana i 10% pacjentów marfanoidalnych ($p = 0,026$), rozstępy skórne - u 35% pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu z 21% pacjentów marfanoidalnych ($p = 0,024$) oraz wysoka krótkowzroczność (powyżej 3 dioptrii) - 27% pacjentów z zespołem Marfana oraz 16% pacjentów marfanoidalnych ($p = 0,027$).

Objaw kciuka, objaw nadgarstka, asymetria klatki piersiowej, deformacja śródstopia, charakterystyczne cechy twarzy oraz odmy opłucnowe w wywiadzie i przepukliny brzuszne również występowały częściej wśród pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych, ale nie była to różnica znamienne statystycznie.

W obu populacjach pacjentów zaobserwowano zbliżoną częstość występowania skoliozy (83,1% pacjentów z zespołem Marfana vs 86,96% pacjentów marfanoidalnych, $p = 1,000$), płaskostopia (63,38% vs 66,67%, $p = 1,000$), szewskiej klatki piersiowej (29,58% vs 33,33%, $p = 0,717$) oraz nadmiernej ruchomości stawów (69,01% vs 62,32%, $p = 0,367$). Szczegółową charakterystykę porównawczą przedstawiono w tabeli 8.

W kolejnym etapie dokonano porównania pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi odrębnie w populacji dzieci oraz w populacji dorosłych (**Tabela 9 i 10**).

W grupie dzieci z zespołem Marfana uzyskano, podobnie jak w analizie całej populacji, istotnie statystycznie częstsze występowanie ograniczonego wyprostu stawu łokciowego ($p = 0,008$), nieprawidłowego stosunku długości kończyn górnych do dolnych (US/LS) i stosunku zasięgu ramion do wzrostu (AS/HR) ($p = 0,003$), podwichnięcia soczewki ($p < 0,001$), podniebienia gotyckiego ($p < 0,001$) oraz liczby punktów systemowych w skali *systemic score* ($p < 0,001$). Odmienne wyniki w porównaniu do analizy całej populacji odnotowano dla częstości występowania rozstępów oraz przepuklin, które występowały u dzieci z zespołem Marfana

podobnie często jak u dzieci z grupy pacjentów marfanoidalnych (odpowiednio $p=0,803$ i $p=1,000$) (**Tabela 9**).

Wśród pacjentów dorosłych istotne różnice w porównaniu do wyżej opisanych proporcji stwierdzono w częstości występowania objawu kciuka - istotnie statystycznie częściej u pacjentów z zespołem Marfana ($p=0,046$) oraz nieprawidłowego stosunku długości kończyn górnych do dolnych (US/LS) i zasięgu ramion do wzrostu (AS/HR), który w populacji dorosłych występuje z podobną częstością u pacjentów z zespołem Marfana i wśród pacjentów marfanoidalnych (**Tabela 10**).

	Pacjenci z zespołem Marfana, n=71	Pacjenci marfanoidalni, n=69	p
Liczba punktów w skali systemowej, n	8,15 (\pm 2,77)	5,59 (2,38)	<0,001
Obniżony US/LS i podwyższony AS/HR przy braku ciężkiej skoliozy, n (%)	22 (30,99)	10 (14,49)	0,026
Skolioza, n (%)	59 (83,10)	60 (86,96)	1,000
Ciężka skolioza (>20°), n (%)	12 (16,90)	8 (11,59)	0,468
Klatka piersiowa kurza, n (%)	31 (43,66)	14 (20,29)	0,003
Klatka piersiowa szewska, n (%)	21 (29,58)	23 (33,33)	0,717
Asymetria klatki piersiowej, n (%)	55 (77,46)	44 (63,77)	0,058
Objaw kciuka, n (%)	55 (77,46)	46 (66,67)	0,124
Objaw nadgarstka, n (%)	42 (59,15)	33 (47,83)	0,171
Objaw kciuka i objaw nadgarstka, n (%)	41 (57,75)	30 (43,48)	0,088
Płaskostopie, n (%)	45 (63,38)	46 (66,67)	1,000
Deformacja śródstopia, n (%)	30 (42,25)	24 (34,78)	0,381
Rozstępy, n (%)	35 (49,30)	21 (30,43)	0,024
Cechy twarzy (min. 3 z 5), n (%)	41 (57,75)	33 (47,83)	0,232
Miopia > 3D, n (%)	27 (38,03)	16 (23,19)	0,027
Podwichnięcie soczewki, n (%)	33 (46,48)	3 (4,35)	<0,001
Odma opłucnowa w wywiadzie, n (%)	5 (7,04)	2 (2,90)	0,441
Podniebienie gotyckie, n (%)	51 (71,83)	22 (31,88)	<0,001
Nadmierna ruchomość stawów, n (%)	49 (69,01)	43 (62,32)	0,367
Ograniczenie wyprostu stawu łokciowego, n (%)	12 (16,90)	1 (1,45)	0,002
Przepukliny w wywiadzie, n (%)	17 (23,94)	10 (14,49)	0,200

Tabela 8. Porównanie częstości występowania nieprawidłowości spoza układu krążenia pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi, łącznie dla populacji dzieci i dorosłych

	Pacjenci z zespołem Marfana, n=28	Pacjenci marfanoidalni, n=47	p
Liczba punktów w skali systemowej, n	8,29±2,75	5,85±2,14	<0,001
Obniżony US/LS i podwyższony AS/HR przy braku ciężkiej skoliozy, n (%)	12 (42,86)	5 (10,64)	0,003
Skolioza, n (%)	23 (82,14)	42 (89,36)	0,486
Ciężka skolioza (>20°), n (%)	2 (7,14)	6 (12,77)	0,702
Klatka piersiowa kurza, n (%)	7 (25)	9 (19,15)	0,572
Klatka piersiowa szewska, n (%)	14 (50)	19 (40,43)	0,476
Asymetria klatki piersiowej, n (%)	25 (89,29)	32 (68,09)	0,038
Objaw kciuka, n (%)	24 (85,71)	36 (76,60)	0,388
Objaw nadgarstka, n (%)	18 (64,29)	25 (53,19)	0,470
Objaw kciuka i objaw nadgarstka, n (%)	18 (64,29)	22 (46,81)	0,159
Płaskostopie, n (%)	21 (75)	34 (72,34)	0,801
Deformacja śródstopia, n (%)	16 (57,14)	21 (44,68)	0,345
Rozstępy, n (%)	10 (35,71)	15 (31,91)	0,803
Cechy twarzy (min. 3 z 5), n (%)	17 (60,71)	24 (51,06)	0,477
Miopia > 3D, n (%)	9 (32,14)	9 (19,15)	0,266
Podwichnięcie soczewki, n (%)	12 (42,86)	2 (4,26)	<0,001
Odma opłucnowa w wywiadzie, n (%)	1 (3,57)	2 (4,26)	0,884
Podniebienie gotyckie, n (%)	21 (75)	15 (31,91)	<0,001
Nadmierna ruchomość stawów, n (%)	20 (71,43)	31 (65,96)	0,799
Ograniczenie wyprostowania łokciowego, n (%)	6 (21,43)	1 (2,13)	0,008
Przepukliny w wywiadzie, n (%)	5 (17,86)	8 (17,02)	1,000

Tabela 9. Porównanie częstości występowania nieprawidłowości spoza układu krążenia pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi w populacji dzieci

	Pacjenci z zespołem Marfana, n=43	Pacjenci marfanoidalni, n=22	p
Liczba punktów w skali systemowej, n	8,19±2,81	5±2,81	<0,001
Obniżony US/LS i podwyższony AS/HR przy braku ciężkiej skoliozy, n (%)	11 (25,58)	5 (22,73)	1,000
Skolioza, n (%)	36 (83,27)	18 (81,81)	0,683
Ciężka skolioza (>20°), n (%)	10 (23,25)	2 (9,09)	0,190
Klatka piersiowa kurza, n (%)	24 (55,81)	5 (22,72)	0,015
Klatka piersiowa szewska, n (%)	7 (16,28)	4 (18,18)	1,000
Asymetria klatki piersiowej, n (%)	30 (69,77)	12 (54,55)	0,255
Objaw kciuka, n (%)	31 (72,09)	10 (45,45)	0,046
Objaw nadgarstka, n (%)	24 (55,81)	8 (36,36)	0,180
Objaw kciuka i objaw nadgarstka, n (%)	23 (53,49)	8 (36,36)	0,283
Płaskostopie, n (%)	24 (55,81)	12 (54,55)	1,000
Deformacja śródstopia, n (%)	14 (32,56)	3 (13,64)	0,133
Rozstępy, n (%)	25 (58,14)	6 (27,27)	0,031
Cechy twarzy (min. 3 z 5) , n (%)	24 (55,81)	9 (40,91)	0,289
Miopia > 3D, n (%)	18 (41,86)	16 (72,73)	0,174
Podwichnięcie soczewki, n (%)	21 (48,84)	1 (4,55)	<0,001
Odma opłucnowa w wywiadzie, n (%)	4 (9,30)	0 (0)	0,291
Podniebienie gotyckie, n (%)	30 (69,77)	7 (31,82)	0,005
Nadmierna ruchomość stawów, n (%)	29 (67,44)	12 (54,55)	0,396
Ograniczenie wyprostu stawu łokciowego, n (%)	6 (13,95)	0 (0)	0,088
Przepukliny w wywiadzie, n (%)	12 (27,91)	2 (9,09)	0,116

Tabela 10. Porównanie częstości występowania nieprawidłowości spoza układu krążenia pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi w populacji dorosłych

5.3. Analiza poszerzenia opuszki aorty

5.3.1. Ocena szerokości opuszki aorty w badanych grupach pacjentów

Dokonano analizy średnicy opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* wśród pacjentów z zespołem Marfana oraz w grupie kontrolnej. W badaniu tym nie uwzględniano pacjentów po operacji kardiochirurgicznej obejmującej zakresem opuszkę aorty.

W grupie dzieci z zespołem Marfana średnica opuszki aorty wyrażona liczbą *z-score* wynosiła od -0,22 do +6,17, średnio $+2,75 \pm 1,32$. W tej samej populacji średnica opuszki aorty wyrażona w milimetrach mieściła się w zakresie od 18 do 44, średnio $31,48 \pm 5,96$ mm.

W populacji dorosłych z zespołem Marfana średnica opuszki aorty wyrażona liczbą *z-score* wynosiła od +0,31 do +9,25, średnio $+3,84 \pm 2,2$, natomiast w milimetrach wynosiła od 31 do 58, średnio $41,57 \pm 6,24$.

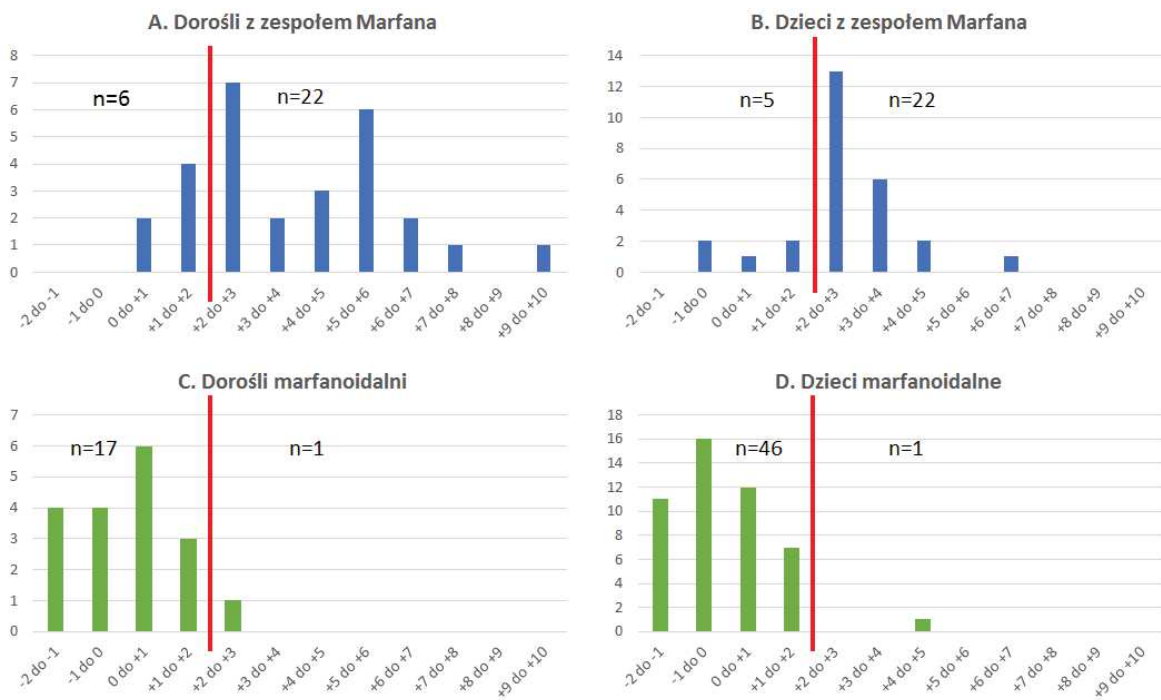
Wśród pacjentów marfanoidalnych w populacji pediatrycznej średnica opuszki aorty zawierała się w przedziale od -2 do +4,95 *z-score*, średnio $-0,05 \pm 1,18$ i od 19 do 50 milimetrów, średnio $26,66 \pm 4,91$.

W populacji dorosłych pacjentów marfanoidalnych średnica opuszki aorty wynosiła od -1,73 do +2,1 *z-score*, średnio $+0,08 \pm 1,18$ oraz od 24 do 40 milimetrów, średnio $31,8 \pm 4,07$.

Zestawienie porównawcze wyżej opisanych danych przedstawiono w tabeli 11. Rozkład częstości występowania różnego stopnia szerokości opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* we wszystkich grupach pacjentów przedstawiono na wykresach 4a - 4d.

Badana populacja	Zakres (<i>z-score</i>)	Średnia (<i>z-score</i>)	Zakres (mm)	Średnia (mm)
Dzieci z z.Marfana	-0,22 do +6,17	$+2,75 \pm 1,32$	18 do 44	$31,48 \pm 5,96$
Dorośli z z.Marfana	+0,31 do +9,25	$+3,84 \pm 2,2$	31 do 58	$41,57 \pm 6,24$
Dzieci marfanoidalne	-2 do +4,95	$-0,05 \pm 1,18$	19 do 50	$26,66 \pm 4,91$
Dorośli marfanoidalni	-1,73 do +2,1	$+0,08 \pm 1,18$	24 do 40	$31,8 \pm 4,07$

Tabela 11. Średnica opuszki aorty wyrażona liczbą *z-score* oraz w milimetrach dla obu badanych grup pacjentów z podziałem na populację dzieci i dorosłych



Wykres 4. Rozkład częstości występowania różnego stopnia szerokości opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana (wykres A-B) oraz z zespołami marfanoidalnymi (wykres C-D). Pionową czerwoną linią oddzielono pacjentów z poszerzoną opuszką aorty (*z-score* ≥ 2)

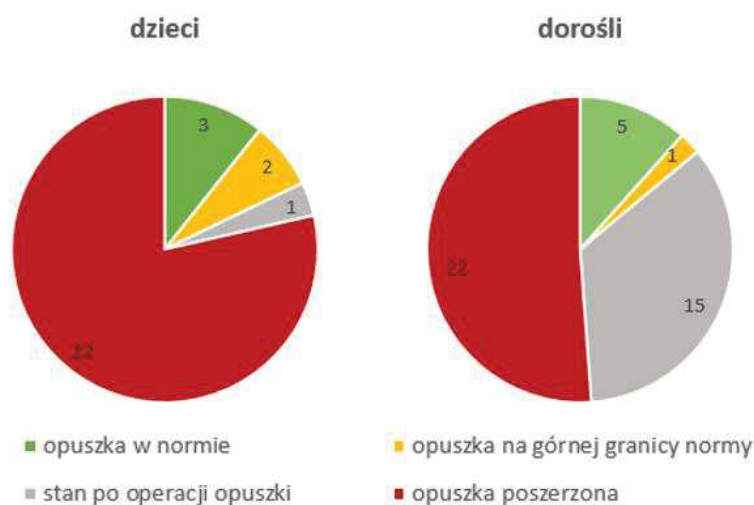
5.3.2. Ocena częstości występowania poszerzenia opuszki aorty w grupie pacjentów z zespołem Marfana

Zgodnie z metodami opisanymi w poprzednim rozdziale pracy, opuszkę aorty uznawano za poszerzoną jeśli jej średnica wyrażona liczbą *z-score* wynosiła co najmniej 2. W analizie poniżej uwzględniono także pacjentów po przebytej operacji kardiologicznej z powodu poszerzenia opuszki aorty: 1 dziecko (3,57% populacji dzieci z zespołem Marfana) oraz 15 pacjentów dorosłych (34,89% populacji dorosłych z zespołem Marfana).

W grupie pacjentów z zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 60 osób, co stanowiło 84,51% badanych. W populacji pacjentów pediatrycznych były to 23 osoby (82,14%), a w populacji pacjentów dorosłych 37 (86,05%).

U 5 dzieci (17,86%) oraz u 6 pacjentów dorosłych (13,95%) stwierdzono prawidłową średnicę opuszki aorty, przy czym u 2 z tych dzieci (7,14%) oraz u 1 pacjenta dorosłego (2,33%) średnica aorty na poziomie zatok Valsalvy była na górnej granicy normy.

Poszerzenie opuszki aorty występowało nieco częściej w grupie dorosłych z zespołem Marfana (86,05%) w porównaniu z grupą dzieci (82,14%). **Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy grupą dzieci a dorosłych z zespołem Marfana ($p=0,742$).**



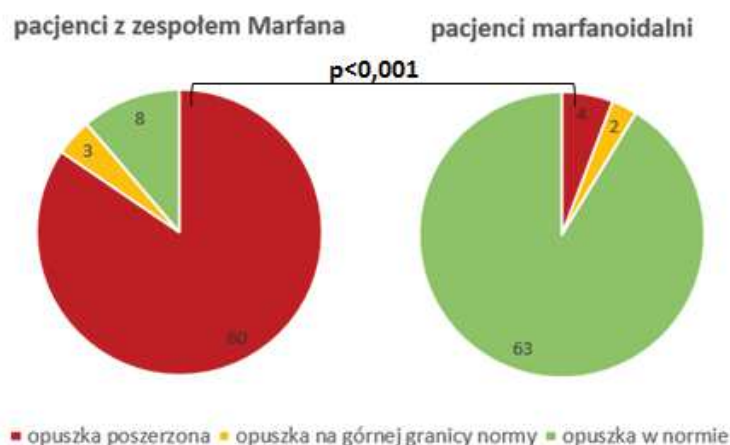
Wykres 5. Wykresy przedstawiające rozkład procentowy pacjentów z poszerzoną opuszką aorty (czerwony), po operacji kardiochirurgicznej z powodu poszerzenia opuszki aorty (szary), ze średnicą opuszki na górnej granicy normy (żółty) oraz z prawidłową średnicą opuszki aorty (zielony) w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana

5.3.3. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi

W populacji pacjentów marfanoidalnych poszerzenie opuszki aorty stwierdzono tylko u 4 osób (5,80%): 1 dziecka (2,13% populacji dzieci) i 3 dorosłych (13,64% populacji dorosłych).

W grupie pacjentów z zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty występowało ponad 14-krotnie częściej - u 84,51%.

Poszerzenie opuszki aorty jest istotnie statystycznie częstsze w grupie pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych ($p < 0,001$) (Wykres 6).



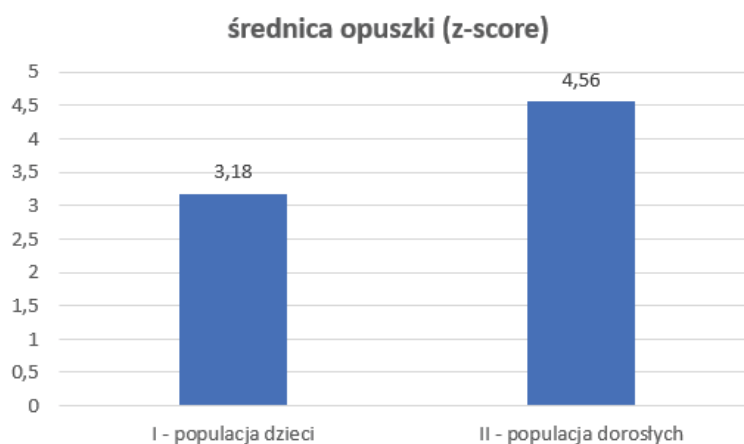
Wykres 6. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi. Wykresy przedstawiają rozkład procentowy pacjentów z poszerzoną opuszką aorty (czerwony), z wymiarem opuszki na górnej granicy normy (żółty) oraz z prawidłową średnicą opuszki aorty (zielony).

5.3.4. Analiza stopnia poszerzenia opuszki aorty u pacjentów z zespołem Marfana

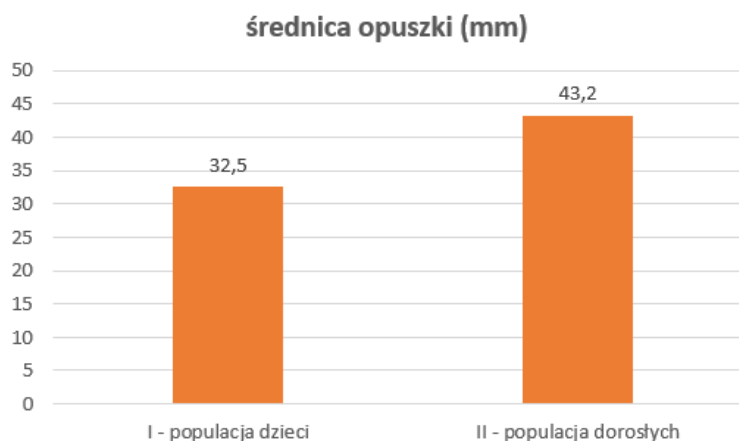
Dokonano analizy pacjentów z zespołem Marfana ze stwierdzonym poszerzeniem opuszki aorty pod kątem stopnia jej poszerzenia. Ze względu na brak znajomości konkretnych wymiarów opuszki aorty, w analizie tej nie uwzględniono pacjentów, którzy przeszli operację kardiochirurgiczną obejmującą zakresem opuszkę aorty.

Wśród pacjentów z zespołem Marfana z poszerzoną opuszką aorty średni wymiar opuszki wyrażony liczbą *z-score* wynosił $+3,87 \pm 1,67$, przy czym w populacji pediatrycznej było to $+3,18 \pm 0,97$, a w populacji dorosłych $+4,56 \pm 1,92$. Najwyższy *z-score* odnotowano w grupie pacjentów dorosłych: $+9,25$. W grupie dzieci najwyższy *z-score* wyniósł: $+6,17$. Średnią wielkość poszerzenia opuszki aorty w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana wyrażoną liczbą *z-score* przedstawiono na wykresie 7.

Obliczono także średni wymiar opuszki aorty w milimetrach. Wśród pacjentów z zespołem Marfana z poszerzoną opuszką aorty, średnica opuszki wynosiła średnio $37,98 \pm 7,72$ mm, przy czym w populacji dzieci było to $32,5 \pm 5,48$ mm, a w populacji dorosłych $43,22 \pm 5,63$ mm (**Wykres 8**). Największą bezwzględną średnicę odnotowano w grupie pacjentów dorosłych: 58 mm. W grupie dzieci największa średnica bezwzględna opuszki aorty wynosiła 44 mm.



Wykres 7. Średni stopień poszerzenia opuszki aorty w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana – średnicę opuszki aorty wyrażono liczbą *z-score*



Wykres 8. Średni stopień poszerzenia opuszki aorty w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana – średnicę opuszki aorty wyrażono w milimetrach

Celem poszerzenia informacji na temat średnicy opuszki aorty u pacjentów z zespołem Marfana dokonano analizy retrospektywnej pacjentów po przebytej operacji kardiochirurgicznej z powodu poszerzenia aorty wstępującej. Na podstawie opisów badania echokardiograficznego, tomografii komputerowej oraz protokołów operacyjnych uzyskano wiarygodne informacje dotyczące szerokości opuszki aorty bezpośrednio przed operacją u 8 z 16 pacjentów dorosłych (50% wszystkich pacjentów po operacji). **Średni wymiar opuszki aorty u tych pacjentów wynosił $62,38 \pm 13,21$ mm, średnia liczba *z-score* $+11,8 \pm 4,81$.** Należy podkreślić, że troje pacjentów zostało zoperowanych przy średnicy opuszki aorty pomiędzy 70 a 85 mm (**Tabela 12**). Dwoje z tych pacjentów przed operacją nie prezentowało żadnych objawów, a jeden pacjent przeszedł nagle zatrzymanie krążenia w mechanizmie migotania komór.

Pacjent	Płeć*	Średnica opuszki aorty wyrażona w milimetrach	Średnica opuszki aorty wyrażona liczbą <i>z-score</i>	Źródło informacji o średnicy opuszki aorty
J.G.	K	53	+ 8,30	TK
R.N.	M	57	+ 8,38	TTE
M.M.	K	47	+ 6,52	TTE
W.Z.	M	80	+ 17,42	TK
D.R.	K	85	+ 21,10	Protokół operacyjny
A.B.	K	70	+ 15,77	Protokół operacyjny
J.P.	K	52	+ 8,80	TTE
A.S.	M	55	+ 8,11	Protokół operacyjny
średnia		62,38	+11,8	

Tabela 12. Wymiary opuszki aorty u pacjentów po przebytej operacji kardiochirurgicznej, u których uzyskano wiarygodne dane dotyczące średnicy aorty wstępującej bezpośrednio przed operacją (*K-kobieta, M-mężczyzna)

5.3.5. Ocena korelacji stopnia poszerzenia opuszki aorty do wieku pacjenta

W celu oceny zależności pomiędzy stopniem poszerzenia opuszki aorty a wiekiem pacjenta porównano średnią liczbę *z-score* średnicy opuszki aorty w populacji dzieci z zespołem Marfana z poszerzoną opuszką aorty (*z-score*: $+3,18 \pm 0,97$) ze średnią liczbą *z-score* średnicy opuszki u pacjentów dorosłych z poszerzoną opuszką (*z-score*: $+4,56 \pm 1,92$).

Wykazano, że wśród pacjentów z zespołem Marfana z poszerzoną opuszką aorty średnica opuszki wyrażona liczbą *z-score* jest istotnie statystycznie większa w populacji dorosłych w porównaniu do populacji dzieci ($p=0,006$). Oznacza to, że stopień poszerzenia opuszki aorty zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta.

Dokonano także szczegółowej analizy średnich wymiarów opuszki aorty w czterech grupach wiekowych: dzieci, nastolatków, młodych dorosłych i dorosłych (**Tabela 13**).

	Średni z-score	Mediana	Zakres
Dzieci, 3-9 lat (n=12)	+3,42±1,11	+2,98	+2,14 do +6,17
Nastolatkwie, 10-17 lat (n=10)	+2,88±0,79	+2,67	+2,16 do +4,82
Młodzi dorośli, 18-27 lat (n=12)	+5,18±2,12	+4,88	+2,28 do +9,25
Dorośli, 31-65 lat (n=10)	+3,92±1,66	+4,03	+2,1 do +6,65

Tabela 13. Porównanie średnicy opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* u pacjentów z zespołem Marfana z poszerzoną opuszką aorty z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie wiekowe

Porównując średnią wartość *z-score* średnicy opuszki aorty wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą młodych dorosłych a grupą dzieci ($p = 0,008$) oraz pomiędzy grupą młodych dorosłych a populacją nastolatków ($p = 0,001$). W porównaniu grupy pacjentów dorosłych z młodymi dorosłymi uzyskano graniczną istotność statystyczną ($p = 0,059$). Porównanie poszczególnych kategorii wiekowych przedstawiono w Tabeli 14.

Najwyższy średni wymiar opuszki aorty odnotowano w populacji młodych dorosłych (18-27 lat): +5,18±2,12 *z-score*.

Wśród pacjentów z zespołem Marfana największa średnia wartość średnicy opuszki aorty wyrażona liczbą *z-score* występuje w grupie młodych dorosłych, czyli w populacji pacjentów pomiędzy 18. a 27. rokiem życia. Jest ona istotnie statystycznie wyższa niż w pozostałych grupach wiekowych pacjentów z zespołem Marfana.

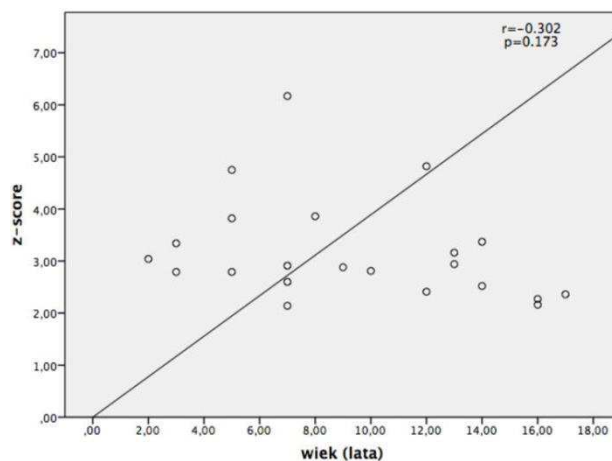
Porównywane kategorie wiekowe		p
Dzieci	Nastolatkwie	0,408
Dzieci	Młodzi dorośli	0,008
Dzieci	Dorośli	0,430
Nastolatkwie	Młodzi dorośli	0,001
Nastolatkwie	Dorośli	0,121
Młodzi dorośli	Dorośli	0,059

Tabela 14. Tabela przedstawia poziom istotności statystycznej (p) dla różnicy średnich *z-score* średnicy opuszki aorty pomiędzy poszczególnymi kategoriami wiekowymi. Kolorem czerwonym zaznaczono różnice istotne statystycznie, kolorem pomarańczowym wartość o granicznej istotności

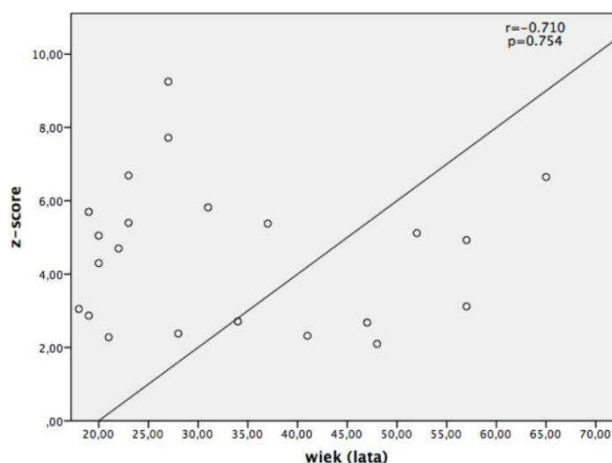
W kolejnym etapie dokonano analizy korelacji liniowej pomiędzy stopniem poszerzenia opuszki aorty a wiekiem pacjenta.

Dla żadnej z poddanych badaniu populacji: dzieci ($r = -0,302$; $p = 0,173$), dorosłych ($r = -0,710$; $p = 0,754$) ani łącznie dla grupy dzieci i dorosłych ($r = 0,248$; $p = 0,104$), nie wykazano korelacji liniowej pomiędzy średnicą opuszki aorty wyrażoną liczbą *z-score* a wiekiem pacjenta. Uzyskane zależności przedstawiono na wykresach 9, 10 i 11.

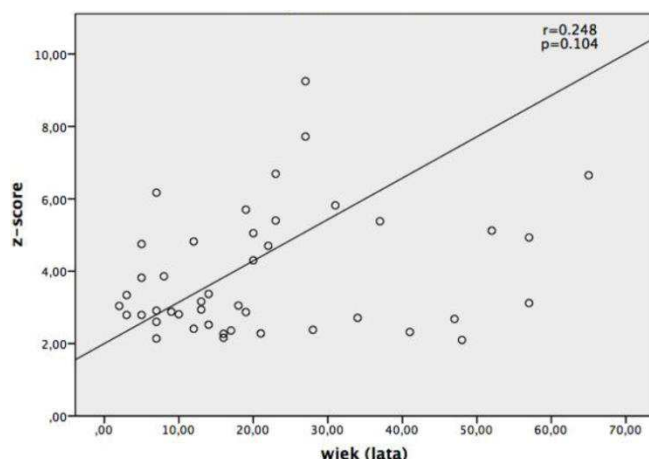
Średnica opuszki aorty zwiększa się wraz z wiekiem, ale nieliniowo.



Wykres 9. Wykres korelacji stopnia poszerzenia opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* do wieku pacjenta dla populacji dzieci z zespołem Marfana. Nie stwierdzono korelacji liniowej ($r = -0,302$; $p = 0,173$)



Wykres 10. Wykres korelacji stopnia poszerzenia opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* do wieku pacjenta dla populacji dorosłych z zespołem Marfana. Nie stwierdzono korelacji liniowej ($r = -0,710$; $p = 0,754$)



Wykres 11. Wykres korelacji stopnia poszerzenia opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* do wieku pacjenta łącznie dla populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana. Nie stwierdzono korelacji liniowej ($r = 0,248$; $p = 0,104$)

5.3.6. Ocena korelacji stopnia poszerzenia opuszki aorty do płci pacjenta

Celem oceny korelacji pomiędzy stopniem poszerzenia opuszki aorty a płcią pacjenta dokonano analizy średnicy opuszki aorty wyrażonej w milimetrach na BSA.

Średni wymiar opuszki aorty w populacji dorosłych kobiet z zespołem Marfana wynosił $23,55 \pm 3,47$ mm/BSA, a wśród dorosłych mężczyzn $22,42 \pm 2,66$ mm/BSA. W grupie dzieci średnica opuszki aorty wyrażona w mm/BSA wynosiła średnio $30,26 \pm 6,68$ u dziewcząt oraz $28,15 \pm 6,81$ u chłopców. Zarówno w grupie dzieci, jak i w grupie dorosłych z zespołem Marfana zaobserwowano nieco większy średni wymiar opuszki aorty u płci żeńskiej, jednak nie była to różnica znamienne statystycznie (**Tabela 15**).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w stopniu poszerzenia opuszki aorty pomiędzy kobietami a mężczyznami zarówno w grupie dzieci ($p = 0,506$), jak i w grupie dorosłych ($p = 0,420$) z zespołem Marfana.

	Średnica opuszki aorty (mm/BSA)		p
	Kobiety	Mężczyźni	
Dorośli	$23,55 \pm 3,47$	$22,42 \pm 2,66$	0,420
Dzieci	$30,26 \pm 6,68$	$28,15 \pm 6,81$	0,506

Tabela 15. Porównanie średnicy opuszki aorty u kobiet i mężczyzn z zespołem Marfana w populacji dzieci oraz dorosłych

W kolejnym etapie badania dokonano analizy częstości występowania poszerzenia opuszki aorty w grupie kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn w populacji dzieci i dorosłych.

W populacji dorosłych poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 83,33% kobiet oraz 89,47% mężczyzn. W grupie dzieci poszerzenie opuszki aorty występowało u 70% dziewcząt i 88,89% chłopców. W obu populacjach wiekowych stwierdzono częstsze występowanie poszerzenia opuszki aorty u płci męskiej, jednak nie była to różnica znamiennej statystycznie (**Tabela 16**).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy grupą kobiet a mężczyzn z zespołem Marfana, zarówno w populacji dzieci ($p = 0,315$), jak i dorosłych ($p = 0,678$).

	Częstość występowania poszerzenia opuszki aorty, n (%)		p
	Kobiety	Mężczyźni	
Dorośli	20 (83,33)	17 (89,47)	0,678
Dzieci	7 (70,00)	16 (88,89)	0,315

Tabela 16. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy grupą kobiet i mężczyzn w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana

Zarówno częstość występowania poszerzenia opuszki aorty, jak i stopień jej poszerzenia w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana nie zależą od płci pacjenta.

5.3.7. Porównanie różnych kalkulatorów liczby *z-score* dla średnicy opuszki aorty

Dokonano oceny różnych kalkulatorów dedykowanych obliczeniu liczby *z-score* dla średnicy opuszki aorty. W tym celu porównano średnią liczbę *z-score* wyliczaną za pomocą każdego z poddanych badaniu kalkulatorów oraz częstość stwierdzania poszerzenia opuszki aorty w tych samych grupach pacjentów w zależności od wykorzystywanego kalkulatora.

W populacji dzieci porównano kalkulator liczby *z-score* opracowany przez Gautiera i wsp. z kalkulatorem opracowanym przez Pettersena i wsp., w populacji dorosłych kalkulator Devereuxa i wsp. z kalkulatorem Roman i wsp. Wszystkie wymienione kalkulatory obliczają liczbę odchyłeń standardowych od średniej normy średnicy opuszki aorty dla pacjenta o danej powierzchni ciała, a część z nich uwzględnia dodatkowo wiek i płeć pacjenta. Celem pełniejszej

analizy takie obliczenia przeprowadzono zarówno dla pacjentów z zespołem Marfana, jak i dla pacjentów marfanoidalnych.

W populacji dzieci z zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty rozpoznano u 22 pacjentów (81,48%) przy wykorzystaniu kalkulatora Gautiera oraz u 21 pacjentów (77,78%), gdy korzystano z kalkulatora Pettersena. W populacji dzieci marfanoidalnych poszerzenie opuszki stwierdzono u 1 pacjenta (2,13%) według kalkulatora Gautiera oraz u 2 pacjentów (4,26%), gdy zastosowano kalkulator Pettersena (**Tabela 17**).

Wśród pacjentów dorosłych z zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 22 pacjentów (78,57%) stosując kalkulator Devereuxa oraz tylko u 19 pacjentów (67,86%) według kalkulatora Roman. W grupie dorosłych marfanoidalnych w zależności od zastosowanej metody poszerzenie opuszki wykazano u 1 pacjenta (5%) – kalkulator Devereuxa oraz u 3 pacjentów (15%) - kalkulator Roman (**Tabela 18**).

We wszystkich wspomnianych powyżej grupach pacjentów stwierdzono różnice (od 1 do 3 pacjentów) w częstości rozpoznawania poszerzenia opuszki aorty w zależności od zastosowanej metody. Nie były to jednak różnice znamienne statystycznie.

W kolejnym etapie porównano średnie liczby *z-score* dla średnicy opuszki aorty. W grupie dzieci z zespołem Marfana wykazano nieznaczną różnicę - nieco wyższe wartości uzyskano w obliczeniach kalkulatorem Gautiera niż kalkulatorem Pettersena: $+2,75 \pm 1,34$ vs $+2,64 \pm 1,22$. W grupie dzieci marfanoidalnych średni *z-score* opuszki aorty obliczony na podstawie kalkulatora Pettersena ($+0,54 \pm 1,12$) był istotnie statystycznie wyższy ($p=0,015$) niż średni *z-score* obliczony na podstawie kalkulatora Gautiera ($-0,05 \pm 1,19$) (**Tabela 17**).

W populacji dorosłych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi liczbami *z-score* dla opuszki aorty obliczonymi przy pomocy różnych kalkulatorów. Wśród pacjentów z zespołem Marfana *z-score* opuszki aorty wynosił: $+3,84 \pm 2,24$ (kalkulator Devereux) i $+3,80 \pm 2,53$ (kalkulator Roman), $p=0,949$, wśród pacjentów marfanoidalnych: $+0,08 \pm 1,21$ (Devereux) vs $+0,32 \pm 1,34$ (Roman), $p=0,586$ (**Tabela 18**).

W grupie pacjentów z zespołem Marfana zarówno w populacji dzieci, jak i w populacji dorosłych, rodzaj kalkulatora nie wpływał istotnie statystycznie na częstość rozpoznawania poszerzenia opuszki aorty ani na średnicę opuszki wyrażoną liczbą *z-score*.

Jedynie wśród dzieci z grupy marfanoidalnych stwierdzono istotną statystycznie różnicę w szerokości opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* ($p=0,015$).

	Pacjenci z zespołem Marfana		Pacjenci marfanoidalni	
Dzieci (n=74)	Poszerzenie opuszki aorty	Średnia liczba z-score opuszki aorty	Poszerzenie opuszki aorty	Średnia liczba z-score opuszki aorty
Kalkulator Gautiera	22 (81,48%)	+2,75 ± 1,34	1 (2,13%)	-0,05 ± 1,19
Kalkulator Pettersena	21 (77,78%)	+2,64 ± 1,22	2 (4,26%)	+0,54 ± 1,12
p	1,000	0,753	1,000	0,015

Tabela 17. Porównanie częstości stwierdzania poszerzenia opuszki aorty oraz średniej liczby z-score średnicy opuszki aorty w zależności od zastosowanego kalkulatora w populacji dzieci z zespołem Marfana i w populacji dzieci marfanoidalnych

	Pacjenci z zespołem Marfana		Pacjenci marfanoidalni	
Dorośli (n=48)	Poszerzenie opuszki aorty	Średnia liczba z-score opuszki aorty	Poszerzenie opuszki aorty	Średnia liczba z-score opuszki aorty
Kalkulator Devereuxa	22 (78,57%)	+3,84 ± 2,24	1 (5%)	+0,08 ± 1,21
Kalkulator Roman	19 (67,86%)	+3,80 ± 2,53	3 (15%)	+0,32 ± 1,34
p	0,547	0,949	0,605	0,586

Tabela 18. Porównanie częstości stwierdzania poszerzenia opuszki aorty oraz średniej liczby z-score średnicy opuszki aorty w zależności od zastosowanego kalkulatora w populacji dorosłych z zespołem Marfana i w populacji dorosłych marfanoidalnych

5.4. Ocena poszerzenia pozostałych odcinków aorty

5.4.1. Analiza poszerzenia pozostałych odcinków aorty wstępującej

W obliczeniach poniżej nie uwzględniano pacjentów po przebytej operacji kardiochirurgicznej obejmującej aortę wstępującą.

5.4.1.1. Pierścień zastawki aortalnej

Poszerzenie pierścienia zastawki aortalnej stwierdzono jedynie u 4 pacjentów z zespołem Marfana, co stanowiło 7,27% całej populacji. W grupie dzieci były to 3 osoby (11,11% populacji dzieci), a w grupie dorosłych 1 osoba (3,57% populacji dorosłych). U wszystkich pacjentów było to poszerzenie niewielkiego stopnia, nieprzekraczające 3 odchyłeń standardowych (+3 *z-score*). Średnia liczba *z-score* pacjentów z poszerzonym pierścieniem aortalnym wynosiła +2,74 (+2,76 wśród dzieci oraz +2,67 wśród dorosłych).

Zbadano korelację pomiędzy poszerzeniem pierścienia zastawki aortalnej a poszerzeniem opuszki aorty. U wszystkich pacjentów, u których stwierdzono poszerzenie pierścienia zastawki aortalnej występowało poszerzenie opuszki aorty. Poszerzenie pierścienia zastawki aortalnej obserwowano jednak jedynie u 18,18% pacjentów ze stwierdzonym poszerzeniem opuszki aorty (13,64% w grupie dzieci i 4,55% w grupie dorosłych). Wszyscy pacjenci z poszerzonym pierścieniem zastawki aortalnej wykazywali większego stopnia poszerzenie średnicy opuszki aorty niż średnicy pierścienia zastawki aortalnej (wyrażone liczbą *z-score*).

Wśród pacjentów marfanoidalnych nie stwierdzono poszerzenia pierścienia zastawki aortalnej.

5.4.1.2. Połączenie zatokowo – cylindryczne

Wśród pacjentów z zespołem Marfana poszerzenie połączenia zatokowo-cylindrycznego (sinotubular junction, STJ) stwierdzono u 22 pacjentów, co stanowiło 40% całej grupy. W populacji dzieci było to 9 pacjentów (33,33%), a w populacji dorosłych 13 pacjentów (46,43%). Średni *z-score* średnicy STJ wśród tych pacjentów wynosił +3,45 (+3,02 w populacji dzieci, +3,74 w populacji dorosłych).

Wszyscy pacjenci, u których stwierdzono poszerzenie odcinka STJ wykazywali też poszerzenie opuszki aorty. Poszerzenie STJ stwierdzono u 50% pacjentów z poszerzoną opuszką aorty (40,91% dzieci i 59,01% dorosłych). U 5 pacjentów (1 dziecka i 4 dorosłych) stwierdzono większy stopień poszerzenia odcinka STJ niż opuszki aorty.

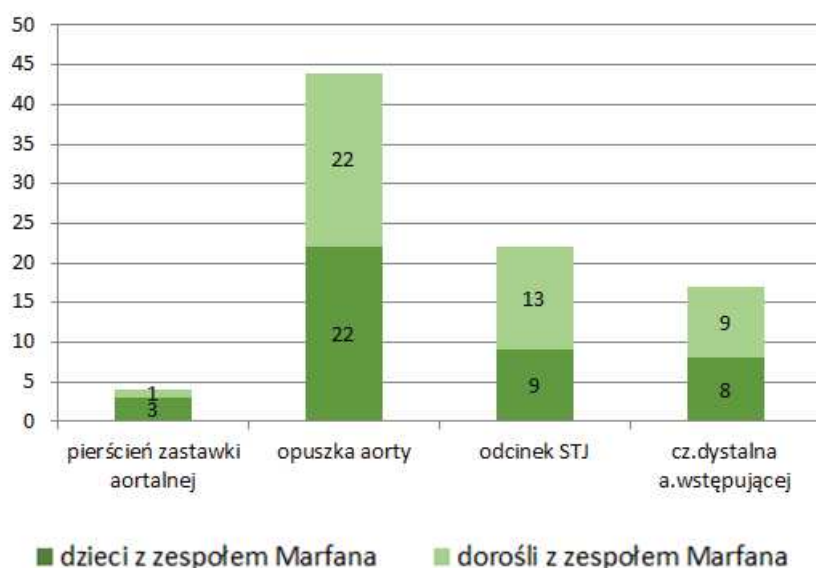
Wśród pacjentów marfanoidalnych poszerzenie odcinka STJ stwierdzono jedynie u jednego pacjenta. Był to pacjent 17-letni, z chorobą Takayasu, u którego średnica aorty na poziomie odcinka STJ wynosiła +7,85 *z-score* (54 mm), podczas gdy średnica opuszki aorty +4,95 *z-score* (50 mm).

5.4.1.3. Część dystalna aorty wstępującej

Poszerzenie części dystalnej aorty wstępującej stwierdzono u 17 pacjentów (30,91%): 8 dzieci (29,63% populacji dzieci) i 9 dorosłych (32,14% populacji dorosłych). Średni *z-score* pacjentów z poszerzoną częścią dystalną aorty wstępującej wynosił +3,19 (+3,16 wśród dzieci oraz +3,22 wśród dorosłych). Podobnie jak w przypadku pierścienia zastawki aortalnej oraz odcinka STJ, wszyscy pacjenci, u których stwierdzono poszerzenie części dystalnej aorty wstępującej wykazywali także poszerzenie opuszki aorty. Jedynie u 5 pacjentów *z-score* części dystalnej aorty wstępującej przewyższał *z-score* średnicy opuszki aorty – istotną różnicę stwierdzono u 1 spośród tych pacjentów (*z-score* części dystalnej aorty wstępującej wyższy od *z-score* opuszki o 2,27) – był to pacjent z dwupłatkową zastawką aortalną. U pozostałych pacjentów różnica wynosiła od 0,04 do 0,99). Spośród pacjentów z poszerzoną opuszką aorty u 38,64% wykazano współistniejące poszerzenie części dystalnej aorty wstępującej.

Wśród pacjentów marfanoidalnych, podobnie jak w przypadku odcinka STJ, poszerzenie części dystalnej aorty wstępującej występowało tylko u pacjenta z chorobą Takayasu. Średnica poszerzenia wynosiła +7,2 *z-score* (54 mm).

Częstość występowania poszerzenia poszczególnych odcinków aorty wstępującej wśród pacjentów z zespołem Marfana przedstawiono na wykresie 12.



Wykres 12. Porównanie częstości występowania poszerzenia poszczególnych odcinków aorty wstępującej. Wykres przedstawia liczbę dzieci (ciemnozielony) i liczbę dorosłych (jasnozielony), u których stwierdzono poszerzenie danego odcinka aorty wstępującej.

5.4.2. Analiza poszerzenia łuku aorty

Poszerzenie łuku aorty stwierdzono u 6 pacjentów z zespołem Marfana (1 dziecka i 5 dorosłych), co stanowiło 8,45% pacjentów. Spośród tych 6 pacjentów: 2 w przeszłości przebyło operację z powodu tętniaka łuku aorty, 1 pacjent przeszedł operację z powodu rozwarstwienia aorty typu A, a u 3 pacjentów stwierdzono poszerzenie łuku aorty niewymagające w chwili obecnej operacji kardiologicznej (*z-score* od + 4 do + 5,82 średnio $+4,79 \pm 0,93$).

W grupie pacjentów marfanoidalnych poszerzenie łuku aorty stwierdzono u 2 pacjentów (1 dziecka – pacjent z chorobą Takayasu i 1 osoby dorosłej – pacjentka z zespołem Loeys-Dietza), co stanowiło 2,90% pacjentów marfanoidalnych.

Poszerzenie łuku aorty występowało częściej w grupie pacjentów z zespołem Marfana niż wśród pacjentów marfanoidalnych, ale nie była to różnica znamiennej statystycznie ($p=0,275$).

5.4.3. Analiza poszerzenia aorty zstępującej

W grupie pacjentów z zespołem Marfana aż u 6 pacjentów (1 dziecka i 5 dorosłych), występował tętniak piersiowo-brzuszy. U 1 pacjenta stwierdzono łagodne poszerzenie części zstępującej aorty piersiowej oraz aorty brzusznej w chwili obecnej niewymagające interwencji. Ponadto u 2 pacjentów występowało izolowane poszerzenie aorty brzusznej, również w chwili obecnej niewymagające leczenia.

Łącznie poszerzenie części zstępującej aorty występowało u 9 pacjentów z zespołem Marfana, co stanowi 12,68% badanej populacji.

Wśród pacjentów marfanoidalnych nie stwierdzono poszerzenia części zstępującej aorty.

5.5. Analiza pacjentów, którzy przeżyli rozwarstwienie aorty

W badanej populacji pacjentów z zespołem Marfana rozwarstwienie aorty obserwowano u 6 pacjentów (8,45% całej populacji): 2 dzieci i 4 dorosłych. Wiek pacjentów w momencie rozwarstwienia wynosił od 16 do 35 lat (średnio 26,17 lat). U 5 pacjentów wystąpiło rozwarstwienie aorty typu A w klasyfikacji Stanford, u 1 pacjenta rozwarstwienie typu B. Według klasyfikacji De Bakey'a wszyscy pacjenci z rozwarstwieniem typu A według Stanford przeszli rozwarstwienie typu I. Na podstawie analizy badania TK aorty wykonanego w momencie stwierdzenia rozwarstwienia u pacjentów z rozwarstwieniem typu A - średnica opuszki aorty wynosiła średnio 51,8 mm (łącznie światło prawdziwe i rzekome), co w przybliżeniu (przybliżona masa ciała pacjentów w momencie rozwarstwienia) odpowiada *z-score* +7,51. Wśród 6 pacjentów,

u których wystąpiło rozwarstwienie aorty były 2 kobiety i 4 mężczyźni. U obu kobiet do rozwarstwienia aorty typu A doszło w III trymestrze ciąży. U wszystkich pacjentów z rozwarstwieniem typu A w trybie ratunkowym została wykonana operacja metodą Bentalla De Bono, ponadto u kobiet bezpośrednio przed operacją kardiochirurgiczną rozwiązano ciążę metodą cięcia cesarskiego. U pacjenta z rozwarstwieniem typu B operację przeprowadzono w dwóch etapach: 5 miesięcy po wystąpieniu rozwarstwienia zaopatrzone protezą naczyniową odcinek aorty od lewej tętnicy podobojczykowej do poziomu 6 kręgu piersiowego, a 13 miesięcy później odcinek od poziomu 6 kręgu piersiowego do rozwidlenia na tętnice biodrowe wspólne. Szczegółową charakterystykę pacjentów, którzy przeżyli rozwarstwienie aorty zamieszczono w tabeli 19.

W grupie pacjentów marfanoidalnych żaden z pacjentów nie przeżył rozwarstwienia aorty.

Pacjent Płeć* Wiek	Typ rozwarstwienia klasyfikacja Stanford, De Bakey'a	Średnica aorty wstępującej w momencie rozwarstwienia, mm (z-score)	Leczenie i przebieg choroby
W.W. M 17 r.ż.	A, I (rozwarstwienie aorty do miejsca rozwidlenia na tętnice biodrowe)	52 mm (+7,74)	operacja metodą Bentalla De Bono → IZW → pęknięcie aorty piersiowej w miejscu owrzodzenia → zgon pacjenta
E.W.** K 34 r.ż.	A, I (rozwarstwienie aorty obejmujące całą aortę piersiową i brzuszna, początkowy odcinek pnia ramiennie-głowego oraz t. biodrową wspólną lewą)	42 mm (+4,34)	cięcie cesarskie → operacja metodą Bentalla De Bono → rozwarstwienie aorty piersiowo – brzusznej leczone zachowawczo (pacjentka obserwowana od 3 lat)
M.G.** K 35 r.ż.	A, I (rozwarstwienie aorty do tętnicy biodrowej wewnętrznej i zewnętrznej prawej)	47 mm (+5,87)	cięcie cesarskie → operacja metodą Bentalla De Bono → rozwarstwienie aorty piersiowo – brzusznej leczone zachowawczo (pacjentka obserwowana od 4 lat)
R.J. M 16 r.ż.	A, I (rozwarstwienie aorty do miejsca rozwidlenia na tętnice biodrowe)	60 mm (+10,38)	operacja metodą Bentalla De Bono → 2 lata później nadwińcowe wszycie protezy naczyniowej z wymianą całego łuku aorty (zespolenie dystalne typu elephant trunk) → 6 miesięcy później wymiana aorty piersiowo-brzusznej (od elephant trunk do podziału aorty na t. biodrowe)
P.M. M 29 r.ż.	B, II (rozwarstwienie obejmujące aortę od miejsca odejścia t. podobojczykowej lewej do rozwidlenia na tętnice biodrowe)	brak informacji	zaopatrzenie protezą naczyniową tętniaka rozwarstwiającego części zstępującej aorty piersiowej (od t. podobojczykowej lewej do poziomu Th6) 5 miesięcy po wystąpieniu rozwarstwienia, następnie zaopatrzenie protezą naczyniową dalszej części tętniaka rozwarstwiającego aorty piersiowo – brzusznej (1,5 roku po wystąpieniu rozwarstwienia)
D.M. M 26 r.ż.	A, I (rozwarstwienie aorty do wysokości przepony)	58 mm (+9,25)	operacja metodą Bentalla De Bono → zaopatrzenie tętniaka aorty piersiowej i brzusznej

Tabela 19. Charakterystyka kliniczna pacjentów z zespołem Marfana, u których wystąpiło rozwarstwienie aorty (* M- mężczyzna, K- kobieta, ** do rozwarstwienia doszło w III trymestrze ciąży).

5.6. Ocena poszerzenia pnia płucnego

Dokonano analizy szerokości pnia płucnego u pacjentów z zespołem Marfana oraz u pacjentów marfanoidalnych. W grupie dzieci zastosowano normy wyrażone liczbą *z-score*, a w grupie dorosłych, ze względu na brak kalkulatorów *z-score*, w milimetrach. Pień płucny uznawano za poszerzony jeśli jego średnica wynosiła co najmniej 2 liczby *z-score* u dzieci lub 27 mm u dorosłych.

W grupie dzieci z zespołem Marfana średnica pnia płucnego wyrażona liczbą *z-score* wynosiła od -0,85 do +2,55 średnio $+1,03 \pm 0,91$. W populacji dorosłych z zespołem Marfana średnica pnia płucnego wyrażona w milimetrach mieściła się w zakresie od 18 do 41, średnio wynosiła $29,31 \pm 5,70$.

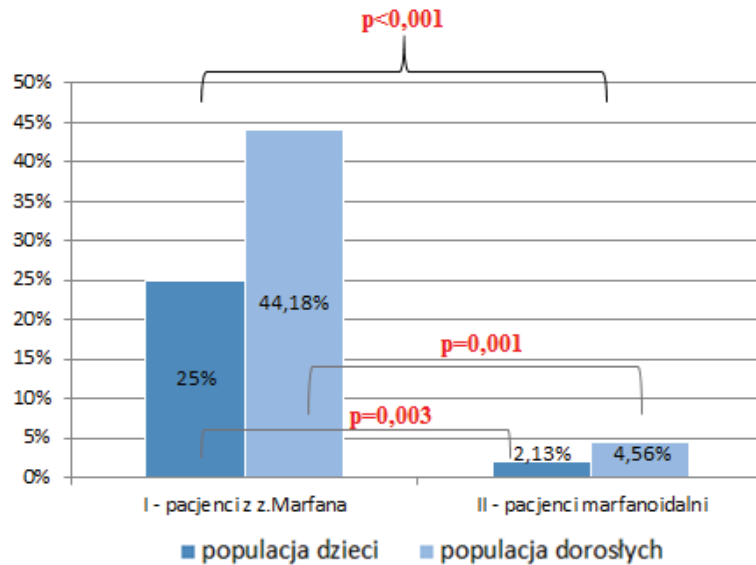
Wśród pacjentów marfanoidalnych w populacji pediatrycznej średnica pnia płucnego zawierała się w przedziale od -1,7 do +2,28 *z-score*, średnio $+0,12 \pm 0,78$. W populacji dorosłych pacjentów marfanoidalnych średnica opuszki aorty wynosiła od 16 do 30 milimetrów, średnio $22,53 \pm 4,11$.

Wśród pacjentów z zespołem Marfana poszerzenie pnia płucnego stwierdzono u 26 osób, co stanowiło 36,62%. W populacji dzieci poszerzenie pnia płucnego wykazano u 7 pacjentów (25% populacji dzieci z zespołem Marfana), a w populacji dorosłych u 19 (44,19% pacjentów dorosłych z zespołem Marfana). W grupie dzieci z poszerzonym pniem płucnym liczba *z-score* średnicy pnia płucnego wynosiła od +2,04 do +2,55, średnio $+2,26 \pm 0,21$. Wśród dorosłych z poszerzonym pniem płucnym wymiar pnia płucnego mieścił się w przedziale od 28 do 41 mm, średnio $33,56 \pm 3,59$.

Wśród pacjentów marfanoidalnych poszerzenie pnia płucnego stwierdzono u 2,9% pacjentów: 1 pacjenta dorosłego (4,56% populacji dorosłych) i jednego dziecka (2,13%).

U żadnego z pacjentów poszerzenie pnia płucnego nie wymagało operacji kardiochirurgicznej.

Poszerzenie pnia płucnego występuje istotnie statystycznie częściej w populacji pacjentów z zespołem Marfana niż w populacji pacjentów marfanoidalnych ($p < 0,001$), zarówno w grupie dzieci ($p = 0,003$), jak i w grupie dorosłych ($p = 0,001$).



Wykres 13. Porównanie częstości występowania poszerzenia pnia płucnego pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi w populacji dzieci i dorosłych.

5.7. Analiza budowy i funkcji zastawki aortalnej

5.7.1. Dwupłatkowa zastawka aortalna

Wśród pacjentów z zespołem Marfana dwupłatkową zastawkę aortalną stwierdzono u 4 osób, co stanowiło 6,26%. W populacji pediatrycznej było to 3 pacjentów (10,71%), a w populacji dorosłych 1 pacjent (2,8%).

W grupie pacjentów marfanoidalnych dwupłatkową zastawkę aortalną stwierdzono u 2 pacjentów dorosłych, co stanowiło 2,9% wszystkich pacjentów marfanoidalnych i 9,09% pacjentów dorosłych.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania dwupłatkowej zastawki aortalnej w populacji pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych ($p=0,421$).

W powyższej analizie uwzględniono wszystkich pacjentów z natywną zastawką aortalną oraz pacjentów z protezą zastawki aortalnej, o których uzyskano wiarygodne dane dotyczące budowy zastawki przed operacją.

5.7.2. Analiza częstości występowania i stopnia ciężkości niedomykalności zastawki aortalnej

Niedomykalność zastawki aortalnej stwierdzono u 21 pacjentów z zespołem Marfana, co stanowiło 37,5% badanej populacji. W grupie dzieci niedomykalność zastawki aortalnej występowała u 10 pacjentów (37,04%), a w grupie pacjentów dorosłych u 11 (37,93%).

Niedomykalność zastawki aortalnej występowała z podobną częstością w populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między częstością występowania niedomykalności zastawki aortalnej w populacji dzieci z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów dorosłych ($p=1,000$).

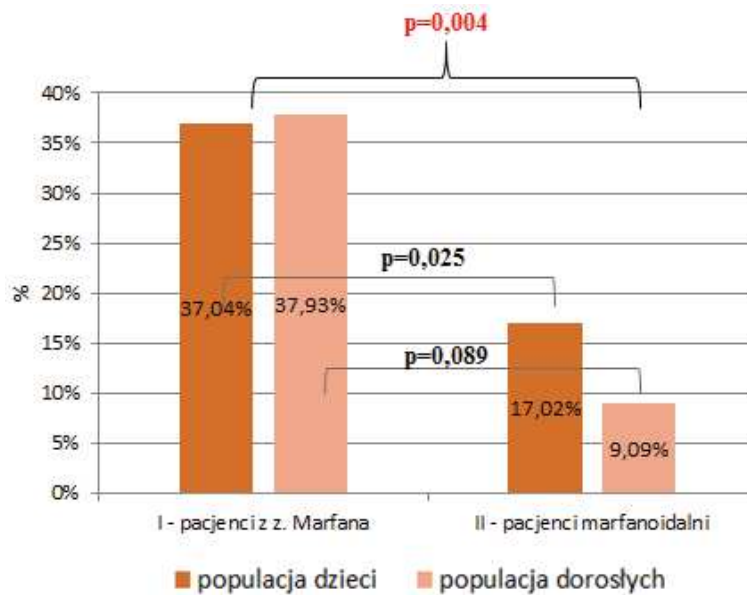
W grupie pacjentów z zespołem Marfana, u 20 spośród 21 pacjentów (95,24%) z rozpoznaną niedomykalnością zastawki aortalnej, stwierdzono niedomykalność łagodną, jedynie u 1 pacjenta dorosłego rozpoznano niedomykalność umiarkowaną. U żadnego z pacjentów nie występowała ciężka niedomykalność zastawki aortalnej.

W populacji pacjentów marfanoidalnych niedomykalność zastawki aortalnej rozpoznano u 10 pacjentów (14,49%): 2 pacjentów dorosłych (9,09% populacji dorosłych) oraz 8 dzieci (17,02% populacji pediatrycznej).

Wykazano, że niedomykalność zastawki aortalnej istotnie częściej występuje w grupie pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu z pacjentami marfanoidalnymi ($p = 0,004$).

W bardziej szczegółowej analizie porównawczej częstości występowania niedomykalności zastawki aortalnej, istotność statystyczna uzyskano tylko w grupie pacjentów dorosłych (37,93% pacjentów z zespołem Marfana vs 9,09% pacjentów marfanoidalnych, $p=0,025$), natomiast w grupie dzieci nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie (37,04% pacjentów z zespołem Marfana vs 17,02% pacjentów marfanoidalnych, $p=0,089$) (**Wykres 14**).

W powyższej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z natywną zastawką aortalną.



Wykres 14. Porównanie częstości występowania niedomykalności zastawki aortalnej pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi

5.7.3. Korelacja między niedomykalnością zastawki aortalnej a poszerzeniem opuszki aorty

Celem oceny korelacji pomiędzy niedomykalnością zastawki aortalnej a poszerzeniem opuszki aorty, przeprowadzono analizę porównawczą pacjentów z zespołem Marfana ze stwierdzoną niedomykalnością zastawki aortalnej z pacjentami z prawidłowo funkcjonującą zastawką aortalną.

W pierwszym etapie badania porównano częstość występowania poszerzenia opuszki aorty w obu grupach pacjentów. Wśród pacjentów z niedomykalnością zastawki aortalnej stwierdzono częstsze występowanie poszerzenia opuszki aorty: 90,48% vs 74,29%, jednak nie była ta różnica znamienne statystycznie ($p = 0,179$) (**Tabela 20**). Podobny wynik – różnicę nieistotną statystycznie, uzyskano w analizie odrębnie dla grupy dzieci (90% vs 76,47%, $p=0,621$) i dorosłych (90,91% vs 72,22%, $p=0,362$) (**Tabela 21 i 22**)

W kolejnym etapie porównano obie grupy pacjentów pod kątem średnicy opuszki aorty. Stwierdzono istotnie statystycznie większą średnicę opuszki aorty w grupie pacjentów z niedomykalnością zastawki aortalnej ($z\text{-score } +4,22 \pm 2,23$) w porównaniu do pacjentów z prawidłową funkcją zastawki ($z\text{-score } +2,72 \pm 1,44$), $p=0,009$ (**Tabela 20**).

Wraz ze zwiększaniem się stopnia poszerzenia opuszki aorty rośnie częstość występowania niedomykalności zastawki aortalnej.

W analizie odrębnej dla pacjentów dorosłych i dzieci zależność ta potwierdziła się w populacji dorosłych ($p=0,005$) (**Tabela 22**). W populacji dzieci z niedomykalnością zastawki aortalnej

wykazano większą średnią liczbę *z-score* opuszki aorty, ale nie była to różnica znamienne statystycznie ($p=0,247$) (Tabela 21).

Populacja dzieci i dorosłych	Pacjenci z niedomykalnością z. aortalnej	Pacjenci bez niedomykalności z. aortalnej	P
Średnia liczba <i>z-score</i>	4,22 ± 2,23	2,72 ± 1,44	0,009
Liczba osób z poszerzoną aortą, n (%)	19 (90,48)	26 (74,29)	0,179

Tabela 20. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki oraz stopnia jej poszerzenia pomiędzy pacjentami z niedomykalnością zastawki aortalnej a pacjentami z prawidłową funkcją zastawki łącznie dla populacji dzieci i dorosłych z zespołem Marfana

Populacja dzieci	Pacjenci z niedomykalnością z. aortalnej	Pacjenci bez niedomykalności z. aortalnej	P
Średnia liczba <i>z-score</i>	3.15 ± 1.43	2.53 ± 1.27	0,247
Liczba osób z poszerzoną aortą, n (%)	9 (90.00)	13 (76.47)	0,621

Tabela 21. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki oraz stopnia jej poszerzenia pomiędzy pacjentami z niedomykalnością zastawki aortalnej a pacjentami z prawidłową funkcją zastawki w populacji dzieci z zespołem Marfana

Populacja dorosłych	Pacjenci z niedomykalnością z. aortalnej	Pacjenci bez niedomykalności z. aortalnej	P
Średnia liczba <i>z-score</i>	5.26 ± 2.41	2.93 ± 1.61	0,005
Liczba osób z poszerzoną aortą, n (%)	10 (90.91)	13 (72.22)	0,362

Tabela 22. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki oraz stopnia jej poszerzenia pomiędzy pacjentami z niedomykalnością zastawki aortalnej a pacjentami z prawidłową funkcją zastawki w populacji dorosłych z zespołem Marfana

5.8. Analiza budowy i funkcji zastawki dwudzielnej

5.8.1. Analiza częstości występowania i stopnia ciężkości niedomykalności zastawki dwudzielnej

Dokonano analizy częstości występowania niedomykalności zastawki dwudzielnej u dzieci i dorosłych z zespołem Marfana. W badaniu tym uwzględniono pacjentów z natywną zastawką dwudzielną oraz pacjentów po operacji zastawki, o których uzyskano wiarygodne dane dotyczące funkcji zastawki przed operacją.

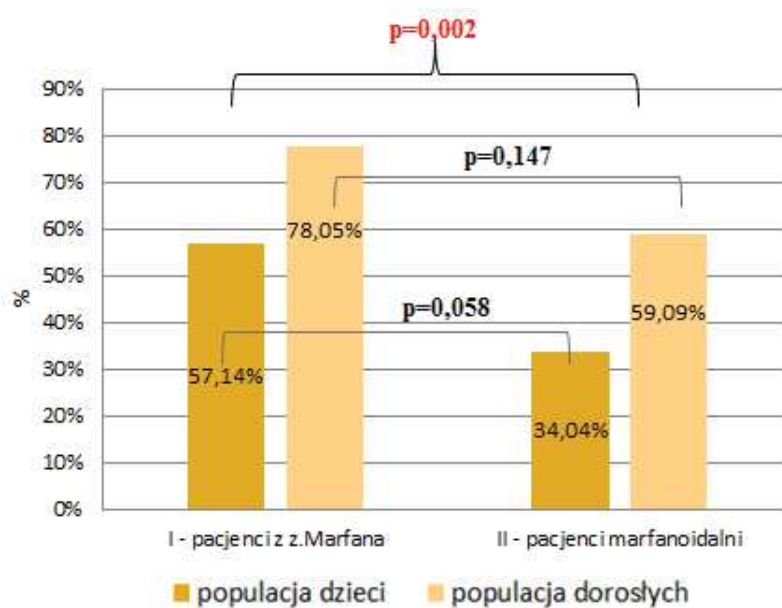
Wśród pacjentów z zespołem Marfana niedomykalność zastawki dwudzielnej stwierdzono u 48 pacjentów (69,57% badanej populacji). W populacji pediatrycznej niedomykalność zastawki występowała u 16 pacjentów (57,14%), a w populacji pacjentów dorosłych u 32 (78,05%) (Wykres 15).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania niedomykalności zastawki mitralnej w populacji dzieci z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów dorosłych ($p = 0,109$).

W celach porównawczych oceniono funkcję zastawki dwudzielnej u pacjentów marfanoidalnych. W tej grupie niedomykalność zastawki stwierdzono u 29 pacjentów, co stanowiło 42,03% populacji: w grupie dzieci było to 16 osób (34,04% populacji dzieci), a w grupie dorosłych 13 (59,09% populacji dorosłych).

W analizie całej grupy pacjentów, wykazano, że niedomykalność zastawki dwudzielnej istotnie statystycznie częściej występuje u pacjentów z zespołem Marfana niż u pacjentów marfanoidalnych (69,57% vs 42,03%, $p = 0,002$).

W badaniu odrębnie dla populacji dzieci i dorosłych, wykazano tę samą tendencję - częstsze występowanie niedomykalności zastawki dwudzielnej wśród pacjentów z zespołem Marfana, jednak nie wykazano różnic istotnych statystycznie (w populacji dzieci $p=0,058$, w grupie dorosłych $p=0,147$) (Wykres 15).

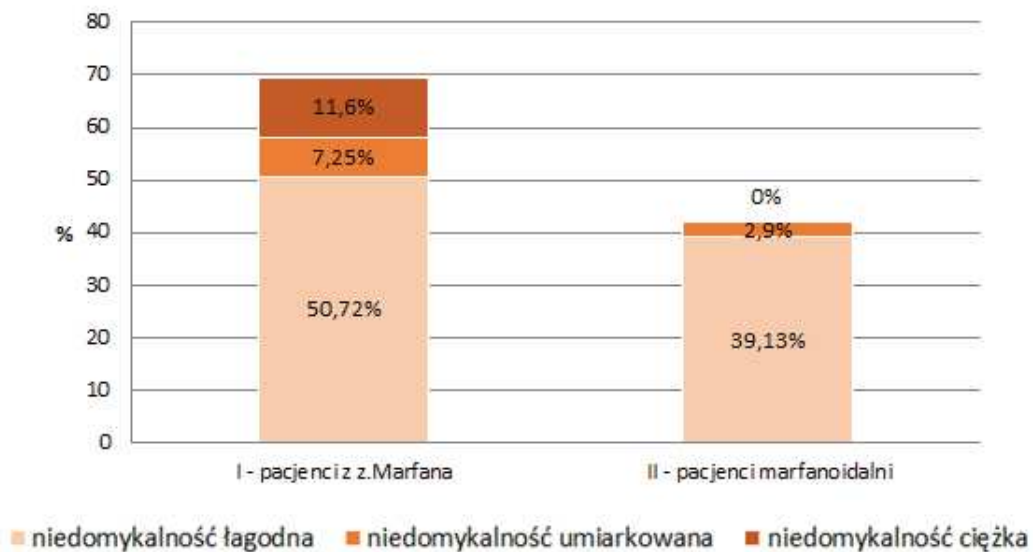


Wykres 15. Porównanie częstości występowania niedomykalności zastawki dwudzielnej pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi w populacji dzieci i dorosłych

W kolejnym etapie oceniono pacjentów ze stwierdzoną niedomykalnością zastawki dwudzielnej pod kątem stopnia ciężkości tej wady.

W grupie dzieci u większości pacjentów (81,25%) rozpoznano łagodną niedomykalność zastawki dwudzielnej, niedomykalność umiarkowaną stwierdzono u 1 pacjenta (6,25%), a ciężką u 2 pacjentów (12,5%). W populacji pacjentów dorosłych również dominowała łagodna niedomykalność zastawki dwudzielnej - stwierdzono ją u 22 pacjentów (68,75%), niedomykalność umiarkowaną u 4 (12,5%), a ciężką u 6 osób (18,75%).

Wśród pacjentów marfanoidalnych u żadnej z badanych osób nie stwierdzono ciężkiej niedomykalności zastawki, a niedomykalność umiarkowaną rozpoznano tylko u 2 pacjentów: 1 dziecka i 1 pacjenta dorosłego. U pozostałych pacjentów stwierdzono łagodną niedomykalność zastawki dwudzielnej (**Wykres 16**).



Wykres 16. Porównanie częstości występowania i stopnia ciężkości niedomykalności zastawki dwudzielnej pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi

Badana grupa	MR łagodna	MR umiarkowana	MR ciężka	Łącznie
Dzieci z z.Marfana (n=28)	46,43%	3,57%	7,14%	57,14%
Dorośli z z.Marfana (n=41)	53,66%	9,76%	14,63%	78,05%
Dzieci marfanoidalne (n=47)	31,91%	2,13%	0%	34,04%
Dorośli marfanoidalni (n=22)	54,55%	4,55%	0%	59,09%

Tabela 23. Zestawienie częstości występowania i stopnia ciężkości niedomykalności zastawki dwudzielnej wśród pacjentów z zespołem Marfana i wśród pacjentów marfanoidalnych z wyodrębnieniem grupy dzieci i dorosłych

5.8.2. Analiza częstości występowania wypadania płatków zastawki dwudzielnej

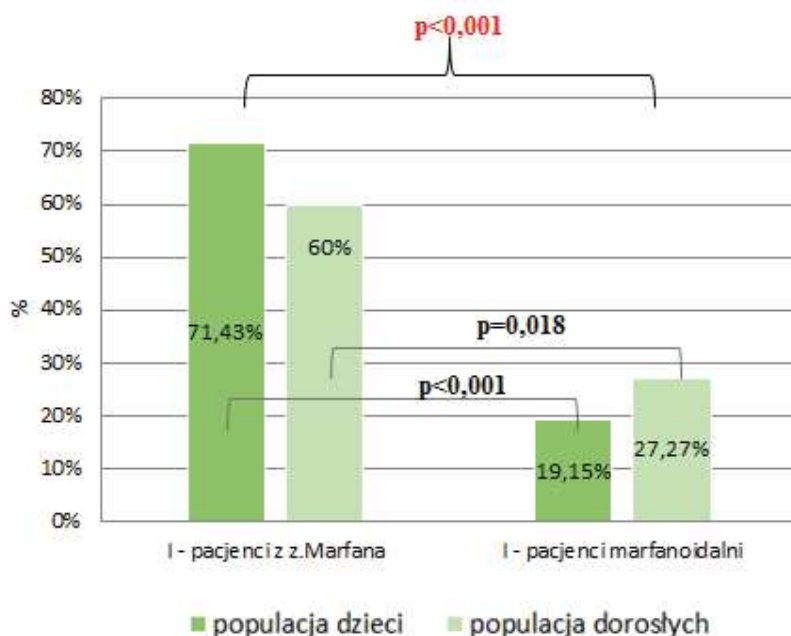
W populacji pacjentów z zespołem Marfana wypadanie płatka bądź płatków zastawki dwudzielnej (prolaps) stwierdzono u 44 pacjentów (64,71% wszystkich pacjentów z zespołem Marfana). W grupie dzieci prolaps płatków rozpoznano u 20 pacjentów (71,43%), a w grupie dorosłych u 24 pacjentów (60%).

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania prolapsu płatków zastawki dwudzielnej pomiędzy populacją dzieci i dorosłych z zespołem Marfana ($p = 0,441$).

Wśród pacjentów marfanoidalnych wypadanie płatków zastawki mitralnej stwierdzono u 15 pacjentów, co stanowiło 21,74% populacji: 9 dzieci (19,15% grupy dzieci) oraz 6 dorosłych (27,27% grupy dorosłych).

W analizie porównawczej pacjentów z zespołem Marfana z pacjentami marfanoidalnymi, stwierdzono, że prolaps płatków zastawki mitralnej występuje istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów z zespołem Marfana (64,71% vs 21,74%, $p < 0,001$).

Podobny wynik uzyskano w analizie odrębnej dla populacji dzieci (71,43% vs 19,15%, $p < 0,001$) i populacji dorosłych (60% vs 27,27%, $p = 0,018$) (Wykres 17).



Wykres 17. Porównanie częstości występowania wypadania płatków zastawki dwudzielnej pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi w grupie dzieci i dorosłych

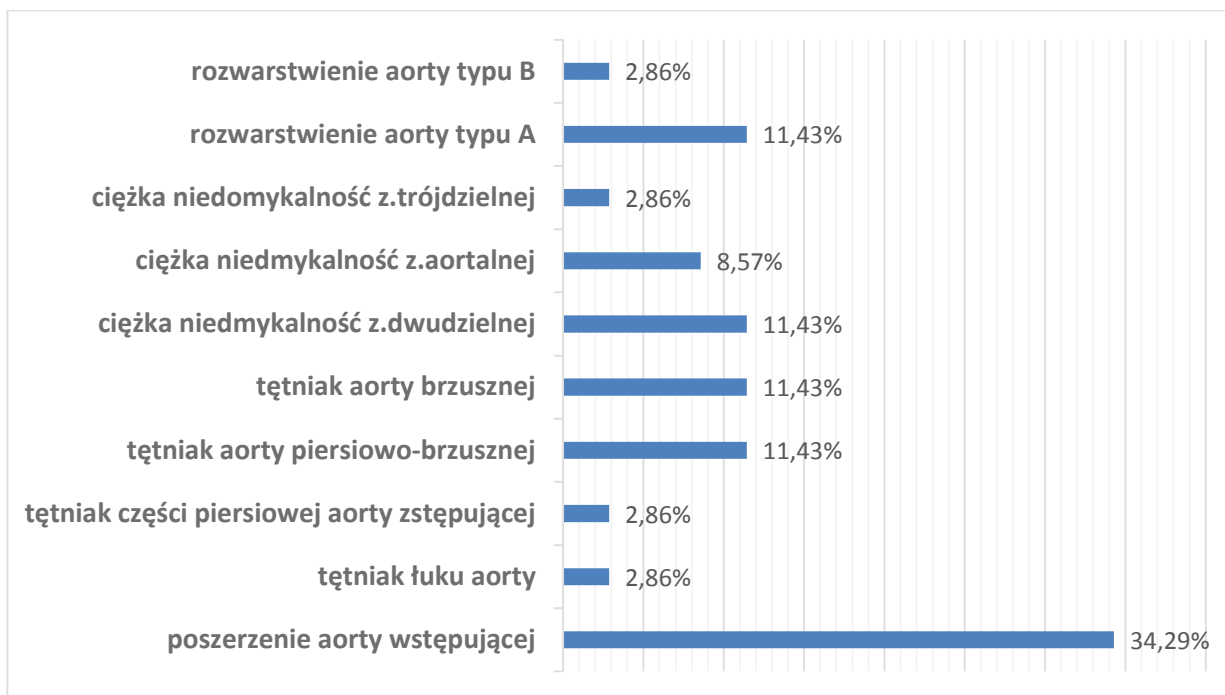
5.9. Analiza pacjentów po przebytej operacji kardiochirurgicznej

Spośród 71 pacjentów z zespołem Marfana, przed włączeniem do badania, 16 pacjentów (22,54%) przebyło łącznie 30 operacji kardiochirurgicznych (nie uwzględniano operacji wykonanych celem zaopatrzenia powikłań okołoperacyjnych, jak zaopatrzenie krwawienia, czy odbarczenie tamponady worka osierdziowego). Średni wiek pacjentów w momencie pierwszej operacji wynosił 27,81 lat. Pierwszą operację w okresie dzieciństwa przeszło 3 pacjentów.

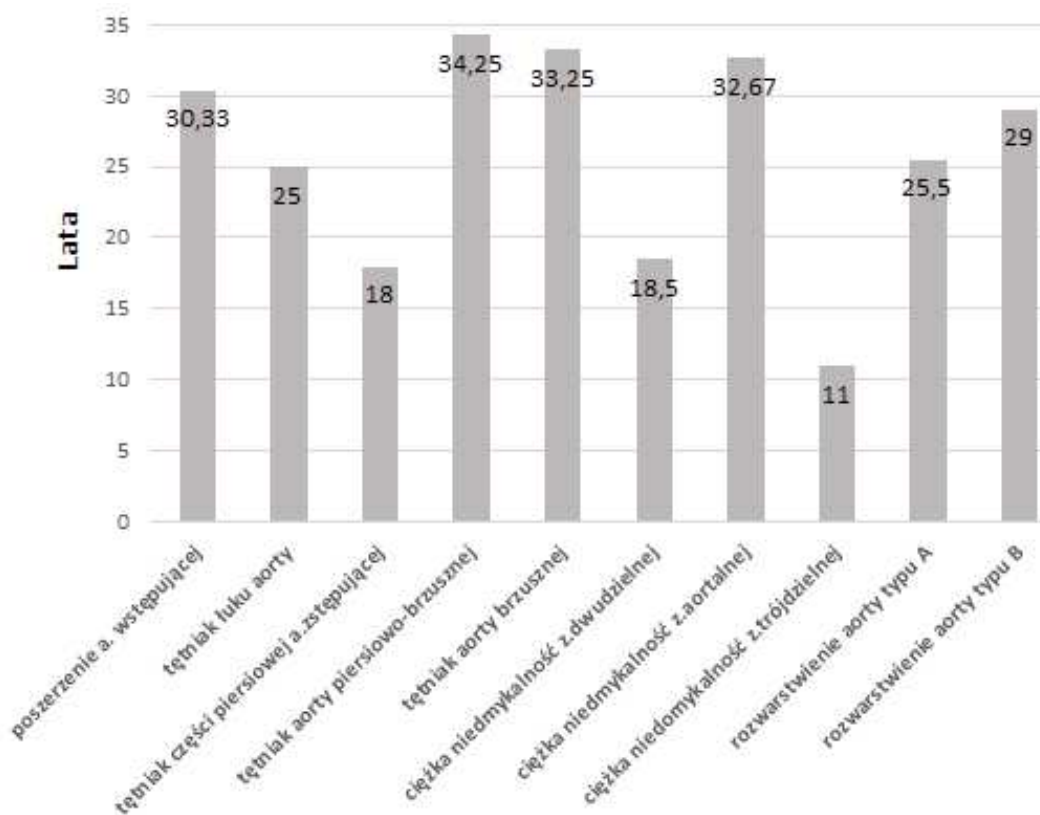
Najczęstszą przyczyną kwalifikacji do operacji było poszerzenie aorty wstępującej (12 operacji, 34,29% wszystkich operacji). U 9 spośród tych pacjentów wykonano operację sposobem Bentalla De Bono (75% operacji z powodu poszerzenia aorty wstępującej, 25,71% wszystkich operacji), a u 3 pacjentów operację metodą Davida (25% operacji z powodu poszerzenia aorty wstępującej, 8,57% wszystkich operacji). Drugie najczęstsze przyczyny kwalifikacji do operacji to równorzędnie (po 11,43% wszystkich operacji): tętniak aorty piersiowo-brzuszej, tętniak aorty brzusznej, rozwarstwienie aorty typu A oraz ciężka niedomykalność zastawki dwudzielnej. Do rzadszych przyczyn podejmowania interwencji kardiochirurgicznej należały: ciężka niedomykalność zastawki aortalnej (8,57% wszystkich operacji), rozwarstwienie aorty typu B (2,86%), tętniak łuku aorty (2,86%), tętniak części piersiowej aorty zstępującej (2,86%) oraz ciężka niedomykalność zastawki trójdzielnej (2,86%). Najczęstszą przyczyną kwalifikacji do pierwszej w życiu pacjenta operacji było poszerzenie aorty wstępującej (62,50%), rzadziej rozwarstwienie aorty typu A (18,75%) oraz ciężka niedomykalność zastawki dwudzielnej (12,5%).

Zestawienie przyczyn kwalifikacji do operacji kardiochirurgicznych wśród pacjentów z zespołem Marfana przedstawiono na wykresie 18.

Średni wiek pacjentów w momencie przeprowadzania operacji z powodu poszerzenia aorty wstępującej wynosił 30,33 lat. W przypadku operacji tętniaków aorty piersiowo-brzuszej było to 34,25 lat, tętniaków aorty brzusznej - 33,25 lat, rozwarstwienia aorty typu A – 25,5 lat, a w przypadku ciężkiej niedomykalności zastawki dwudzielnej – 18,5 lat (**Wykres 19**).



Wykres 18. Przyczyny kwalifikacji do operacji kardiologicznej wśród pacjentów z zespołem Marfana (w przypadku większej liczby wskazań do operacji uwzględniono wszystkie)



Wykres 19. Średni wiek pacjentów w momencie operacji kardiologicznych wykonywanych z różnych wskazań

5.10. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia farmakologicznego i operacyjnego

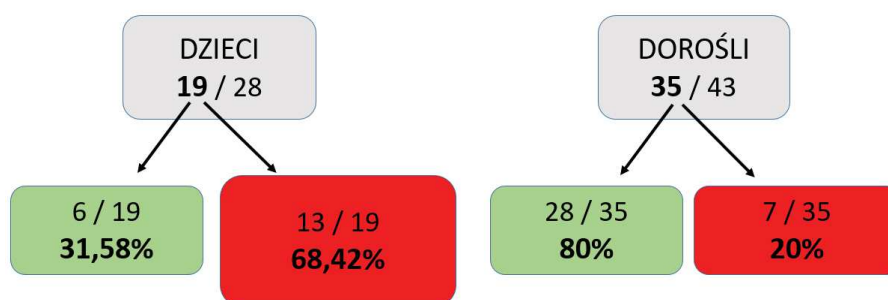
5.10.1. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia farmakologicznego

Zgodnie z rekomendacjami ESC, na podstawie badania echokardiograficznego oraz po uwzględnieniu wywiadu rodzinnego, 54 spośród 71 (76,06%) pacjentów z zespołem Marfana kwalifikowało się do leczenia beta-adrenolitycznego.

Pomimo spełnienia wskazań do leczenia farmakologicznego, duża część pacjentów z zespołem Marfana nigdy nie otrzymywała takiego leczenia. W grupie dorosłych było to 7 pacjentów, spośród 35 spełniających kryteria do włączenia farmakoterapii (20%), natomiast w populacji dzieci aż 13 spośród 19 (68,42%) nie otrzymywało farmakoterapii (**Wykres 20**).

U dzieci istotnie częściej nie stosowano farmakoterapii pomimo spełnienia wskazań niż u pacjentów dorosłych (68,42% vs 20%, $p=0,001$).

Po przeprowadzeniu powyższej analizy u wszystkich pacjentów wymagających farmakoterapii włączono leczenie pod postacią leków beta-adrenolitycznych. U 1 z pacjentów ze względu na nietolerancję leku beta-adrenolitycznego włączono losartan.



Wykres 20. Schemat przedstawia pacjentów kwalifikujących się do leczenia beta-adrenolitycznego. Na czerwono zaznaczono pacjentów, u których przed włączeniem do badania farmakoterapia nie była stosowana

5.10.2. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia operacyjnego w trakcie prowadzonego badania

Spośród 71 pacjentów z zespołem Marfana, w wyniku przeprowadzonych badań, 7 pacjentów (9,90%) zostało zakwalifikowanych do operacji kardiologicznej: 6 osób dorosłych (13,95% populacji pacjentów dorosłych z zespołem Marfana) oraz 1 dziecko (3,57% populacji dzieci z zespołem Marfana).

Przyczyną kwalifikacji do operacji były: poszerzenie opuszki aorty (4 pacjentów), ciężka niedomykalność zastawki mitralnej (2 pacjentów) oraz tętniak aorty piersiowo-brzuszej (1 pacjent). U wszystkich z wymienionych wyżej pacjentów przeprowadzono operację

kardiochirurgiczną z dobrym wczesnym efektem. Charakterystykę kliniczną pacjentów zakwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznej przedstawiono w tabeli 24.

Pacjent Płeć* Wiek (lata)	Przyczyna kwalifikacji do operacji → przeprowadzona operacja	Uwagi
M.P. K 20	Ciężka niedomykalność zastawki mitralnej → plastyka zastawki (resekcja tylnego płatk i implantacja pierścienia Carpentiera-Edwardsa)	jednocześnie wykonano operację metodą Davida – z powodu poszerzenia opuszki aorty do 44 mm
K.G. K 27	Poszerzenie opuszki aorty do 50 mm (z-score +7,72) → operacja metodą Davida	wywiad rodzinny obciążony rozwarstwieniem aorty u brata pacjentki z zespołem Marfana
K.L. M 31	Poszerzenie opuszki aorty do 49 mm (z-score +5,82) → operacja metodą Davida	wywiad rodzinny obciążony nagłymi zgonami u dwóch członków rodziny z zespołem Marfana
D.M. M 27	Poszerzenie opuszki aorty do 58 mm (z-score + 9,25) oraz tętniak aorty piersiowo-brzusznej (poszerzenie do 74 mm na odcinku 160 mm) → operacja metodą Bentalla, po kilku miesiącach operacja tętniaka piersiowo-brzuszego	
N.G. K 13	Ciężka niedomykalność zastawki mitralnej → plastyka zastawki (wszczepienie nici ścięgnistych i implantacja pierścienia Carpentiera-Edwardsa)	
P.K. M 23	Poszerzenie opuszki aorty do 51 mm (z-score +6,69) → operacja metodą Davida	
G.K. M 23	Poszerzenie opuszki aorty do 47 mm (z-score +5,4), umiarkowana niedomykalność zastawki aortalnej → operacja metodą Yacouba, plastyka zastawki aortalnej – pierścień HAART	wywiad rodzinny obciążony rozwarstwieniem aorty u matki pacjentki z zespołem Marfana

Tabela 24. Charakterystyka kliniczna pacjentów zakwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznej w trakcie prowadzonego badania (*M-mężczyzna, K-kobieta).

5.11. Porównanie przebiegu kardiologicznego pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu (*de novo*)

Dokonano porównania częstości występowania i stopnia nasilenia nieprawidłowości występujących w układzie krążenia pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu. Celem uzyskania bardziej wiarygodnej analizy wyodrębniono populację dzieci i populację pacjentów dorosłych. Porównaniu poddano następujące nieprawidłowości: częstość występowania prolapsu płatków zastawki dwudzielnej i niedomykalności tej zastawki, częstość występowania poszerzenia opuszki aorty oraz stopień jej poszerzenia, a także liczbę pacjentów z tzw. ciężkim przebiegiem kardiologicznym – tym mianem określono pacjentów, którzy w przebiegu zespołu Marfana przebyli lub najprawdopodobniej przebędą co najmniej jedną operację kardiologiczną w okresie dzieciństwa lub wczesnej dorosłości (do 35 r.ż.).

W populacji dzieci w zakresie wszystkich badanych parametrów większe nasilenie nieprawidłowości stwierdzono wśród pacjentów ze spontaniczną postacią zespołu Marfana (**Tabela 25**). W tej grupie, w porównaniu do pacjentów z rodzinnym zespołem Marfana, uzyskano większą częstość występowania prolapsu płatków zastawki dwudzielnej (80% vs 66,67%), niedomykalności zastawki dwudzielnej (90% vs 38,89%) oraz poszerzenia opuszki aorty (100% vs 72,22%), stwierdzono także większy stopień poszerzenia opuszki aorty ($+3,12 \pm 1,20$ *z-score* vs $+2,57 \pm 1,40$ *z-score*) oraz większą liczbę pacjentów o ciężkim przebiegu kardiologicznym zespołu Marfana (30% vs 11,11%). Mimo wyraźnych różnic w częstości występowania wyżej opisanych nieprawidłowości istotność statystyczną wykazano jedynie dla częstości występowania niedomykalności zastawki dwudzielnej ($p=0,016$).

W grupie dorosłych wśród pacjentów z postacią spontaniczną zespołu Marfana stwierdzono częstsze występowanie prolapsu płatków zastawki dwudzielnej (72,73% vs 38,49%) i niedomykalności tej zastawki (90,91% vs 67,74%) oraz większą liczbę pacjentów z ciężkim kardiologicznym przebiegiem zespołu Marfana (66,67% vs 51,61%). Częstość występowania poszerzenia opuszki aorty oraz stopień jej poszerzenia były nieznacznie wyższe w grupie pacjentów z postacią rodzinną zespołu Marfana (**Tabela 26**).

Pełne zestawienie opisanych powyżej danych przedstawiono w tabeli 25 i 26.

	Postać rodzinna n =18	Postać spontaniczna n = 10	p
Prolaps płatków zastawki dwudzielnej	12 (66,67%)	8 (80,00%)	0,669
Niedomykalność zastawki dwudzielnej	7 (38,89%)	9 (90,00%)	0,016
Poszerzenie opuszki aorty	13 (72,22%)	10 (100,00%)	0,128
Średnica opuszki (z-score)	+2,57 (± 1,40)	+3,12 (± 1,20)	0,440
Ciężki przebieg kardiologiczny	2 (11,11%)	3 (30,00%)	0,315

Tabela 25. Porównanie częstości występowania i stopnia ciężkości nieprawidłowości układu krążenia pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu w populacji dzieci

	Postać rodzinna n =31	Postać spontaniczna n = 12	p
Prolaps płatków zastawki dwudzielnej	15 (38,49%)	8 (72,73%)	0,297
Niedomykalność zastawki dwudzielnej	21 (67,74%)	10 (90,91%)	0,238
Poszerzenie opuszki aorty	27 (87,10%)	10 (83,33%)	1,000
Średnica opuszki (z-score)	5,75 (± 5,03)	4,76 (± 3,00)	0,756
Ciężki przebieg kardiologiczny	16 (51,61%)	8 (66,67%)	0,500

Tabela 26. Porównanie częstości występowania i stopnia ciężkości nieprawidłowości układu krążenia pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu w populacji dorosłych

5.12. Analiza zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w populacji pacjentów z zespołem Marfana

W grupie pacjentów z zespołem Marfana częste komorowe zaburzenia rytmu (powyżej 100/dobę) występowały u 10 pacjentów (14,08%), w tym u 3 dzieci (10,71% populacji dzieci) i 7 pacjentów dorosłych (16,28% populacji dorosłych). Częste nadkomorowe zaburzenia rytmu zarejestrowano

u 5 pacjentów z zespołem Marfana (7,04%), w tym u 2 dzieci (7,14%) oraz u 3 pacjentów dorosłych (6,98%).

Ponadto w grupie pacjentów z zespołem Marfana dwie osoby mają wszczepiony stymulator serca z powodu pooperacyjnego bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia, a jedna osoba ma wszczepiony kardiowerter-defibrylator we wtórnej prewencji migotania komór. U jednego dziecka stwierdzono wydłużony odstęp QTc w spoczynkowym badaniu EKG.

W grupie pacjentów marfanoidalnych częste komorowe zaburzenia rytmu zdiagnozowano jedynie u 1 pacjenta dorosłego (1,45% całej populacji, 4,55% populacji dorosłych). Częste nadkomorowe zaburzenia rytmu opisano u 3 pacjentów (4,22%), w tym u 1 pacjenta dorosłego (4,55%) i 2 dzieci (4,26%).

Ponadto u jednego dziecka z grupy pacjentów marfanoidalnych zdiagnozowano napadowe migotanie przedsionków, a u jednego pacjenta dorosłego napadowy blok przedsionkowo – komorowy III stopnia, najprawdopodobniej związany z obturacyjnym bezdechem sennym.

W analizie porównawczej wykazano, że częste komorowe zaburzenia rytmu występują istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych (14,08% vs 1,45% p=0,009). W odrębnej analizie dla populacji dzieci uzyskano podobny wynik (10,71% vs 0%, p=0,049), natomiast w grupie dorosłych nie uzyskano znamienności statystycznej (16,28% vs 4,55%, p=0,248) (**Tabela 27**).

Częste nadkomorowe zaburzenia rytmu również występowały nieco częściej w grupie pacjentów z zespołem Marfana (7,04% vs 4,22%), ale nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie (p=0,719) (**Tabela 28**).

Badana populacja	Dzieci, n (%)	Dorośli, n (%)	Dzieci i dorośli, n (%)
Pacjenci z z.Marfana	3 (10,71%)	7 (16,28%)	10 (14,08%)
Pacjenci marfanoidalni	0 (0%)	1 (4,55%)	1 (1,45%)
p	0,049	0,248	0,009

Tabela 27. Porównanie częstości występowania częstych komorowych zaburzeń rytmu pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi dla populacji dzieci, dorosłych oraz łącznie dzieci i dorosłych (kolorem czerwonym zaznaczono p istotne statystycznie)

Badana populacja	Dzieci, n (%)	Dorośli, n (%)	Dzieci i dorośli, n (%)
Pacjenci z z.Marfana	2 (7,14%)	3 (6,98%)	5 (7,04%)
Pacjenci marfanoidalni	2 (4,26%)	1 (4,55%)	3 (4,22%)
p	0,626	1,000	0,719

Tabela 28. Porównanie częstości występowania częstych nadkomorowych zaburzeń rytmu pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi dla populacji dzieci, dorosłych oraz łącznie dzieci i dorosłych.

VI. Dyskusja

6.1. Wprowadzenie

Zespół Marfana jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą tkanki łącznej. Jest dziedziczny autosomalnie dominująco, a u 25-30% pacjentów występuje spontaniczna mutacja genu [12]. U podłoża zespołu Marfana leżą zazwyczaj liczne mutacje genu *FBNI* (dotychczas opisano ponad 1800 różnych mutacji), które powodują zaburzenia struktury i czynności białka fibryliny-1 [17]. U kilku procent pacjentów zespół Marfana jest wywoływany przez mutacje w obrębie genów: *TGFBR1* i *TGFBR2*, kodujących receptory dla TGF- β [17,19]. Zespół Marfana występuje dość często, według różnych danych średnio przyjmuje się od 1-2 osób na 10 000 [7,8,9,10,11]. Manifestacja kliniczna zespołu Marfana jest bardzo różnorodna, co związane jest z dziedziczeniem z pełną penetracją, ale zmienną ekspresją. Najczęstsze nieprawidłowości dotyczą układu sercowo-naczyniowego, układu szkieletowego oraz narządu wzroku. Nieco rzadziej obserwuje się zmiany w zakresie powłok skórnych, tkanki mięśniowej, tłuszczowej, układu oddechowego i nerwowego. W związku z występującymi w zespole Marfana ostrymi zespołami aortalnymi, jak pęknięcia, czy rozwarstwienia aorty, rokowanie wśród pacjentów z zespołem Marfana jest poważne. Wczesne rozpoznanie choroby, ścisły nadzór kardiologiczny z wykorzystaniem badań obrazowych, stosowanie farmakoterapii oraz kwalifikacja do elekttywnej operacji aorty pozwalają osiągnąć pacjentom z zespołem Marfana długość życia zbliżoną do populacji ogólnej [152].

CZĘŚĆ OGÓLNA

6.2. Rozpoznanie zespołu Marfana

Zespół Marfana rozpoznaje się na podstawie międzynarodowych zmodyfikowanych kryteriów Ghent, które zostały opracowane przez Loeysa i wsp. i opublikowane w 2010 r. [34] (**Tabela 4a i 4b**). Kryteria te opierają się przede wszystkim na dodatnim wywiadzie rodzinnym w kierunku zespołu Marfana, poszerzeniu opuszki aorty oraz podwichnięciu soczewki. W sytuacji

występowania poszerzenia opuszki aorty przy braku podwichnięcia soczewki i obciążonego wywiadu rodzinnego lub u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym, ale bez poszerzenia aorty i podwichnięcia soczewki, zgodnie z kryteriami Ghent uwzględnia się dodatkowe cechy zespołu Marfana ujęte w tzw. skalę systemową (*systemic score*), w której do spełnienia kryteriów rozpoznania konieczne jest uzyskanie co najmniej 7 z 20 możliwych punktów [34] (**Tabela 4b**). W skali systemowej uwzględnione są nieprawidłowości układu szkieletowego (objaw kciuka, objaw nadgarstka, klatka piersiowa kurza, szewska, asymetria klatki piersiowej, płaskostopie, deformacja śródstopia, protruzja głowy kości udowej, zmniejszony stosunek długości górnej części ciała do dolnej, zwiększony stosunek rozpiętości ramion do wzrostu, skolioza, kifoza, ograniczone prostowanie stawu łokciowego), cechy dysmorficzne twarzy (dolichocefalia, enoftalmia, skośne w dół ustawienie szpar powiekowych, hipoplazja policzków, retrognacja), rozstępy, krótkowzroczność, wypadanie płatka zastawki mitralnej, poszerzenie worka opony twardej oraz przebyte odmy opłucnowe [34]. Kryteria Ghent uwzględniają także wyniki badania genetycznego, które jednak w zespole Marfana, w odróżnieniu od innych chorób uwarunkowanych genetycznie pełnią jedynie rolę pomocniczą. Sam dodatni wynik testu genetycznego nie upoważnia do rozpoznania zespołu, podobnie jak wynik ujemny nie pozwala na jego wykluczenie. Niska czułość badań genetycznych w zespole Marfana związana jest z dużymi rozmiarami genu *FBNI* oraz bardzo licznymi mutacjami wywołującymi zespół, zlokalizowanymi także na innych genach (*TGFBR1*, *TGFBR2*). Ze względu na bardzo zróżnicowany obraz kliniczny pacjentów z zespołem Marfana (różny przebieg nawet wśród członków jednej rodziny z zespołem Marfana) oraz bardzo ograniczoną rolę diagnostyki molekularnej, rozpoznanie zespołu Marfana jest niezmiernie trudne. Ponadto kryteria Ghent mają ograniczone zastosowanie w populacji dzieci, ponieważ wiele cech zespołu rozwija się dopiero w późniejszym wieku. Z wyżej wymienionych powodów bardzo często dochodzi zarówno do nieprawidłowego rozpoznania, jak i do błędnego wykluczenia zespołu Marfana. W przebadanej populacji pacjentów nie brakuje tego typu przykładów, także tych z dramatycznymi konsekwencjami:

- pacjentka E.W.: kobieta obecnie 37-letnia, u której w 2 r.ż. z powodu stwierdzenia podwichnięcia soczewki wysunięto podejrzenie zespołu Marfana - wówczas z uwagi na brak innych cech choroby oraz w związku z ujemnymi wynikami badań genetycznych w kierunku najczęstszych mutacji genu *FBNI*, zespół Marfana wykluczono, od tamtego czasu pacjentka nie była kontrolowana kardiologicznie. W 34 r.ż. w III trymestrze ciąży u pacjentki doszło do rozwarstwienia aorty.

- pacjent M.Z.: chłopiec obecnie 16-letni, w 14 r.ż. rozpoznano u niego zespół Marfana wyłącznie na podstawie charakterystycznej sylwetki i nieprawidłowości układu szkieletowego, nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości w zakresie układu krążenia oraz jedynie niewielką krótkowzroczność w narządzie wzroku. Po zapoznaniu się z informacjami na temat zespołu

Marfana w wyniku silnego stresu chłopiec doznał zaburzeń adaptacyjnych i wymaga przewlekłej opieki psychiatryczno-psychologicznej.

W niniejszej pracy szczególną uwagę poświęcono prawidłowemu postawieniu rozpoznania zespołu Marfana. Wszyscy pacjenci, którzy zostali skierowani do Kliniki z podejrzeniem zespołu Marfana zostali poddani szczegółowym badaniom okulistycznym, ortopedycznym, kardiologicznym oraz byli konsultowani genetycznie (zgodnie z opisem w rozdziale IV. Materiał i metody). Najczęściej podejrzenie zespołu Marfana wysuwali lekarze pediatri i interniści (łącznie 27,78%), kardiolodzy (16,67%) oraz ortopedzi (13,33%). U dużej części pacjentów z wywiadem rodzinnym zespołu Marfana, sami rodzice, znający chorobę i jej objawy, jako pierwsi wysuwali podejrzenie zespołu Marfana (21,11%) (**Wykres 1**). Do najczęstszych przyczyn wysunięcia podejrzenia zespołu Marfana należały: asteniczna budowa ciała, nieprawidłowości układu szkieletowego (deformacje klatki piersiowej, skolioza), wiotkość stawów oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana (**Wykres 2**). Po przeprowadzeniu badań diagnostycznych, dokonano analizy pacjentów pod kątem rozpoznania zespołu Marfana. Na podstawie międzynarodowych zmodyfikowanych kryteriów Ghent zespół Marfana potwierdzono u 65 pacjentów (24 dzieci i 41 dorosłych). Ponadto, po szczegółowej analizie klinicznej i konsultacji ze specjalistą genetyki klinicznej zespół Marfana rozpoznano dodatkowo u 6 pacjentów (4 dzieci i 2 dorosłych), którzy nie spełnili kryteriów Ghent. Do przyczyn niespełnienia tych kryteriów należały: poszerzenie opuszki aorty mniejsze niż 3 liczby *z-score*, co jest wymagane w grupie dzieci z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku zespołu Marfana, spełnienie 6 z 7 wymaganych punktów systemowych oraz niepewny wywiad rodzinny (szczegółowe dane dotyczące kwalifikacji tych pacjentów przedstawiono w tabeli 5.). Ostatecznie zespół Marfana rozpoznano u 71 spośród 144 pacjentów włączonych do badania, co stanowi 49,31% skierowanych pacjentów (64,18% wśród dorosłych oraz 36,35% w grupie dzieci). Chociaż odsetek pacjentów, u których nie rozpoznano zespołu Marfana wydaje się wysoki, to jednak podobne proporcje uzyskano w innych pracach, w których w ten sam sposób (na podstawie podejrzenia zespołu Marfana przez lekarzy różnych specjalności) rekrutowano grupę badaną. W opracowaniu autorstwa Rybczynskiego i wsp. zespół Marfana rozpoznano u 31,4% spośród 1238 dzieci z podejrzeniem zespołu Marfana, w badaniu Stheneur i wsp. spośród 279 dorosłych pacjentów z podejrzeniem zespołu rozpoznano postawiono u 49,46%, a w pracy van Karnebeeka i wsp. zespół Marfana rozpoznano u 68 spośród 223 pacjentów (30,49%) [61,110,166]. Powyższe proporcje pokazują, jak bardzo podejrzenie zespołu Marfana, wysunięte najczęściej na podstawie typowych cech fizycznych odbiega od rzeczywistego rozpoznania zespołu postawionego w oparciu o rzetelnie spełnione kryteria kwalifikacji.

W analizowanej pracy nie wykonywano badań genetycznych, zarówno z przyczyn organizacyjno-ekonomicznych, jak i z powodu ich ograniczonej przydatności. Jak wspomniano

powyżej, diagnostyka molekularna nie jest bardzo pomocna, co potwierdza badanie Faivre i wsp. - spośród 320 dzieci z potwierdzoną mutacją patogenną genu *FBNI*, aż 35% zakwalifikowano do grupy „możliwy zespół Marfana”, co oznaczało niemożność potwierdzenia ani też wykluczenia zespołu [57]. Należy jednak pamiętać, co podkreślano także we wspomnianych pracach, że niespełnienie w danym momencie kryteriów rozpoznania zespołu Marfana i kwalifikacja do grupy pacjentów marfanoidalnych (z ang. *Marfan-like*), nie oznacza 100% wykluczenia zespołu Marfana. Szczególnie w populacji pacjentów pediatrycznych po pewnym czasie może dojść do pojawienia się kolejnych objawów zespołu i ewentualnej konwersji postawionego rozpoznania. Zgodnie z zaleceniami, wiele zespołów z grupy marfanoidalnych, które nie wiążą się z nieprawidłowościami układu krążenia, a tym samym nie wymagają kontrolnych badań echokardiograficznych (m.in. zespół podwiniętej soczewki) nie może być rozpoznanych u pacjentów poniżej 20 r.ż., właśnie z obawy na przedwczesne nieprawidłowe wykluczenie zespołu Marfana [34]. Z tego powodu wszyscy pacjenci w tym wieku, włączeni do naszego badania, którzy zostali zakwalifikowani do grupy pacjentów marfanoidalnych otrzymali zalecenie dalszej okresowej kontroli w poradni kardiologicznej.

6.3. Ogólna charakterystyka badanych grup pacjentów

Grupę badaną stanowiło 71 pacjentów (28 dzieci i 43 dorosłych) z rozpoznaniem zespołem Marfana w wieku od 2 do 65 lat, średnia wieku wynosiła $24,59 \pm 15,86$ lat. Grupę kontrolną stanowili pacjenci marfanoidalni, czyli pacjenci spełniający kryteria innych niż zespół Marfana chorób tkanki łącznej, tzw. zespołów marfanoidalnych (10 pacjentów z zespołem Ehlersa-Danlosa, 2 pacjentów z zespołem podwiniętej soczewki, 2 pacjentów z zespołem Loeysa-Dietza, 1 pacjentka z fenotypem MASS) oraz pacjenci wykazujący cechy choroby tkanki łącznej, ale niespełniający kryteriów żadnego z zespołów. Do tej populacji włączono 69 pacjentów (47 dzieci i 22 dorosłych) w wieku od 6 do 51 lat, średnio $19,09 \pm 10,07$.

Pod względem wieku wśród pacjentów dorosłych grupa badana ($34,07 \pm 13,31$) i kontrolna ($31,05 \pm 9,50$) nie różniły się istotnie, natomiast w populacji dzieci średni wiek pacjentów marfanoidalnych ($13,49 \pm 3,24$) był istotnie statystycznie wyższy niż pacjentów z zespołem Marfana ($10,03 \pm 4,81$). Różnica ta związana jest z większym odsetkiem najmłodszych pacjentów w grupie z rozpoznaniem zespołem Marfana – aż 6 dzieci było w wieku od 2 do 5 lat, podczas gdy najmłodszy pacjent w grupie pacjentów marfanoidalnych miał 6 lat. Rozbieżność ta wynika najprawdopodobniej z faktu, że u małych dzieci przyczyną podejrzenia zespołu Marfana jest najczęściej dodatni wywiad rodzinny (i jest to zazwyczaj podejrzenie słuszne), natomiast w grupie pacjentów marfanoidalnych dominują pacjenci skierowani z powodu charakterystycznej sylwetki lub nieprawidłowości układu kostno-szkieletowego, które pojawiają się około 7. – 8. r.ż. i są szczególnie wyraźne u nastolatków, a jak już wspomniano wyżej u dużej części pacjentów,

u których rozpoznanie zespołu Marfana zostało wysunięte na podstawie typowych cech fizycznych, ostatecznie nie rozpoznaje się zespołu Marfana.

W populacji dzieci odnotowano przewagę pacjentów płci męskiej (64,28% w grupie pacjentów z zespołem Marfana oraz 55,31% w grupie pacjentów marfanoidalnych), natomiast w populacji dorosłych bardziej liczną grupą były kobiety (55,81% w grupie pacjentów z zespołem Marfana oraz 72,73% w populacji pacjentów marfanoidalnych). Jednak zarówno w populacji dzieci, jak i w populacji dorosłych stosunek liczby kobiet do liczby mężczyzn nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi.

6.4. Analiza nieprawidłowości charakterystycznych dla zespołu Marfana spoza układu krążenia

Zarówno w prezentowanej pracy, jak i w dostępnej literaturze, najczęstszą przyczyną wysunięcia podejrzenia zespołu Marfana są nieprawidłowości w badaniu fizykalnym uznawane za charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej [110]. W materiale własnym wśród pierwszych objawów, na podstawie których wysunięto podejrzenie zespołu Marfana dominowały: wysoka i szczupła sylwetka, wiotkość stawów, deformacje klatki piersiowej, skolioza i arachnodaktylia. U znacznego odsetka tych pacjentów nie rozpoznano jednak zespołu Marfana i zakwalifikowano ich do grupy pacjentów marfanoidalnych. Z kolei część symptomów będąca bardzo charakterystyczna dla zespołu Marfana (np. ograniczony wyprost stawu łokciowego, nieprawidłowy stosunek długości górnej do dolnej części ciała oraz rozpiętości ramion do wzrostu, podniebienie gotyckie) była pomijana. W niniejszej pracy dokonano analizy częstości występowania wybranych nieprawidłowości układu szkieletowego, stawów, powłok skórnych, narządu wzroku oraz układu oddechowego wśród pacjentów z zespołem Marfana oraz wśród pacjentów marfanoidalnych. Takie porównanie może służyć ocenie przydatności danej cechy do wysunięcia podejrzenia tej jednostki chorobowej.

W zestawieniu pacjentów z zespołem Marfana z pacjentami marfanoidalnymi różnice o największej istotności statystycznej uzyskano w częstości występowania: podniebienia gotyckiego (71,83% pacjentów z zespołem Marfana vs 31,88% pacjentów marfanoidalnych, $p < 0,001$), podwinięcia soczewki (46,48% vs 4,35%, $p < 0,001$), kurzej klatki piersiowej (43,66% vs 20,29%, $p = 0,003$), ograniczenia wyprostowania stawu łokciowego (16,9% vs 1,45%, $p = 0,002$) oraz w porównaniu łącznej liczby punktów uzyskanych w skali *systemic score*, będącej składową kryteriów rozpoznania Ghent (średnio $8,15 \pm 2,77$ vs $5,59 \pm 2,38$, $p < 0,001$). Istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów z zespołem Marfana występował także nieprawidłowy stosunek kończyn górnych do dolnych (US/LS) oraz stosunek zasięgu ramion do wzrostu (AS/HR) - u 22% pacjentów z zespołem Marfana i 10% pacjentów marfanoidalnych, rozstępy skórne - u 35% pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu z 21% pacjentów marfanoidalnych oraz wysoka

krótkowzroczność (powyżej 3 dioptrii) - 27% pacjentów z zespołem Marfana oraz 16% pacjentów marfanoidalnych. Niewątpliwie cechy te można uznać za najbardziej charakterystyczne dla zespołu Marfana i w praktyce klinicznej powinno się zwracać na nie szczególną uwagę.

W przypadku innych cech (objaw kciuka, objaw nadgarstka, asymetria klatki piersiowej, deformacja śródstopia, charakterystyczne cechy twarzy oraz odmy opłucnowe w wywiadzie i przepukliny brzuszne), mimo ich częstszego występowania wśród pacjentów z zespołem Marfana, nie uzyskano różnic znamienych statystycznie. Natomiast nieprawidłowości takie jak: skolioza (83,1% pacjentów z zespołem Marfana vs 86,96% pacjentów marfanoidalnych), płaskostopie (63,38% vs 66,67%), szewska klatka piersiowa (29,58% vs 33,33%) oraz nadmierna ruchomości stawów (69,01% vs 62,32%), występowały z podobną częstością w grupie pacjentów z zespołem Marfana i w grupie pacjentów marfanoidalnych. Może to świadczyć o ich mniejszej przydatności w rozpoznaniu zespołu Marfana.

Nieco różne wyniki w porównaniu do statystyki dla całej populacji uzyskano dla częstości występowania niektórych cech w populacji dzieci. Różnice dotyczyły przede wszystkim rozstępów skórnych oraz przepuklin, co związane jest z ich pojawieniem się w późniejszym okresie.

Podobnego porównania dokonano w dwóch innych badaniach, w których jednak uzyskano odmienne wyniki. W pracy Stheneur i wsp. za najbardziej charakterystyczne dla pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych uznano objaw nadgarstka, deformacje klatki piersiowej oraz płaskostopie [166]. Badanie to dotyczyło jednak wyłącznie dzieci i jak podkreślają sami autorzy, duża zmienność cech w tej populacji wiekowej może wpływać na różnice w uzyskanych wynikach. Ocena tej zmienności jest natomiast niewątpliwą zaletą pracy – dzięki podziałowi populacji dzieci na cztery kategorie wiekowe udowodniono, jak istotnie różni się częstość występowania poszczególnych cech w zależności od wieku. Przykładowo omawiane wyżej rozstępy skóry w populacji dzieci poniżej 6 r.ż. występowały jedynie u 2%, natomiast w grupie w wieku 15-17 lat już u 80% pacjentów. Taką samą prawidłowość obserwowano w badanej przez mnie populacji.

W innym badaniu, w którym dokonano porównania cech zewnętrznych u dorosłych pacjentów, za najbardziej charakterystyczne dla zespołu Marfana uznano: klatkę piersiową kurzą, nieprawidłowy stosunek kończyn górnych do dolnych oraz stosunek zasięgu ramion do wzrostu, objaw kciuka i podniebienie gotyckie, co odpowiadało wynikom mojej pracy, ale też płaskostopie, skoliozę i nadmierną ruchomość stawów, które w badanej populacji uznano za nieistotne [110].

Częściowo odmienne wyniki pomiędzy materiałem własnym a prezentowanymi publikacjami, poza wyżej omówioną kwestią wieku badanych populacji, mogą wynikać z subiektywnej oceny niektórych cech zewnętrznych (np. cechy dysmorfii twarzy), co umożliwia inną interpretację u tego

samego pacjenta. Szczególnie różnice w interpretacji dotyczyć mogą cech słabo wyrażonych, nieewidentnych, jak niewielkiego stopnia podniebienie gotyckie, słabo dodatnie objawy kciuka, czy nadgarstka, lekko zaznaczona klatka piersiowa szewska.

Przedstawione wyniki badania oraz dane z publikacji pokazują, że nie ma jednej cechy, ani też grupy cech, które izolowane mogą potwierdzić lub wykluczyć zespół Marfana. Mimo wszystko takie zestawienie cech zewnętrznych pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi jest pomocne, z jednej strony wskazuje na cechy bardziej charakterystyczne dla pacjentów z zespołem Marfana, na które należy zwrócić większą uwagę, ale też pokazuje jak duża liczba pacjentów mimo posiadania cech zewnętrznych zespołu Marfana jest obciążona inną chorobą tkanki łącznej lub jest zdrowa. Na uwagę zasługuje praktyczny aspekt takiego zestawienia, wiedza na temat specyficzności danej cechy dla zespołu Marfana może być pomocna dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, którzy najczęściej rozpoczynają proces diagnostyczny.

UKŁAD KRAŻENIA

6.5. Wstęp do oceny układu krążenia

Jak pokazuje omówienie ogólnej części pracy – badanie dotyczące pacjentów z zespołem Marfana jest trudne, jest to bowiem jednostka chorobowa o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym i już samo postawienie lub wykluczenie rozpoznania wymaga multidyscyplinarnego podejścia, a i tak należy liczyć się z możliwością popełnienia błędu. Co więcej, w związku ze zmienianiem się kryteriów rozpoznania na przestrzeni lat (1996 r. kryteria Ghent-1, 1998 r. kryteria berlińskie, 2010 r. zmodyfikowane kryteria Ghent-2), uzyskane grupy badane w różnych publikacjach mogą różnić się między sobą [167].

Przedstawiona praca w ogromnej większości dotyczy układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowości aorty, pnia płucnego, zastawki aortalnej oraz zastawki dwudzielnej. Po przeanalizowaniu dostępnych publikacji, wydaje się, że jest to pierwsze badanie, które ocenia układ krążenia u pacjentów z zespołem Marfana w sposób szczegółowy, porównując go z układem krążenia u pacjentów marfanoidalnych. Zaletą pracy jest także różnorodna wiekowa grupa pacjentów (zakres wieku od 2 do 65 lat) - większość opublikowanych dotychczas badań analizuje wyłącznie populację dzieci z zespołem Marfana. Porównanie populacji dzieci i dorosłych w jednej pracy dostarcza wielu istotnych klinicznie informacji, m.in. pozwala na lepsze prognozowanie szybkości progresji nieprawidłowości układu krążenia, czy wskazuje wiek, w którym najczęściej dochodzi do konieczności interwencji kardiochirurgicznej w następstwie danej nieprawidłowości.

Takie porównanie wymagało jednak zastosowania dość skomplikowanej metodyki badania. Konieczne było dobranie norm dla populacji dzieci i dorosłych, opracowanych z wykorzystaniem tej samej techniki pomiaru, np. w przypadku opuszki aorty dla populacji dzieci zastosowano normy opracowane przez Gautiera i wsp., które opracowano (zgodnie z zaleceniami Towarzystw Kardiologicznych dla pacjentów dorosłych) na podstawie pomiarów techniką przodującej gałęzi (*leading edge*) w końcowej fazie rozkurczu, a nie jak zwyczajowo wykonuje się w kardiologii dziecięcej techniką średnicy wewnętrznej (*inner edge*) w środkowej fazie skurczu. Taki indywidualny dobór norm konieczny był przy każdym badanym odcinku aorty oraz dla oceny średnicy pnia płucnego. Zdaje sobie sprawę, że zastosowanie różnych norm niejednokrotnie utrudnia analizowanie pracy, jednak jest to jedyna metoda pozwalająca na obiektywną i rzetelną ocenę tych wartości. Celem ujednoczenia uzyskanych wyników zastosowano liczbę *z-score*, będącą ekwiwalentem odchyłeń standardowych, co jest powszechne w kardiologii dziecięcej, natomiast wciąż jeszcze rzadko wykorzystywane w populacji pacjentów dorosłych.

6.6. Poszerzenie opuszki aorty

Opuszka aorty, inaczej korzeń aorty (z ang. *aortic root*) to początkowy odcinek aorty wstępującej, pomiędzy pierścieniem zastawki aortalnej a połączeniem zatokowo – cylindrycznym, utworzony przez trzy zatoki Valsalvy. Wśród pacjentów z zespołem Marfana to właśnie poszerzenie opuszki aorty jest najbardziej charakterystyczną nieprawidłowością układu krążenia i jako jedyne spośród zmian w tym układzie jest uwzględnione w głównych kryteriach rozpoznania [34] (**Tabela 4a**). Z tego powodu w niniejszej pracy dużo uwagi poświęcono ocenie tego odcinka aorty wstępującej.

6.6.1. Częstość występowania poszerzenia opuszki aorty w grupie pacjentów z zespołem Marfana

W badanej populacji pacjentów z zespołem Marfana średnica opuszki aorty wyrażona liczbą *z-score* wynosiła od -0,22 do +6,17, średnio $+2,75 \pm 1,32$ w grupie dzieci oraz od +0,31 do +9,25, średnio $+3,84 \pm 2,2$ w grupie dorosłych. Poszerzenie opuszki aorty (czyli średnicę opuszki wynoszącą co najmniej 2 liczby *z-score*) stwierdzono u 60 osób z zespołem Marfana, co stanowiło 84,51% badanych. W populacji pacjentów pediatrycznych były to 23 osoby (82,14%), a w populacji pacjentów dorosłych 37 (86,05%) (**Wykres 4 i 5**). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy populacją dzieci a dorosłych z zespołem Marfana ($p=0,742$).

Bardzo zbliżoną częstość występowania poszerzenia opuszki aorty wykazano w większości z dostępnych opracowań. W opracowaniu autorstwa Lima i wsp. opublikowanym w 2016 r. spośród 343 pacjentów powyżej 15 roku życia, poszerzenie opuszki stwierdzono u 88,6% [168].

W badaniu historii naturalnej 52 pacjentów z zespołem Marfana w wieku od 3 do 28 lat (średnia wieku 15,5 lat), autorstwa van Karnebeeka i wsp. częstość występowania poszerzenia opuszki aorty oceniono na 83% [61]. W pracy tej stwierdzono w średnio 7,9-letniej obserwacji pacjentów, że najczęściej poszerzenie opuszki aorty pojawia się u dzieci między 4. a 7. rokiem życia, tylko u jednego z pacjentów poszerzenie opuszki wystąpiło po 16. r.ż. Podobne wartości uzyskała w swojej publikacji Roman - spośród 113 pacjentów z zespołem Marfana (84 dorosłych i 29 dzieci) poszerzenie opuszki aorty wykazano u 90 (80%) i tak, jak w materiale własnym, nie stwierdzono różnicy w częstości występowania poszerzenia aorty wstępującej pomiędzy grupą dzieci i dorosłych [63]. W jednym z największych opracowań autorstwa Stheneur i wsp. badaniu poddano 389 dzieci z rozpoznaniem zespołem Marfana, o średnim wieku w momencie włączenia do badania 8,6 lat. Poszerzenie opuszki aorty w tej pracy stwierdzono u 80% pacjentów. Co istotne, również zaobserwowano, że poszerzenie opuszki aorty pojawia się zazwyczaj już przed 6 r.ż. [166]. Taki sam rezultat uzyskano w badaniu Gevy i wsp., w której spośród 25 dzieci z zespołem Marfana w wieku od 6 miesięcy do 16 lat poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 80% [62].

Mniejszy odsetek dzieci z poszerzoną aortą wstępującą (nie precyzowano dokładnie odcinka aorty) uzyskano w badaniu Faivre i wsp. Spośród 275 dzieci poszerzenie aorty wstępującej stwierdzono u 185 pacjentów (67,3%). Przyczyną mniejszej częstości występowania poszerzenia aorty może być inna kwalifikacja pacjentów, gdyż do grupy badanej włączono nie tylko pacjentów z pewnym rozpoznaniem zespołu Marfana, ale także 15% pacjentów, u których rozpoznanie uznano za prawdopodobne [57]. Zaletą tej pracy jest natomiast porównanie częstości występowania poszerzenia aorty wstępującej u dzieci poniżej 10 r.ż. z dziećmi pomiędzy 10. a 18. r.ż. – nie stwierdzono istotnej różnicy (66% vs 68%). Podobny odsetek pacjentów z poszerzoną opuszką aorty odnotowano w opracowaniu Gautiera i wsp. - wśród 282 dzieci w wieku od kilku miesięcy do 18 lat (średnio 9,7 lat) z potwierdzonym rozpoznaniem zespołu Marfana, poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 65,2% oraz w badaniu Rybczynskiego i wsp. - spośród 138 dorosłych pacjentów z zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 67,2% [110,158].

Istotnie mniejszą częstość występowania poszerzenia opuszki aorty (42,5%) wykazał Lipscomb i wsp. w badaniu obejmującym 40 dzieci z rozpoznaniem zespołu Marfana, w wieku od kilku miesięcy do 16 lat [169]. Być może duży odsetek małych dzieci w populacji badanej ($40\% \leq 5$ lat) odpowiada za mniejszą częstość występowania poszerzenia opuszki aorty. Wśród badań obejmujących polską populację pacjentów z zespołem Marfana, dominują te o małej liczebności grupy badanej. W pracy Szydłowskiego i wsp. poszerzenie opuszki stwierdzono u wszystkich (100%) spośród 8 przebadanych dzieci w wieku od 9 do 17 lat [170]. W opracowaniu Sadurskiej i wsp. poszerzenie opuszki rozpoznano z kolei u 9 spośród 10 dzieci z zespołem Marfana [171]. Kawalec i wsp. swoim badaniem objęli 31 dzieci w wieku od 1-19 lat (średnio 14,8 lat), poszerzenie aorty wstępującej stwierdzono u 19 pacjentów (61%) [172]. Liczebnością spośród

polskich publikacji wyróżnia się praca Kwiatkowskiej i wsp. w której do badania włączono 66 pacjentów, zarówno dzieci, jak i dorosłych [173]. W publikacji tej stwierdzono natomiast niespotykanie niską częstość występowania poszerzenia opuszki aorty – jedynie u 29% pacjentów. Przyczyną tej rozbieżności może być odmienna kwalifikacja pacjentów do grupy badanej.

Na podstawie materiału własnego oraz wymienionych publikacji nie budzi wątpliwości fakt, że poszerzenie opuszki aorty dotyczy zdecydowanej większości pacjentów z zespołem Marfana. Różnice w częstości występowania pomiędzy poszczególnymi badaniami mogą wynikać z różnego odsetka małych dzieci, u których poszerzenie aorty jeszcze nie występuje, stosowania różnych norm i kalkulatorów liczby *z-score* oraz kwalifikacji do badanej populacji, która jak już wyżej opisano jest niezmiernie trudna i zmieniała się na przestrzeni lat.

Istotny wniosek można wysunąć na podstawie podobnej częstości występowania poszerzenia opuszki u dzieci i u dorosłych z zespołem Marfana (w materiale własnym 82,14% vs 86,05%, $p=0,742$). Taki wynik sugeruje, że poszerzenie opuszki aorty pojawia się u zdecydowanej większości pacjentów już w dzieciństwie i chociaż brakuje prac prospektywnie oceniających pacjentów z zespołem Marfana już od pierwszych lat życia, to opisane wyżej badania pośrednio wykazały, że pojawienie się poszerzenia opuszki aorty po 16 r.ż. należy do rzadkości [61,62,166,169]. Z praktycznego punktu widzenia oznacza to, że na podstawie badania echokardiograficznego można już w okresie wczesnego dzieciństwa wytypować grupę dzieci, u których występuje poszerzenie aorty i objąć ich właściwą opieką (ściśłą kontrolą i leczeniem).

6.6.2. Porównanie częstości występowania poszerzenia opuszki aorty pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi

W celach porównawczych dokonano także analizy szerokości opuszki aorty w populacji pacjentów marfanoidalnych. W tej grupie poszerzenie opuszki aorty stwierdzono tylko u 4 osób (5,80%): 1 dziecka (2,13% populacji dziecięcej) i 3 dorosłych (13,64% populacji dorosłych). W porównaniu z pacjentami z zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty stwierdzono istotnie statystycznie rzadziej ($p<0,001$) (**Wykres 6**).

Takiego porównania dokonano dotychczas jedynie w dwóch opracowaniach. W pracy Stheneur i wsp. grupę pacjentów z zespołem Marfana (389 dzieci) oraz grupę kontrolną (422 dzieci niespełniających kryteriów zespołu Marfana) wyłoniono spośród pacjentów skierowanych z podejrzeniem zespołu Marfana. W populacji z rozpoznanym zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 80% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej jedynie u 16% pacjentów [166]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Rybczynskiego i wsp. – wśród pacjentów

z zespołem Marfana poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 67,2%, a wśród pacjentów marfanoidalnych u 10,64% [110].

Ryzyko wystąpienia poszerzenia opuszki aorty wśród pacjentów marfanoidalnych jest istotnie statystycznie niższe niż wśród pacjentów z zespołem Marfana. Mimo wszystko od 5 nawet do 16% pacjentów wykazuje takie poszerzenie i z tego powodu pacjenci z tej grupy powinni być kontrolowani kardiologicznie. Należy także zwrócić uwagę na konieczność indywidualnego podejścia do pacjentów marfanoidalnych. U części z nich rozpoznano zespoły z grupy marfanoidalnych, które wiążą się ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia poszerzenia opuszki aorty, nawet wyższym niż w zespole Marfana. Na przykład w zespole Loeys-Dietza poszerzenie aorty występuje u ponad 95% pacjentów, w materiale własnym poszerzenie aorty stwierdzono u 100% (3 z 3 pacjentów). Z kolei pacjenci niespełniający kryteriów rozpoznania żadnego z zespołów wykazywali istotnie mniejszą częstość występowania poszerzenia opuszki aorty niż ta obliczona dla całej grupy pacjentów marfanoidalnych.

6.6.3. Analiza stopnia poszerzenia opuszki aorty u pacjentów z zespołem Marfana

W wymienionych powyżej opracowaniach analizowano jedynie częstość występowania poszerzenia opuszki aorty, nie oceniano stopnia jej poszerzenia. Zaletą niniejszej pracy jest dokonanie takiej oceny. Wśród pacjentów z zespołem Marfana z poszerzoną opuszką aorty średni wymiar opuszki wyrażony liczbą *z-score* wyniósł $+3,87 \pm 1,67$ ($37,98 \pm 7,72$ mm), przy czym w populacji pediatrycznej było to $3,18 \pm 0,97$ ($32,5 \pm 5,48$ mm), a w populacji dorosłych $4,56 \pm 1,92$ ($43,22 \pm 5,63$ mm). Najwyższy *z-score* odnotowano w grupie pacjentów dorosłych: $+9,25$ (58 mm). W grupie dzieci najwyższy *z-score* wyniósł: $+6,17$ (44 mm). Znacznie większe średnice opuszki aorty uzyskano w analizie retrospektywnej pacjentów po przebytej operacji kardiologicznej z powodu poszerzenia aorty wstępującej - średni wymiar aorty wynosił aż $+11,8 \pm 4,81$ *z-score* ($62,38 \pm 13,21$ mm). Przyczyną uzyskania tak wysokich wartości średnicy opuszki jest oczywiście zawężona populacja pacjentów do tych, którzy wymagali operacji aorty wstępującej, ale także obecność w tej grupie pacjentów z olbrzymimi tętniakami aorty, którzy dopiero przy tak dużej średnicy opuszki aorty byli poddawani operacji: $+15,77$ *z-score* (70 mm), $+17,42$ *z-score* (80 mm) oraz $+21,1$ *z-score* (85 mm).

Analizy retrospektywnej pacjentów poddanych operacji wymiany aorty wstępującej dokonano także w pracy Gotta i wsp., w której zebrano dane pacjentów z zespołem Marfana z 10 ośrodków kardiologicznych ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej oraz z Europy z lat 1968 – 1996 [174]. Średnicę aorty wstępującej w momencie operacji udokumentowano u 524 dorosłych pacjentów z zespołem Marfana i podobnie jak w naszym badaniu uzyskano bardzo duże średnie wymiary aorty wstępującej: średnio 68 mm (zakres od 30 do 150 mm). W dostępnej literaturze konkretne wartości średnicy opuszki aorty podane są poza wyżej opisanym opracowaniem

w nielicznych opisach przypadków tętniaków olbrzymich. Do przykładów takich tętniaków należy 85 mm poszerzenie opuszki aorty (*z-score* +13,9) u 7-letniego chłopca z zespołem Marfana oraz dwa przykłady tętniaków olbrzymich u pacjentów dorosłych: 28-letni mężczyzna z poszerzeniem opuszki aorty do 72 mm oraz mężczyzna 33-letni z tętniakiem opuszki o średnicy 100 mm [175,176,177].

Dane z analizy retrospektywnej zarówno naszej pracy, jak i z zacytowanej powyżej publikacji są niepokojące, pokazują jak wielu pacjentów z zespołem Marfana jest kwalifikowanych do leczenia zbyt późno, ze średnicą opuszki aorty istotnie przekraczającą wskazania do operacji kardiologicznej, co naraża ich na ryzyko ciężkich powikłań. Optymistyczny jest jednak fakt, że w materiale własnym u żadnego z pacjentów nie stwierdzono tak ciężkiego poszerzenia opuszki aorty, jak donoszono w badaniach retrospektywnych.

6.6.4. Korelacja stopnia poszerzenia opuszki aorty do wieku pacjenta

Wykazano, że średnica opuszki aorty wyrażona liczbą *z-score* jest istotnie statystycznie wyższa w populacji dorosłych z zespołem Marfana z poszerzoną opuszką aorty w porównaniu do populacji dzieci ($p=0,006$). Oznacza to, że stopień poszerzenia opuszki aorty skorelowany do BSA zwiększa się wraz z wiekiem pacjenta. Fakt ten nie budzi wątpliwości, pokazuje go historia naturalna pacjentów z zespołem Marfana i został już wielokrotnie opisany w innych badaniach. Jednak dzięki szczegółowej analizie, w której populację pacjentów podzielono na cztery grupy wiekowe: dzieci (3-9 lat), nastolatków (10-17 lat), młodych dorosłych (18-27 lat) i dorosłych (31-65 lat), wykazano, że najwyższy średni wymiar opuszki aorty występuje w populacji młodych dorosłych: $+5,18 \pm 2,12$ *z-score* (**Tabela 13.**). Taki wynik badania ma niezwykle ważne implikacje kliniczne, wskazuje w jakim wieku pacjenci najczęściej spełniają kryteria kwalifikacji do operacji aorty wstępującej, a tym samym są najbardziej narażeni na groźne zdarzenia aortalne. Populacja pacjentów tzw. młodych dorosłych powinna być więc poddawana szczególnie czujnej obserwacji kardiologicznej, zwłaszcza, że jest to grupa pacjentów, która często rozpoczyna samodzielne wizyty w poradni kardiologicznej dla dorosłych i niejako sama przejmuje za siebie odpowiedzialność, co w przypadku niektórych pacjentów może przełożyć się na mniej regularne kontrole echokardiograficzne. Mniejsza średnica aorty w najstarszej grupie pacjentów (31-65 lat) wynika najpewniej z dwóch czynników: część pacjentów w tej grupie przeszła już operację kardiologiczną aorty wstępującej, a więc nie podlegała ocenie, natomiast część pacjentów zginęła m.in. z powodu nagłych zdarzeń aortalnych.

W kolejnym etapie dokonano analizy korelacji liniowej pomiędzy stopniem poszerzenia opuszki aorty wyrażonym liczbą *z-score* a wiekiem pacjenta. Dla żadnej z poddanych badaniu populacji: dzieci, dorosłych ani łącznie grupy dzieci i dorosłych nie wykazano takiej korelacji (**Wykresy 9 – 11**) Oznacza to, że opuszka aorty zwiększa się wraz z wiekiem, ale nieliniowo, a

więc zwiększanie się opuszki aorty wraz z wiekiem następuje właściwie u każdego pacjenta, jednak o stopniu poszerzenia decyduje nie wiek pacjenta, a inne czynniki determinujące ciężkość przebiegu zmian w układzie krążenia u pacjentów z zespołem Marfana.

6.6.5. Korelacja stopnia poszerzenia opuszki aorty do płci pacjenta

W związku z doniesieniami o gorszym rokowaniu wśród mężczyzn z zespołem Marfana w porównaniu do kobiet (z niewyjaśnionych do tej pory przyczyn przeżycie wśród kobiet z zespołem Marfana jest nawet o 10 lat dłuższe niż u mężczyzn), dokonano oceny korelacji pomiędzy częstością występowania poszerzenia opuszki aorty oraz stopniem jej poszerzenia a płcią pacjenta [151,152]. Celem zniwelowania różnic związanych ze współczynnikiem płci uwzględnianym w kalkulatorach *z-score* oraz różnic między płcią żeńską i męską w masie ciała oraz wzroście dokonano analizy średnicy opuszki aorty wyrażonej w milimetrach na BSA.

W populacji dorosłych poszerzenie opuszki aorty stwierdzono u 83,33% kobiet oraz 89,47% mężczyzn. W grupie dzieci poszerzenie opuszki aorty występowało u 70% dziewcząt i 88,89% chłopców. W obu populacjach wiekowych stwierdzono częstsze występowanie poszerzenia opuszki aorty wśród pacjentów płci męskiej, nie była to jednak różnica znamienne statystycznie. Nie stwierdzono także istotnej statystycznie różnicy w stopniu poszerzenia opuszki aorty pomiędzy kobietami a mężczyznami z zespołem Marfana, zarówno w grupie dzieci, jak i w grupie dorosłych (**Tabela 15 i 16**).

Podobne wyniki uzyskano w pracy Roman i wsp., gdzie poszerzenie aorty stwierdzano częściej w grupie mężczyzn (85%) niż kobiet (67%), ale różnica ta nie była istotna statystycznie, nie wykazano także istotnej statystycznie różnicy w szerokości aorty skorelowanej do BSA [146].

Z kolei w pracy Meijbooma i wsp. stwierdzono, że aorta u kobiet z zespołem Marfana ma średnicę istotnie mniejszą, średnio o 5 mm, co tylko częściowo można wytłumaczyć mniejszą powierzchnią ciała. Co więcej, w badaniu tym stwierdzono, że przy takiej samej średnicy opuszki aorty (wyrażanej w milimetrach), ryzyko rozwarstwienia aorty typu A jest dużo wyższe u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Z tego powodu zaproponowano zmniejszenie wartości odcięcia do operacji kardiochirurgicznej u kobiet o 5 mm [178].

Niestety brakuje badań, które pozwoliłyby rozstrzygnąć problem różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami w kwalifikacji do elektywnej operacji aorty. Zapewne dużo bardziej precyzyjne byłoby posługiwanie się średnicą aorty w milimetrach na BSA, a jeszcze lepsze liczbą *z-score*, w której oprócz BSA uwzględniony jest współczynnik dla płci. W chwili obecnej wytyczne ESC dotyczące chorób aorty zwracają jedynie uwagę, aby u kobiet niewielkiego wzrostu (przede wszystkim u pacjentek z zespołem Turnera) celem podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym posługiwać się wskaźnikiem średnicy w przeliczeniu na BSA i jako granicę odcięcia

zalecają $2,75 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ – to zalecenie nie dotyczy jednak wysokich pacjentek z zespołem Marfana [18]. Istnienie różnicy w średnicy aorty pomiędzy kobietami a mężczyznami, nawet pomimo korelacji do BSA, udowodniono w badaniach na zdrowej populacji zarówno dzieci - badanie Gautiera i wsp., jak i dorosłych w badaniu Framingham Heart Study. W obu badaniach stwierdzono istotnie większą średnicę opuszki aorty wśród mężczyzn w porównaniu do kobiet [158,179].

6.6.6. Porównanie różnych kalkulatorów liczby *z-score* dla średnicy opuszki aorty

W publikacjach dotyczących układu krążenia u pacjentów z zespołem Marfana wykorzystywano różne kalkulatory do obliczania liczby *z-score* dla średnicy opuszki aorty. W omawianym materiale zastosowane zostały: kalkulator Gautiera i wsp. dla populacji dzieci oraz kalkulator Devereuxa i wsp. dla dorosłych. Takiego wyboru dokonano ze względu na chęć porównania wyników pomiędzy populacją dzieci a dorosłych, co wymagało wykorzystania kalkulatorów skorelowanych do tych samych zmiennych (w tym przypadku do płci i BSA) oraz normogramów, które opracowano stosując tę samą metodę pomiarów (technikę przodującej gałęzi w fazie końcowego rozkurczu). Celem weryfikacji, czy rodzaj kalkulatora ma wpływ na częstość rozpoznawania poszerzenia opuszki aorty oraz na stwierdzany stopień poszerzenia dokonano porównania najczęściej stosowanych kalkulatorów dedykowanych obliczeniu liczby *z-score* dla średnicy opuszki aorty w analizowanej grupie pacjentów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że pomiędzy wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu kalkulatora Gautiera i Pettersena w populacji dzieci oraz kalkulatora Devereuxa i Roman wśród dorosłych, nie występują istotne statystycznie różnice w częstości stwierdzania poszerzenia opuszki aorty (**Tabela 17 i 18**). Warto jednak zwrócić uwagę, że mimo braku istotności statystycznej, wybór kalkulatora może mieć wpływ na rozpoznanie poszerzenia opuszki aorty u indywidualnych pacjentów, a tym samym na postawienie rozpoznania i kwalifikację do leczenia farmakologicznego. W materiale własnym aż u 7 pacjentów (2 dzieci i 5 dorosłych) poszerzenie opuszki aorty rozpoznano przy pomocy jednego z kalkulatorów, podczas gdy przy pomocy drugiego uzyskano *z-score* <2 . Wybór odpowiedniego kalkulatora jest szczególnie ważny w związku z nowymi kryteriami rozpoznania – zmodyfikowanymi kryteriami Ghent, zgodnie z którymi w większości przypadków rozpoznanie zespołu jest uwarunkowane średnicą opuszki aorty wynoszącą co najmniej 2 liczby *z-score*.

W analizie szerokości opuszki aorty, w większości wyodrębnionych grup pacjentów (**Tabela 17 i 18**), średnie wartości średnicy opuszki aorty wyrażone liczbą *z-score* nie różniły się istotnie statystycznie. Wyłącznie w przypadku dzieci marfanoidalnych uzyskano istotnie statystyczną

różnicę pomiędzy szerokością opuszki aorty ocenianą z zastosowaniem kalkulatora Gautiera w porównaniu do obliczeń uzyskanych z wykorzystaniem kalkulatora Pettersena. Różnica między wynikami dotyczyła przede wszystkim pacjentów z węższą niż średnia opuszką aorty, co jest związane z inną dolną granicą normy szerokości opuszki aorty w tych kalkulatorach.

Podobnego porównania kalkulatorów dokonano też w pracy autorstwa van Kimmenade i wsp., w której analizowano wyniki uzyskane z trzech kalkulatorów liczby *z-score* średnicy opuszki aorty dla populacji dorosłych: kalkulatora Roman skorelowanego do BSA oraz dwóch kalkulatorów Devereux, skorelowanego do BSA oraz tylko do wzrostu [180]. W badaniu tym oceniano trafność rozpoznawania poszerzenia opuszki aorty w porównaniu do norm opracowanych w milimetrach. Uwzględniono także wpływ BMI (ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z otyłością) oraz wieku pacjenta na uzyskiwaną liczbę *z-score*. Za najlepszy uznano kalkulator Devereux skorelowany do wzrostu pacjenta. Z kolei w badaniu Stheneur, podobnie jak w mojej analizie, porównano częstość rozpoznawania poszerzenia opuszki aorty u dzieci z zespołem Marfana przy zastosowaniu dwóch różnych kalkulatorów [166]. Spośród 259 dzieci z zespołem Marfana poszerzenie opuszki stwierdzono u 80% korzystając z nomogramów Roman (w naszej populacji zastosowane dla pacjentów dorosłych) oraz tylko u 52,6%, gdy zastosowano normogramy Gautiera. W grupie dzieci zdrowych poszerzenie opuszki aorty stwierdzono aż u 16% przy zastosowaniu kalkulatora Roman i u 0,8% przy zastosowaniu kalkulatora Gautiera. W związku z tak rozbieżnymi wynikami, autorzy pracy zaproponowali, aby w przypadku stosowania kalkulatora Roman u dzieci, opuszkę aorty uznawać za poszerzoną, gdy średnica wynosi co najmniej 3 liczby *z-score*.

Przedstawione wyniki pokazują, że porównywane kalkulatory nie powodują istotnych statystycznie różnic w uzyskiwanych wynikach częstości występowania poszerzenia opuszki aorty, czy stopnia jej poszerzenia w populacji pacjentów z zespołem Marfana. Wybór kalkulatora nie powinien więc mieć wpływu na wyniki prowadzonych badań. Z praktycznego punktu widzenia należy jednak pamiętać, że w przypadku indywidualnych pacjentów wybór kalkulatora może istotnie wpłynąć na rozpoznanie zespołu Marfana. W sytuacjach uzyskania granicznej średnicy opuszki (*z-score* +1,8 do +2,2) warto porównać wyniki uzyskane przy użyciu innego kalkulatora.

6.7. Analiza poszerzenia pozostałych odcinków aorty

6.7.1. Analiza poszerzenia pozostałych odcinków aorty wstępującej

Najbardziej charakterystyczną nieprawidłowością układu krążenia wśród pacjentów z zespołem Marfana jest poszerzenie opuszki aorty. Z tego powodu zazwyczaj tylko ten odcinek aorty poddawany jest analizie w badaniach naukowych. W prezentowanej pracy dokonano oceny poszczególnych odcinków aorty wstępującej z wyodrębnieniem pierścienia zastawki aortalnej,

połączenia zatokowo-cylindrycznego (sinotubular junction, STJ) oraz części dystalnej aorty wstępującej.

Poszerzenie wyżej wymienionych odcinków aorty występowało w populacji pacjentów z zespołem Marfana istotnie rzadziej niż poszerzenie opuszki aorty: poszerzenie pierścienia zastawki aortalnej stwierdzono u 7,27% pacjentów, STJ u 40%, a części dystalnej aorty wstępującej u 30,91% pacjentów. O tym, że to opuszka aorty jest najbardziej zmieniona u pacjentów z zespołem Marfana świadczy też fakt, że wszyscy pacjenci, którzy wykazywali poszerzenie któregośkolwiek z wyżej wymienionych odcinków aorty wstępującej, mieli również poszerzoną opuszkę aorty. Co więcej, u zdecydowanej większości pacjentów poszerzenie innych odcinków aorty wstępującej było relatywnie mniejsze (wyrażone liczbą *z-score*) niż poszerzenie opuszki aorty. Jedynie u 5 pacjentów *z-score* STJ oraz części dystalnej aorty wstępującej przewyższał *z-score* średnicy opuszki aorty. Istotną różnicę stwierdzono u 1 spośród tych pacjentów (*z-score* części dystalnej aorty wstępującej był wyższy od *z-score* opuszki o 2,27), był to pacjent z dwupłatkową zastawką aortalną, która to nieprawidłowość sama z siebie może powodować poszerzenie aorty wstępującej, co jest obserwowane także u pacjentów bez zespołu Marfana.

Analizy poszerzenia poszczególnych odcinków aorty wstępującej dokonano dotychczas w dwóch pracach dotyczących zespołu Marfana. W badaniu Gautiera i wsp. wśród dzieci z zespołem Marfana poszerzenie pierścienia zastawki aortalnej stwierdzono u 28,4%, poszerzenie STJ u 40,1%, a poszerzenie części dystalnej aorty wstępującej u 19,5% pacjentów. Nieco odmiennie wyniki uzyskano w tej pracy w analizie pacjentów, u których nie stwierdzono poszerzenia opuszki aorty, ponad 20% z tych pacjentów wykazywało poszerzenie co najmniej jednego z pozostałych odcinków aorty wstępującej [158]. Z kolei w pracy autorstwa Roman pacjentów z zespołem Marfana podzielono na tych z izolowanym poszerzeniem opuszki aorty - 51% oraz tych z poszerzeniem uogólnionym (czyli obejmującym STJ i część dystalną aorty wstępującej) – 28%. Stwierdzono, że częstość występowania powikłań aortalnych (mianem tym określono rozwarstwienie aorty, elektywną operację aorty wstępującej oraz wystąpienie ciężkiej niedomykalności zastawki aortalnej) jest istotnie większa w grupie pacjentów z uogólnionym poszerzeniem aorty wstępującej (33% vs 6%, $p < 0,0005$). Nie podano natomiast danych, co do średnicy opuszki aorty w grupie pacjentów z poszerzeniem uogólnionym i izolowanym - być może przyczyną uzyskania takiego wyniku było większe stopnia poszerzenie opuszki wśród pacjentów z poszerzeniem uogólnionym w porównaniu do pacjentów ze zwężeniem izolowanym [63].

6.7.2. Analiza poszerzenia łuku aorty

Poszerzenie łuku aorty stwierdzono 6 pacjentów z zespołem Marfana (8,45%). Spośród tych 6 pacjentów: u 2 wykonano operację z powodu rozwarstwienia aorty typu A, u 1 operację z powodu tętniaka łuku aorty, a u 3 pacjentów stwierdzono poszerzenie łuku aorty niewymagające

w chwili obecnej operacji kardiochirurgicznej (*z-score* od +4 do +5,82 średnio +4,79±0,93). W grupie pacjentów marfanoidalnych poszerzenie łuku aorty stwierdzono u 2 pacjentów (1 dziecka – pacjent z chorobą Takayasu i 1 osoby dorosłej – pacjentka z zespołem Loeys-Dietza), co stanowiło 2,90% pacjentów marfanoidalnych. Poszerzenie łuku aorty występowało częściej w grupie pacjentów z zespołem Marfana niż wśród pacjentów marfanoidalnych, ale nie była to różnica znamienne statystycznie ($p=0,275$).

Brakuje prac podejmujących tematykę poszerzenia łuku aorty u pacjentów z zespołem Marfana. Te cytowane powyżej, zajmujące się oceną częstości występowania poszerzenia opuszki aorty, nie uwzględniały w ocenie kardiologicznej poszerzenia łuku aorty. Dostępne są jedyne dane dotyczące liczby pacjentów, którzy wymagali operacji kardiochirurgicznej łuku aorty. W badaniu Bacheta i wsp. oceniono, że spośród pacjentów, którzy przeszli elektywną operację aorty wstępującej z powodu poszerzenia opuszki aorty, nikt nie wymagał operacji łuku aorty. Natomiast w grupie pacjentów z rozwarstwieniem typu A, przy pierwszej operacji tylko 1 spośród 19 pacjentów (5,26%) wymagał wymiany łuku aorty, ale już w trakcie drugiej operacji (która zazwyczaj z różnych przyczyn jest konieczna u pacjentów z rozwarstwieniem typu A), aż u 14 spośród 19 pacjentów (73%) konieczna była wymiana łuku aorty, co związane było z poszerzaniem się światła rzekomego. Zaproponowano, że łuk aorty powinien być poddawany wymianie już w czasie pierwszej operacji zaopatrującej rozwarstwienie aorty typu A [181]. W badaniu Finkbohner i wsp. również oceniano odsetek pacjentów, u których konieczna była operacja łuku aorty [70]. Wykazano, że spośród 192 pacjentów z zespołem Marfana, podczas pierwszej w życiu operacji kardiochirurgicznej 13 pacjentów (6,77%) wymagało wymiany łuku aorty, wśród 101 pacjentów, u których wykonano drugą operację kardiochirurgiczną było 23 pacjentów (22,77%), a już w przypadku trzeciej operacji 6 pacjentów na 35 (17,14%) [70].

6.7.3. Analiza poszerzenia aorty zstępującej

W badanej populacji poszerzenie części zstępującej aorty występowało u 9 pacjentów z zespołem Marfana, co stanowi 12,68%. U 6 pacjentów (8,45%) stwierdzono tętniak piersiowo-brzusznym, u 1 (1,41%) łagodne poszerzenie części zstępującej aorty piersiowej oraz aorty brzusznej, a u 2 pacjentów (2,82%) łagodne izolowane poszerzenie aorty brzusznej. Pięcioro spośród 6 pacjentów z tętniakiem piersiowo-brzusznym doznało rozwarstwienia aorty. Wśród pacjentów marfanoidalnych u nikogo nie stwierdzono poszerzenia części zstępującej aorty.

Niewiele prac badało częstość występowania poszerzenia części zstępującej aorty. Bardzo często opisuje się jedynie, że ryzyko konieczności kolejnej operacji (po operacji tętniaka aorty wstępującej), wynosi od 30 do 70% [70]. Konkretnych informacji na temat częstości występowania tętniaków aorty zstępującej dostarcza publikacja Limy i wsp., w której spośród 221 pacjentów z zespołem Marfana, tętniak aorty zstępującej zdiagnozowano u 19 pacjentów (8,6%) przy czym

u 3 osób był to tętniak aorty piersiowej, u 6 tętniak piersiowo-brzusznym, a u 10 pacjentów tętniak aorty brzusznej [166]. W pracy tej nie uwzględniano jednak pacjentów, u których wystąpiło rozwarstwienie aorty. W innych publikacjach oceniających część zstępującą aorty badano tylko odsetek pacjentów, u których konieczne było przeprowadzenie leczenia kardiochirurgicznego, co będzie omówione w podpunkcie 6.13.

6.8. Analiza rozwarstwień aorty

Przed erą skutecznego zaopatrywania kardiochirurgicznego tętniaków aorty wstępującej, nawet do 90% zgonów wśród pacjentów z zespołem Marfana było spowodowanych rozwarstwieniem aorty [151]. W analizowanej populacji pacjentów z zespołem Marfana rozwarstwienie aorty wystąpiło u 6 osób (8,45%). W dostępnych publikacjach częstość występowania rozwarstwienia aorty waha się od 1% nawet do 30%, zależy to od rodzaju badania (w pracach retrospektywnych wskaźnik rozwarstwienia aorty jest najwyższy), od długości czasu obserwacji, od wieku populacji badanej (w grupie dzieci rozwarstwienia aorty występują istotnie rzadziej) oraz od okresu, w którym było wykonane badanie (w nowszych pracach wskaźnik rozwarstwienia aorty jest niższy) [100,103,104,166]. W analizowanej grupie pacjentów marfanoidalnych u żadnego z pacjentów nie obserwowano rozwarstwienia aorty. W publikacjach wyróżniających grupę pacjentów marfanoidalnych również nie ma takich doniesień [110,166].

Mimo że częstość występowania rozwarstwienia aorty jest obecnie dużo niższa niż kilkadziesiąt lat temu, to jednak wciąż stanowi bardzo istotny problem w grupie pacjentów z zespołem Marfana. Jest główną przyczyną przedwczesnych zgonów oraz istotnie obniża jakość życia. W badanej populacji u wszystkich 6 pacjentów rozwarstwienie aorty wystąpiło w bardzo młodym wieku, w tym u dwóch pacjentów w okresie dzieciństwa - średni wiek pacjentów w momencie rozwarstwienia wynosił 26,17 lat. Podobnie jak w dostępnych publikacjach, dominowało rozwarstwienie aorty typu A w klasyfikacji Stanford, które wystąpiło u 5 pacjentów, do rozwarstwienia typu B doszło u 1 pacjenta. Najistotniejszą informacją wydaje się być jednak średnica aorty, przy której wystąpiło rozwarstwienie. Na podstawie oceny ryzyka wystąpienia rozwarstwienia typu A przy danej średnicy aorty wstępującej ustalano średnicę aorty, przy której powinno się wykonywać elektywną operację kardiochirurgiczną. W badaniu Caody'ego i wsp., w którym obserwowano 230 pacjentów z tętniakiem aorty wstępującej w latach 1985 – 1996, wykazano, że ryzyko rozwarstwienia aorty jest 8,8 razy wyższe wśród pacjentów z poszerzeniem aorty wstępującej o średnicy pomiędzy 60 a 69 mm porównując z pacjentami, u których średnica aorty wstępującej mieści się w zakresie od 40 do 49 mm. W pracy tej zasugerowano jako graniczną wartość kwalifikacji do operacji 55 mm [182]. Z kolei w publikacji Jondeau, w której zbadano 732 pacjentów z zespołem Marfana oceniono, że ryzyko rozwarstwienia wzrasta 4-krotnie po

przekroczeniu 50 mm średnicy aorty [60]. W materiale własnym średnica opuszki aorty w momencie rozwarstwienia wynosiła od 42 do 60 mm, średnio 51,8 mm, co odpowiada *z-score* +7,51. Dwoje pacjentów miało średnicę opuszki aorty poniżej 50 mm, a najwyższa średnica opuszki aorty wynosiła 60 mm. Niepokojący jest fakt, że u większości pacjentów do rozwarstwienia aorty doszło mimo małego stopnia poszerzenia opuszki aorty, jednak z drugiej strony, gdyby u wszystkich pacjentów, którzy doznali rozwarstwienia aorty prawidłowo postawiono rozpoznanie zespołu Marfana i zakwalifikowano do leczenia kardiochirurgicznego zgodnie z obowiązującymi zaleceniami aż u 4 z 6 pacjentów można by uniknąć rozwarstwienia aorty. Najniższą średnicę aorty (42 i 48 mm) odnotowano u dwóch kobiet, u których do rozwarstwienia doszło w III trymestrze ciąży.

Na podstawie badanej grupy pacjentów, wydaje się, że aktualnie obowiązujące wytyczne kwalifikacji do operacji kardiochirurgicznej pacjentów z zespołem Marfana pozwalają na istotne ograniczenie częstości występowania rozwarstwienia aorty. Problemem jest wciąż zbyt późne rozpoznawanie zespołu Marfana, nieregularne kontrole echokardiograficzne lub niezgodna z wytycznymi, zbyt późna kwalifikacja do operacji. Dwa przypadki rozwarstwienia w III trymestrze ciąży mimo niedużego poszerzenia opuszki aorty, pokazują jak wysokie ryzyko występuje u ciężarnych pacjentek z zespołem Marfana – być może elektywne wyprzedzające cięcie cesarskie u tych pacjentek zapobiegłoby rozwarstwieniu aorty.

6.9. Poszerzenie pnia płucnego

Poszerzenie pnia płucnego do 2010 r. było jednym z tzw. małych kryteriów rozpoznania zespołu Marfana. W aktualnie obowiązujących kryteriach poszerzenie pnia płucnego nie jest uwzględnione, jednak jest to dość typowa nieprawidłowość dla tej grupy pacjentów.

W pracy dokonano analizy częstości występowania poszerzenia pnia płucnego wśród pacjentów z zespołem Marfana oraz w celach porównawczych wśród pacjentów marfanoidalnych. W grupie pacjentów z zespołem Marfana poszerzenie pnia płucnego stwierdzono u 26 osób (36,62%). W populacji dzieci poszerzenie pnia płucnego wykazano u 7 pacjentów (25%), a w populacji dorosłych u 19 (44,19%). W analizie średnicy pnia płucnego wykazano, że w grupie dzieci u wszystkich pacjentów występowało poszerzenie łagodne: *z-score* średnicy pnia płucnego wynosił od +2,04 do +2,55, średnio $+2,26 \pm 0,21$. Wśród dorosłych z poszerzonym pniem płucnym tylko u jednego pacjenta stwierdzono poszerzenie umiarkowane (41 mm), u pozostałych pacjentów wymiar pnia płucnego mieścił się w przedziale od 28 do 39 mm, średnio w całej grupie $33,56 \pm 3,59$ mm. W grupie pacjentów marfanoidalnych poszerzenie pnia płucnego stwierdzono jedynie u 2,9% pacjentów: 1 pacjenta dorosłego i 1 dziecka. Udowodniono, że poszerzenie pnia płucnego występuje istotnie statystycznie częściej w populacji pacjentów

z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych ($p < 0,001$). U żadnego z pacjentów poszerzenie pnia płucnego nie wymagało operacji kardiologicznej.

Bardzo niewielu autorów podjęło się wcześniej oceny częstości występowania poszerzenia pnia płucnego w populacji pacjentów z zespołem Marfana. W pracy Nollena i wsp. poszerzenie pnia płucnego stwierdzono u 38 spośród 50 dorosłych pacjentów z zespołem Marfana (74%), a więc istotnie częściej [71]. Podobnie, w badaniu Sheikazadeh i wsp., w którym poszerzenie pnia płucnego stwierdzono u 68 spośród 98 dorosłych pacjentów z zespołem Marfana (69,4%), jednak w tej pracy zastanawiający jest dość wysoki odsetek poszerzenia pnia płucnego w zdrowej grupie kontrolnej - aż 4,9%. W opracowaniu Sheikazadeh i wsp. poszerzenie umiarkowanego stopnia (>4 cm) stwierdzono jedynie u 15 osób z zespołem Marfana (15,3%), natomiast żaden z pacjentów nie wymagał operacji kardiologicznej (za wskazanie do operacji przyjęto średnicę >6 cm) [118]. Jediną pracą, w której dotychczas zbadano częstość występowania poszerzenia pnia płucnego w populacji dzieci jest opracowanie Kawalec i wsp., w którym takie poszerzenie stwierdzono u 2 spośród 31 pacjentów (6%) [172]. Mimo że nie ma takich doniesień w zacytowanych powyżej pracach, nieliczne opisy przypadków pokazują, że poszerzenie pnia płucnego może doprowadzić do poważnych komplikacji, np. w pracy Pati i wsp. opisali 40-letniego pacjenta, który zmarł z powodu rozwarstwienia olbrzymiego tętniaka pnia płucnego [183,184].

Przedstawiony powyżej materiał własny oraz dostępne publikacje pokazują, że o ile poszerzenie pnia płucnego jest częstą nieprawidłowością w populacji pacjentów z zespołem Marfana, to zazwyczaj jest łagodne, nie stanowi poważnego ryzyka i nie wymaga interwencji kardiologicznej. Przyczyną tego, że pień płucny mimo tej samej budowy histologicznej jak aorta ulega poszerzeniu w dużo mniejszym stopniu jest najprawdopodobniej niższe ciśnienie w krążeniu płucnym i co za tym idzie mniejsze siły ścinania. Pośrednim potwierdzeniem tej tezy może być jeden z pacjentów zgromadzonych w badanej populacji. Jest to 5-letni chłopiec (G.K.), z postacią rodzinną zespołu Marfana (choruje ojciec chłopca), który urodził się z wrodzoną wadą serca pod postacią przełożenia wielkich pni tętniczych i u którego w okresie noworodkowym wykonano korekcję anatomiczną wady. Podczas operacji dokonano zamiany pozycji naczyń powyżej opuszek. Pomimo że z prawej komory wychodzi opuszka dawnej aorty, nie uległa ona istotnemu poszerzeniu. Poszerzenie dotyczy histologicznej opuszki pnia płucnego (obecnie neo-aorty) odchodzącej z wysokociśnieniowej lewej komory. W chwili obecnej u chłopca występuje istotne poszerzenie opuszki neo-aorty (+4,75 *z-score*), podczas gdy neo-tętnica płucna jest jedynie nieznacznie poszerzona (+2,1 *z-score*). Ten kazuistyczny przypadek jest dowodem potwierdzającym tezę o wpływie ciśnienia wewnątrznaczyniowego na poszerzenie naczynia.

Mimo zazwyczaj łagodnego przebiegu poszerzenia pnia płucnego w grupie pacjentów z zespołem Marfana, należy pamiętać o systematycznej ocenie tej struktury w badaniu echokardiograficznym

lub innych badaniach obrazowych. W rzadkich przypadkach tętniak, czy rozwarstwienie pnia płucnego mogą doprowadzić do ciężkich powikłań lub zgonu pacjenta.

6.10. Analiza budowy i funkcji zastawki aortalnej

6.10.1. Analiza niedomykalności zastawki aortalnej

Niedomykalność zastawki aortalnej, uważana za następstwo poszerzania się pierścienia zastawki wraz ze zwiększaniem się średnicy aorty wstępującej jest wymieniana jako jedna z głównych manifestacji kardiologicznych u pacjentów z zespołem Marfana. Nieco rzadziej spotyka się informacje o nieprawidłowej budowie lub prolapsie płatków zastawki aortalnej jako przyczynie niedomykalności oraz o zwiększonej częstości występowania dwupłatkowej zastawki aortalnej wśród pacjentów z zespołem Marfana.

W prezentowanej pracy niedomykalność zastawki aortalnej stwierdzono u 21 pacjentów z zespołem Marfana, co stanowiło 37,5% badanej populacji. Podobną częstość występowania niedomykalności zastawki odnotowano w grupie dzieci (37,04%) i w grupie dorosłych (37,93%). Oceniając stopień ciężkości niedomykalności u 20 spośród 21 pacjentów (95,24%) stwierdzono niedomykalność łagodną, jedynie u 1 pacjenta rozpoznano niedomykalność umiarkowaną. U żadnego z pacjentów nie występowała ciężka niedomykalność zastawki aortalnej.

W porównywalnej pod względem liczby pacjentów z zespołem Marfana (113 osób) i zróżnicowania wiekowego (84 dorosłych i 29 dzieci, o średnim wieku 28 lat \pm 15 lat) pracy Roman i wsp. niedomykalność zastawki aortalnej stwierdzono podobnie często, bo u 31,86% pacjentów (w badaniu tym nie porównywano częstości występowania niedomykalności pomiędzy populacją dzieci a dorosłych) [63]. Istotnie różne wyniki uzyskano natomiast w analizie stopnia zaawansowania wady: tylko u 50% pacjentów z niedomykalnością zastawki aortalnej stwierdzono niedomykalność łagodną, natomiast aż u 25% rozpoznano niedomykalność umiarkowaną, a u kolejnych 25% ciężką. W pracy Kawalec i wsp. uzyskano podobną częstość występowania tej nieprawidłowości - 35,48%, w badaniu tym podobnie jak w materiale własnym u żadnego spośród 11 pacjentów z niedomykalnością zastawki aortalnej nie stwierdzono niedomykalności ciężkiego stopnia [172]. W kilku pracach częstość występowania niedomykalności zastawki aortalnej była nieco niższa, były to jednak prace dotyczące jedynie populacji pediatrycznej. W opracowaniu van Karnebeeka i wsp. spośród 52 pacjentów o średnim wieku 7,9 lat niedomykalność zastawki aortalnej stwierdzono u 13 pacjentów (25%), przy czym u jednego z pacjentów była to niedomykalność umiarkowana, a u pozostałych stwierdzono niedomykalność łagodną [61]. W dwóch mniejszych, pod względem liczebności pacjentów, pracach – w badaniu Gevy i wsp. (25 dzieci) i badaniu Ozdemira i wsp. (11 dzieci) niedomykalność zastawki aortalnej stwierdzono

odpowiednio u 28% i 18,18% pacjentów z zespołem Marfana [62,64]. Zupełnie odmienną częstość występowania niedomykalności zastawki aortalnej - jedynie u 2,5% pacjentów (1 spośród 40 pacjentów objętych badaniem), stwierdzono w opracowaniu Lipscomb i wsp. [169]. Przyczyną tej niezgodności może być duży odsetek małych dzieci w grupie badanej ($40\% \leq 5$ r.ż.), sami autorzy podkreślają, że niedomykalności aortalnej nie stwierdzono u żadnego z pacjentów < 5 r.ż.

Dokonano także porównania częstości występowania niedomykalności zastawki aortalnej pomiędzy pacjentami z zespołem Marfana a pacjentami marfanoidalnymi. Wykazano, że niedomykalność zastawki aortalnej istotnie częściej występuje w grupie pacjentów z zespołem Marfana ($p=0,004$). W populacji pacjentów marfanoidalnych niedomykalność zastawki aortalnej rozpoznano tylko u 10 pacjentów, co stanowiło 14,49%.

Niestety w dostępnej literaturze nie ma badań zajmujących się takim porównaniem. W cytowanych w poprzednich rozdziałach pracach porównujących pacjentów z zespołem Marfana z pacjentami marfanoidalnymi skupiono się głównie na cechach zewnętrznych pacjentów, a układ krążenia analizowano jedynie częściowo [110,166].

6.10.2. Korelacja między niedomykalnością zastawki aortalnej a poszerzeniem opuszki aorty

Celem oceny mechanizmu w jakim dochodzi do niedomykalności zastawki aortalnej dokonano korelacji częstości występowania niedomykalności zastawki aortalnej z częstością występowania i stopniem ciężkości poszerzenia opuszki aorty. Wykazano częstsze występowanie poszerzenia opuszki aorty w grupie pacjentów z niedomykalnością zastawki aortalnej (90,48%) w porównaniu do pacjentów bez dysfunkcji zastawki (74,29%), jednak nie była to różnica znamienne statystycznie ($p=0,179$). Stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę w porównaniu średnicy opuszki aorty wyrażonej liczbą *z-score* w grupie pacjentów z niedomykalnością aortalną (*z-score* $+4,22 \pm 2,23$) w porównaniu do pacjentów bez niedomykalności zastawki (*z-score* $+2,72 \pm 1,44$), $p=0,009$. Ta informacja pozwala na wysunięcie wniosku, zgodnego z wcześniejszymi przypuszczeniami, że wraz ze zwiększaniem się stopnia poszerzenia opuszki aorty rośnie częstość występowania niedomykalności zastawki aortalnej. Zaprezentowane powyżej dane dotyczące stopnia ciężkości niedomykalności zastawki aortalnej, pokazują jednak, że u większości pacjentów, nawet w przypadku dużego poszerzenia opuszki aorty, niedomykalność zastawki aortalnej pozostaje łagodna. Potwierdzeniem tego może być także wynik badania częstości występowania poszerzenia pierścienia zastawki aortalnej (podrozdział 6.7.1.), w którym takie poszerzenie stwierdzono jedynie u 7,27% populacji pacjentów z zespołem Marfana i u wszystkich pacjentów było to poszerzenie niewielkiego stopnia, nieprzekraczające 3 odchyłeń standardowych. Co więcej, chociaż wykazano, że poszerzeniu pierścienia zastawki

aortalnej zawsze towarzyszy poszerzenie opuszki aorty, to poszerzenie pierścienia obserwowano tylko u 18,18% pacjentów ze stwierdzonym poszerzeniem opuszki aorty.

6.10.3. Dwupłatkowa zastawka aortalna

W literaturze omawiającej zespół Marfana można znaleźć informacje na temat częstszego występowania dwupłatkowej zastawki aortalnej wśród tych pacjentów [185]. Tezę tę udowodnili między innymi w swoim badaniu Nistri i wsp., gdzie spośród 257 niespokrewnionych pacjentów z zespołem Marfana dwupłatkową zastawkę aortalną stwierdzono u 12 pacjentów (4,7%) [186]. W badaniu tym wykazano nie tylko częstsze występowanie dwupłatkowej zastawki aortalnej niż w populacji ogólnej (oceniane na 0,5-2%), ale też stwierdzono, że powiązanie tych dwóch chorób powoduje poważniejszy przebieg nieprawidłowości aorty, z większą częstością występowania tętniaków aorty wstępującej [187,188,189]. Na uwagę zasługuje również fakt, że tylko 3 z pacjentów ze stwierdzoną dwupłatkową zastawkę aortalną miało największe poszerzenie aorty wstępującej na wysokości zatok Valsalvy, a aż u 5 pacjentów poszerzenie to było istotnie większe w części dystalnej aorty wstępującej, co nie jest typowe dla zespołu Marfana. Zwiększoną częstość występowania dwupłatkowej zastawki aortalnej (6%) w porównaniu do populacji ogólnej odnotowano także w pracy Kawalec i wsp., jednak ograniczeniem badania jest mała grupa pacjentów – dwupłatkową zastawkę aortalną stwierdzono u 2 spośród 31 pacjentów [172]. Z kolei w pracy van Karnebeeka i wsp. dwupłatkową zastawkę aortalną rozpoznano tylko u 1 spośród 52 dzieci z zespołem Marfana (1,92%) [61].

W materiale własnym, wśród pacjentów z zespołem Marfana dwupłatkową zastawkę aortalną stwierdzono u 4 osób, co stanowi 6,26%. W populacji pediatrycznej było to 3 pacjentów (10,71%), a w populacji dorosłych 1 pacjent (2,8%). W grupie pacjentów marfanoidalnych dwupłatkową zastawkę aortalną stwierdzono u 2 pacjentów dorosłych, czyli 2,9% wszystkich pacjentów marfanoidalnych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania dwupłatkowej zastawki aortalnej w populacji pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych ($p=0,421$). Spośród 4 pacjentów z dwupłatkową zastawkę aortalną tylko 1 wykazywał większe poszerzenie części dystalnej aorty wstępującej niż opuszki aorty.

Brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną, a także mały odsetek pacjentów dorosłych ze stwierdzoną dwupłatkową zastawkę aortalną (2,8%), pomimo dość dużego odsetka w całej populacji pacjentów z zespołem Marfana (6,26%) nie pozwalają na wyciągnięcie jasnych wniosków, co do częstszego występowania dwupłatkowej zastawki aortalnej w tej grupie chorych. Zagadnienie to wymaga dalszej analizy wraz z uwzględnieniem miejsca poszerzenia aorty

wstępującej – być może u niektórych pacjentów poszerzenie aorty wstępującej (z dominującym poszerzeniem części dystalnej aorty wstępującej) związane jest z dwupłatkową zastawką aortalną, a zespół Marfana rozpoznano błędnie (wystarczy poszerzenie aorty i 7 punktów w skali *systemic score*).

Ciekawe wyniki uzyskano w badaniu Xiaoyana i wsp. opublikowanym w 2015 r., w którym przebadano histopatologicznie 29 preparatów z zastawek aortalnych pacjentów z zespołem Marfana, u których wykonano operację metodą Bentalla de Bono lub wymianę zastawki aortalnej. We wszystkich tych preparatach stwierdzono zwyrodnienie śluzakowate, które choć częste w zespole Marfana dotychczas łączone było z zastawkami przedsionkowo-komorowymi [190]. Możliwe, że to gromadzenie się kwaśnych mukopolisacharydów w tkance płatków zastawki aortalnej jest częstszą przyczyną niedomykalności zastawki niż poszerzania się pierścienia aortalnego.

6.11. Analiza budowy i funkcji zastawki dwudzielnej

Kolejną po poszerzeniu aorty, najbardziej charakterystyczną nieprawidłowością układu krążenia wśród pacjentów z zespołem Marfana jest niedomykalność zastawki dwudzielnej. U podłoża tej wady leży nieprawidłowa budowa płatków zastawki, które są nadmiernie długie i wiotkie, co może prowadzić do ich prolapsu i wtórnie do niedomykalności zastawki. W ostatnich badaniach na modelach mysich udowodniono, że u pacjentów z zespołem Marfana, inaczej niż u zdrowych osób z izolowanym prolapsem, nieprawidłowa budowa płatków zastawki dwudzielnej jest wywoływana przez nadmierną aktywację TGF- β oraz zmienioną budowę fibryliny-1. Z tego powodu prolaps wśród pacjentów z zespołem Marfana jest nie tylko istotnie częstszy niż w zdrowej populacji pacjentów, (gdzie szacuje się, że występuje u około 2,4%), ale też poważne konsekwencje prolapsu płatków w postaci niedomykalności zastawki występują bardzo często już we wczesnym dzieciństwie, a nie jak w przypadku izolowanego prolapsu u osób zdrowych po 50 r.ż. [190,191].

W badanej populacji wśród pacjentów z zespołem Marfana niedomykalność zastawki dwudzielnej stwierdzono u 48 osób (69,57% badanych). W grupie dzieci niedomykalność zastawki występowała u 57,14% pacjentów, a w grupie dorosłych u 78,05%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania niedomykalności zastawki dwudzielnej w populacji dzieci z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów dorosłych ($p = 0,109$). W grupie dzieci u większości pacjentów (81,25%) rozpoznano łagodną niedomykalność zastawki dwudzielnej, umiarkowaną niedomykalność stwierdzono u 1 pacjenta (6,25%), a ciężką u 2 pacjentów (12,5%). W populacji pacjentów dorosłych również dominowała łagodna niedomykalność zastawki dwudzielnej - stwierdzono ją u 22 pacjentów (68,75%), niedomykalność umiarkowaną u 4 (12,5%), a ciężką u 6 osób (18,75%). Podobnie często (44 pacjentów, 64,71%

populacji), w populacji pacjentów z zespołem Marfana stwierdzono wypadanie płątka bądź płatków zastawki dwudzielnej (prolaps). W grupie dzieci prolaps płatków rozpoznano u 20 pacjentów (71,43%), a w grupie dorosłych u 24 pacjentów (60%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania prolapsu płatków zastawki dwudzielnej pomiędzy populacją dzieci i dorosłych z zespołem Marfana ($p = 0,441$).

W grupie pacjentów marfanoidalnych niedomykalność zastawki stwierdzono u 29 pacjentów, co stanowiło 42,03% populacji: w grupie dzieci występowała u 34,04% populacji, a w grupie dorosłych u 59,09%. Wśród pacjentów marfanoidalnych u dwóch osób stwierdzono niedomykalność umiarkowaną, a u pozostałych pacjentów łagodną. Wśród pacjentów marfanoidalnych wypadanie płatków zastawki mitralnej stwierdzono u 15 pacjentów, co stanowiło 21,74% populacji: 9 dzieci (19,15% grupy dzieci) oraz 6 dorosłych (27,27% grupy dorosłych). Wykazano, że zarówno niedomykalność, jak i prolaps płatków zastawki dwudzielnej występują istotnie statystycznie częściej u pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych (odpowiednio: $p = 0,002$, $p < 0,001$).

Podobną częstość występowania prolapsu zastawki dwudzielnej odnotowano w pracy autorstwa Pyeritza i wsp., poświęconej wyłącznie temu zagadnieniu [192]. Spośród 166 pacjentów poniżej 22. roku życia, wypadanie płatków zastawki dwudzielnej rozpoznano u 68%. Co więcej, w kilkuletniej obserwacji wykazano, że u ponad 25% pacjentów doszło do progresji dysfunkcji zastawki i wystąpienia niedomykalności. Oszacowano, że ciężka niedomykalność zastawki dwudzielnej rozwija się u 1 na 8 pacjentów do 30 r.ż. W pracy Roman wypadanie płatków zastawki mitralnej występowało u 62% dzieci i 55% dorosłych, a więc podobnie jak w zebranym materiale własnym, częściej wśród dzieci niż u dorosłych [63]. Fakt ten był niejednokrotnie przywoływany w literaturze dotyczącej zespołu Marfana, jednak dotychczas nie ustalono przyczyny takiej obserwacji. W badaniu Faivre i wsp. spośród 320 dzieci z zespołem Marfana o średniej wieku 6,5 lat prolaps zastawki dwudzielnej stwierdzono u 60,36% dzieci w wieku poniżej 10 lat oraz u 59% dzieci w wieku od 10 do 18 lat [57]. W kilku innych pracach, mniejszych, pod względem liczebności badających populację dzieci z zespołem Marfana uzyskiwano również wyższe wyniki częstości występowania prolapsu płatków zastawki dwudzielnej: od 88,5% w badaniu van Karnebeeka i wsp. do 100% w pracy Gevy i wsp. oraz w opracowaniu Ozdemira i wsp. [61,62,64]. Z kolei w pracy Lipscomba i wsp., prolaps stwierdzono tylko u 7 spośród 40 dzieci z zespołem Marfana (17,5%), podobnie jak w badaniu Lima i wsp., gdzie częstość występowania prolapsu w dużej populacji pacjentów (343 osoby powyżej 15 r.ż.) oszacowano jedynie na 29% [169,168].

W większości prac analizowano tylko częstość występowania prolapsu zastawki mitralnej, ponieważ w przeciwieństwie do niedomykalności zastawki jest on uwzględniony w kryteriach rozpoznania zespołu Marfana.

Spośród czterech dostępnych prac, w trzech pracach odnotowano wysoką częstość występowania niedomykalności zastawki dwudzielnej u dzieci z zespołem Marfana: od 81 do 100% [61,62,64]. Tylko w pracy autorstwa Lipscomb i wsp. częstość niedomykalności zastawki dwudzielnej oszacowano na zdecydowanie mniej 12,77% [169].

W pracy porównującej pacjentów z zespołem Marfana z pacjentami marfanoidalnymi, prolaps zastawki dwudzielnej stwierdzono istotnie częściej u pacjentów z zespołem Marfana (67,2%) niż u pacjentów marfanoidalnych (12,77%) [110]. Chociaż podobnie, jak w pracy własnej prolaps u pacjentów marfanoidalnych był częstszy niż w ogólnej populacji (2,4%).

6.12. Pacjenci zakwalifikowani do leczenia farmakologicznego

Stosowanie leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z zespołem Marfana rozpoczęło się w 1994 r. po doniesieniu Shores i wsp., w którym dowiedziono skuteczności propranololu w spowalnianiu tempa poszerzania się aorty [132]. Po tym jak kolejne prace potwierdziły dobry efekt leczenia beta-adrenolitycznego, także z zastosowaniem atenololu i metoprololu, zarówno w populacji dzieci, jak i dorosłych, leczenie beta-adrenolityczne uwzględniono w oficjalnych rekomendacjach towarzystw kardiologicznych, w tym ESC [133,134].

W badanej populacji, zgodnie z rekomendacjami ESC, 54 spośród 71 (76,06%) pacjentów z zespołem Marfana kwalifikowało się do leczenia beta-adrenolitycznego. Pomimo spełnienia tych wskazań i mimo braku przeciwwskazań, duża część pacjentów z zespołem Marfana nigdy nie otrzymywała takiego leczenia ani leków z innych grup, które są zalecane jako leczenie alternatywne. W grupie dorosłych farmakoterapii nie otrzymywało 7 spośród 35 pacjentów spełniających kryteria leczenia (20%), natomiast w populacji dzieci aż 13 spośród 19 pacjentów (80%) (**Wykres 20**).

Po przeprowadzeniu powyższej analizy u wszystkich pacjentów wymagających takiej terapii włączono leczenie farmakologiczne pod postacią leków beta-adrenolitycznych. U 1 z pacjentów ze względu na nietolerancję leku beta-adrenolitycznego włączono losartan.

Jak pokazuje powyższe zestawienie, pomimo powszechnego już rekomendowania leczenia beta-adrenolitycznego wśród pacjentów z zespołem Marfana, duża część pacjentów, szczególnie dzieci, wciąż nie otrzymuje takiego leczenia. W pracach dotyczących zespołu Marfana podkreśla się rolę beta-blokerów i konieczność ich włączania, nie ma natomiast prac „weryfikujących” ile procent pacjentów takie leki otrzymuje. W badanej populacji u części pacjentów brak włączenia leczenia wynikał z wątpliwości, co do rozpoznania zespołu Marfana, u jednego pacjenta rodzice nie wyrazili zgody na farmakoterapię. Najczęściej jednak przyczyną była niewiedza lekarza na

temat konieczności włączenia takiego leczenia lub szczególnie u dzieci, obawa lekarza przed zbyt dużym obniżeniem akcji serca lub ciśnienia tętniczego.

6.13. Analiza pacjentów po przebytej operacji kardiochirurgicznej oraz zakwalifikowanych do leczenia kardiochirurgicznego

W pracy Davisa i wsp. z 1978 r. opisującej wskazania do operacji kardiochirurgicznych w zespole Marfana, w grupie 31 pacjentów przyczynami operacji były: tętniak aorty wstępującej (80,65%), rozwarstwienie aorty (16,13%), niedomykalność zastawki aortalnej (83,87%) oraz niedomykalność zastawki dwudzielnej (25,81%) [193]. Na przestrzeni lat, w związku z wydłużaniem się czasu przeżycia pacjentów z zespołem Marfana, pojawiło się wiele nowych wskazań do operacji kardiochirurgicznych w tej grupie pacjentów, zwłaszcza, że znaczna część tej populacji przechodzi obecnie więcej niż jedną operację. W pracy Finkbohner i wsp. z 1995 r. przeanalizowano 192 pacjentów z zespołem Marfana, u których przeprowadzono operację z powodu tętniaka aorty [70]. 101 pacjentów z tej grupy (52,60%) wymagało dwóch operacji, a 35 pacjentów (18,23%) aż trzech operacji z powodu tętniaków aorty. W badaniu tym wykazano, że w przypadku pierwszej operacji aż u 83,90% pacjentów wskazaniem był tętniak aorty wstępującej, natomiast w przypadku drugiej i trzeciej operacji dominowały tętniaki pozostałych odcinków aorty. Oprócz tętniaków zlokalizowanych poza aortą wstępującą, niejako nowymi wskazaniami do operacji u pacjentów z zespołem Marfana stają się niedomykalność zastawki trójdzielnej, czy przeszczepienie serca z powodu kardiomiopatii rozstrzeniowej [194].

Analiza materiału własnego potwierdziła omówione powyżej najczęstsze wskazania do operacji kardiochirurgicznych w tej grupie pacjentów. Spośród 71 pacjentów z zespołem Marfana, przed włączeniem do badania, u 16 pacjentów (22,54%) wykonano łącznie 30 operacji kardiochirurgicznych. Najczęstszą przyczyną kwalifikacji do operacji było poszerzenie aorty wstępującej (34,29% wszystkich operacji). Na drugim miejscu wśród przyczyn kwalifikacji do operacji znalazły się równorzędnie (po 11,43% wszystkich operacji): tętniak aorty piersiowo-brzuszej, tętniak aorty brzusznej, rozwarstwienie aorty typu A oraz ciężka niedomykalność zastawki dwudzielnej. Do rzadszych przyczyn podejmowania interwencji kardiochirurgicznej należały: ciężka niedomykalność zastawki aortalnej (8,57% wszystkich operacji), rozwarstwienie aorty typu B (2,86%), tętniak łuku aorty (2,86%), tętniak części piersiowej aorty zstępującej (2,86%) oraz ciężka niedomykalność zastawki trójdzielnej (2,86%).

Mimo pojawiania się nowych wskazań do operacji kardiochirurgicznych w tej grupie pacjentów wciąż najczęstszym wskazaniem do pierwszej w życiu operacji jest tętniak aorty wstępującej.

W badanej populacji stanowił 62,5% wskazań do pierwszej operacji. Kolejne przyczyny to rozwarstwienie aorty typu A (18,75%) oraz ciężka niedomykalność zastawki dwudzielnej (12,5%).

Średni wiek pacjentów w momencie pierwszej operacji wynosił 27,81 lat. Pierwszą operację w okresie dzieciństwa przeżyło 3 pacjentów. Różny jest natomiast średni wiek pacjentów w momencie wykonywania poszczególnych rodzajów operacji. W przypadku operacji z powodu poszerzenia aorty wstępującej średni wiek pacjentów wynosił 30,33 lat. W przypadku operacji tętniaków aorty piersiowo-brzuszej było to 34,25 lat, tętniaków aorty brzusznej - 33,25 lat, rozwarstwienia aorty typu A – 25,5 lat, a w przypadku ciężkiej niedomykalności zastawki dwudzielnej – 18,5 lat.

Ponadto, w wyniku przeprowadzonych badań, 7 pacjentów (9,90%) zostało zakwalifikowanych do operacji kardiochirurgicznej. Przyczyną kwalifikacji do operacji były: poszerzenie opuszki aorty (4 pacjentów), ciężka niedomykalność zastawki dwudzielnej (2 pacjentów) oraz tętniak aorty piersiowo-brzuszej (1 pacjent).

Łącznie operacji kardiochirurgicznej zostało poddanych 37 spośród 71 pacjentów (52,11%), przy czym w grupie pacjentów dorosłych były to 33 osoby (76,74% populacji dorosłych), a w grupie dzieci 4 pacjentów (14,29% populacji dzieci).

Bardzo niewiele prac ocenia jak duży odsetek pacjentów z zespołem Marfana wymaga leczenia kardiochirurgicznego. W dostępnych publikacjach badano najczęściej wyniki uzyskiwane przy stosowaniu danej metody operacji w tej grupie pacjentów.

W badaniu Lima i wsp., operację kardiochirurgiczną wykonano u 213 spośród 343 pacjentów z zespołem Marfana (62%) [168]. Jest to nieco niższy odsetek pacjentów w porównaniu do materiału własnego, ale w badaniu tym analizowano pacjentów młodszych, bo od 15 r.ż. Średni wiek pacjentów w momencie pierwszej operacji kardiochirurgicznej był natomiast niższy od tego uzyskanego w badaniu materiału własnego i wynosił $35,5 \pm 11,3$ lat.

Z kolei w publikacji Karnebecka i wsp. odnotowano znacznie wyższy odsetek dzieci, który wymagał operacji kardiochirurgicznych. Spośród 52 pacjentów poniżej 16 r.ż. aż 26,92% dzieci zostało poddanych leczeniu kardiochirurgicznemu. Przyczyny kwalifikacji do operacji były natomiast takie same jak w materiale własnym: 6 pacjentów (11,54%) przeżyło operację z powodu tętniaka opuszki aorty, 6 z powodu niedomykalności zastawki dwudzielnej (11,54%) oraz 2 z powodu rozwarstwienia aorty (3,85%) [104].

6.14. Porównanie przebiegu kardiologicznego pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami ze spontaniczną mutacją genu (*de novo*)

W literaturze dotyczącej zespołu Marfana dość często pojawia się stwierdzenie, że pacjenci ze spontaniczną mutacją genu (*de novo*) dotknięci są cięższą postacią kliniczną choroby w porównaniu do pacjentów, u których występuje rodzinna postać zespołu Marfana. Tezę tę tłumaczy się tym, iż pacjenci, u których zespół Marfana spowodowany jest mutacją wywołującą cięższy przebieg kliniczny często umierają przed okresem prokreacji, dlatego pacjentów z rodzinną postacią zespołu Marfana cechuje łagodniejszy przebieg choroby [57,166]. Wy tłumaczenie to wydaje się być jednak przynajmniej częściowo nieprawdziwe, gdyż mutacje wywołujące zespół Marfana przekazywane są ze zmienną ekspresją i jak już wcześniej wspomniano przebieg kliniczny zespołu Marfana nawet u członków tej samej rodziny (a więc wywoływany przez tę samą mutację), często jest bardzo różny. Bardziej logicznym uzasadnieniem wydaje się być to, że pacjenci z postacią rodzinną zespołu Marfana, jako świadomi przebiegu choroby, znający jej objawy, szybciej zgłaszają się lekarza w porównaniu do pacjentów ze spontaniczną mutacją, co przekłada się na lepsze wyniki leczenia.

Nie ma prac zajmujących się porównaniem obrazu klinicznego pomiędzy pacjentami z postacią rodzinną zespołu Marfana a pacjentami z mutacją *de novo*. Wzmiankę na ten temat można znaleźć w pracy Gevy i wsp. z 1987 r., w której zbadano 25 dzieci z zespołem Marfana. W badaniu tym stwierdzono, że niedomykalność zastawki dwudzielnej istotnie częściej występuje wśród pacjentów ze spontaniczną mutacją genu (75%) w porównaniu do pacjentów z postacią rodzinną zespołu (29,4%) [62].

W materiale własnym dokonano porównania tych grup pacjentów w zakresie częstości występowania i stopnia nasilenia najczęstszych nieprawidłowości występujących w układzie krążenia u pacjentów z zespołem Marfana, a także porównano liczbę pacjentów z tzw. ciężkim przebiegiem kardiologicznym (mianem tym określono pacjentów, którzy w przebiegu zespołu Marfana przebyli lub najprawdopodobniej przebędą co najmniej jedną operację kardiologiczną do 35 r.ż.).

W populacji dzieci, podobnie jak w pracy Gevy i wsp. uzyskano istotnie statystycznie większą częstość występowania niedomykalności zastawki dwudzielnej w populacji pacjentów ze spontaniczną postacią zespołu Marfana w porównaniu do pacjentów z postacią rodzinną (90% vs 38,89%, $p=0,016$). W zakresie wszystkich pozostałych analizowanych parametrów również uzyskano częstsze występowanie lub większe nasilenie nieprawidłowości w grupie pacjentów z mutacją *de novo*, jednak nie były to różnice istotne statystycznie: większa częstość występowania prolapsu płatków zastawki dwudzielnej (80% vs 66,67%), większa częstość poszerzenia opuszki aorty (100% vs 72,22%), większy stopień poszerzenia opuszki aorty ($+3,12 \pm 1,20$ *z-score* vs

+2,57±1,40 *z-score*) oraz większa liczba pacjentów o ciężkim przebiegu kardiologicznym (30% vs 11,11%).

W grupie dorosłych dla żadnego z analizowanych parametrów nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, wśród pacjentów z postacią spontaniczną zespołu Marfana stwierdzono jednak częstsze występowanie prolapsu płatków zastawki dwudzielnej (72,73% vs 38,49%) i niedomykalności tej zastawki (90,91% vs 67,74%) oraz większą liczbę pacjentów z ciężkim kardiologicznym przebiegiem zespołu Marfana (66,67% vs 51,61%). W przypadku częstości występowania poszerzenia opuszki aorty oraz stopnia jej poszerzenia wyższe wartości uzyskano w grupie pacjentów z postacią rodzinną zespołu Marfana.

Przedstawione powyżej dane nie są wystarczające do wyciągnięcia jednoznacznych wniosków na temat ciężkości przebiegu klinicznego w zakresie układu krążenia wśród pacjentów z postacią spontaniczną zespołu Marfana w porównaniu do pacjentów z postacią rodzinną. Zauważalna jednak tendencja do cięższego przebiegu choroby w tej pierwszej grupie wskazuje na konieczność dalszego prowadzenia badań w tym zakresie.

6.15. Analiza zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w populacji pacjentów z zespołem Marfana

W związku z doniesieniami o zwiększonej częstości występowania zaburzeń rytmu serca wśród pacjentów z zespołem Marfana, u wszystkich pacjentów włączonych do badania wykonano spoczynkowe badanie EKG oraz 24-godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera. Za istotne uznano częste komorowe i nadkomorowe zaburzenia rytmu, a więc pobudzenia dodatkowe występujące w liczbie powyżej 100 na dobę.

Częste komorowe zaburzenia rytmu stwierdzono u 10 pacjentów z zespołem Marfana (14,08%), natomiast częste nadkomorowe zaburzenia rytmu zarejestrowano u 5 pacjentów z tej populacji (7,04%). W porównaniu do pacjentów z grupy marfanoidalnych, komorowe zaburzenia rytmu występowały wśród pacjentów z zespołem Marfana istotnie statystycznie częściej (14,08% vs 1,45% $p=0,009$). Nadkomorowe zaburzenia rytmu również częściej występowały w grupie pacjentów z zespołem Marfana niż w grupie pacjentów marfanoidalnych, jednak nie była to różnica znamienne statystycznie (7,04% vs 4,22%, $p=0,719$) (**Tabela 27 i 28**).

Nieco wyższy odsetek komorowych zaburzeń rytmu (które zdefiniowano jako występujące powyżej 10 w ciągu godziny) stwierdzono w badaniu Yetmana i wsp. [78]. W pracy tej w grupie 70 pacjentów z zespołem Marfana komorowe zaburzenia rytmu zarejestrowano u 21% pacjentów. Co więcej, w średnio 6-letniej obserwacji, 4% pacjentów zmarło z powodu komorowych zaburzeń

rytmu. W materiale własnym 1 pacjent (1,41%) doznał nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór, ze względu na krótki czas obserwacji nie można jednak porównać uzyskanych wyników. W badaniu Yetmana i wsp. zauważono także częste występowanie wydłużonego odstępu QTc, które stwierdzono u 16% pacjentów. W badanej przez mnie populacji wydłużony odstęp QTc odnotowano jedynie u 1 pacjenta.

Jeszcze częstsze występowanie komorowych zaburzeń rytmu odnotowano w pracy Chena i wsp., w której zaburzenia te stwierdzono u 8 spośród 24 dzieci z zespołem Marfana (33,3%) [79]. W badaniu tym również zwrócono uwagę na częste występowanie wydłużonego odstępu QTc, który odnotowano u 20,83% pacjentów.

W związku z częstym występowaniem zaburzeń rytmu serca u pacjentów z zespołem Marfana, badanie elektrokardiograficzne oraz 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie EKG metodą Holtera powinny być nieodzownym elementem oceny układu krążenia w tej grupie pacjentów. Częstość wykonywania tych badań powinna być ustalana indywidualnie. U pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami rytmu serca konieczne jest ścisłe monitorowanie, poszerzenie diagnostyki i ewentualne leczenie.

VII. WNIOSKI

1. W badanej grupie pacjentów z zespołem Marfana do najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości układu krążenia należały kolejno: poszerzenie opuszki aorty (84,51% populacji), niedomykalność zastawki dwudzielnej (69,57%), prolaps płatków zastawki dwudzielnej (64,71%), niedomykalność zastawki aortalnej (37,5%) oraz poszerzenie pnia płucnego (36,62%).
2. Wszystkie wyżej wymienione nieprawidłowości układu krążenia występowały także u pacjentów marfanoidalnych, jednak stwierdzano je istotnie statystycznie rzadziej niż wśród pacjentów z zespołem Marfana.
3. Wykazano, że do poszerzenia aorty wstępującej dochodzi we wczesnym okresie dzieciństwa, o czym świadczy podobna częstość występowania poszerzenia aorty wśród dorosłych, jak i wśród dzieci z zespołem Marfana (86,05% vs 82,14%, $p=0,742$).
4. Poszerzenie opuszki aorty ulega progresji wraz z wiekiem, największego stopnia poszerzenie odnotowano u pacjentów pomiędzy 18. a 27. rokiem życia (u tzw. młodych dorosłych), nie wykazano korelacji liniowej pomiędzy poszerzeniem opuszki aorty a wiekiem pacjenta.
5. W badanej populacji pacjentów z zespołem Marfana najczęstszymi wskazaniami do operacji kardiochirurgicznej były: poszerzenie opuszki aorty (43,24% wszystkich operacji) oraz rozwarstwienie aorty (14,29%).
6. Wykazano, że pomimo spełnienia wskazań do leczenia farmakologicznego duża część pacjentów z zespołem Marfana nigdy takiego leczenia nie otrzymywała. Spośród pacjentów kwalifikujących się do farmakoterapii aż u 20% dorosłych i u 68,42% dzieci z zespołem Marfana nie była ona stosowana.
7. W analizie retrospektywnej pacjentów poddanych operacji kardiochirurgicznej uwidoczniiono, że wciąż wielu pacjentów z zespołem Marfana poddawanych jest operacji zbyt późno, a więc przy znacznym zaawansowaniu poszerzenia aorty wstępującej.

VIII. STRESZCZENIE

8.1. Wstęp

Zespół Marfana jest najczęstszą uwarunkowaną genetycznie chorobą tkanki łącznej. Jest dziedziczony autosomalnie dominująco, u większości pacjentów u podłoża zespołu Marfana leży mutacja genu fibryliny-1. Manifestacja kliniczna zespołu Marfana jest bardzo różnorodna. Najczęstsze nieprawidłowości dotyczą układu sercowo-naczyniowego, układu szkieletowego oraz narządu wzroku. Rzadziej obserwuje się zmiany w zakresie powłok skórnych, tkanki mięśniowej, tłuszczowej, układu oddechowego i nerwowego. W związku z występującymi w zespole Marfana ostrymi zespołami aortalnymi, jak pęknięcia, czy rozwarstwienia aorty, rokowanie wśród pacjentów z zespołem Marfana jest poważne.

8.2. Cel pracy

Celem pracy była ocena układu krążenia u dzieci i dorosłych z zespołem Marfana oraz porównanie nieprawidłowości występujących w układzie krążenia u pacjentów z zespołem Marfana z nieprawidłowościami występującymi u pacjentów marfanoidalnych.

8.3. Materiał i metody

Do badania włączono 144 pacjentów (77 dzieci i 67 dorosłych), którzy zostali skierowani do Poradni lub Kliniki Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu podejrzenia zespołu Marfana. Wszyscy pacjenci zostali poddani szczegółowym badaniom w tym badaniu fizykalnemu z pomiarami antropometrycznymi, badaniu okulistycznym, ortopedycznym, konsultacji genetycznej, badaniu EKG, 24-godzinnemu monitorowaniu EKG metodą Holtera oraz badaniu echokardiograficznemu. Po wykonaniu wyżej opisanych badań diagnostycznych, przeprowadzono analizę pacjentów pod kątem rozpoznania zespołu Marfana. W tej ocenie oparto się przede wszystkim na międzynarodowych zmodyfikowanych kryteriach rozpoznania Ghent. Pacjentów podzielono na dwie grupy: pacjentów z zespołem Marfana oraz pacjentów marfanoidalnych (niespełniających kryteriów zespołu Marfana).

8.4. Wyniki

Spośród 144 pacjentów włączonych do badania zespół Marfana rozpoznano u 71 (28 dzieci i 43 dorosłych). W tej grupie poszerzenie opuszki aorty występowało u 60 pacjentów (84,51%), rozwarstwienie aorty przebyło 6 osób (8,45%), niedomykalność zastawki aortalnej stwierdzono u 21 pacjentów (37,5%), prolaps płatków zastawki dwudzielnej u 44 (64,71%), niedomykalność zastawki dwudzielnej u 48 (69,57%), a poszerzenie pnia płucnego u 26 (36,62%). Stwierdzono, że poszerzenie opuszki aorty występuje z podobną częstością zarówno w grupie dorosłych, jak

i w grupie dzieci z zespołem Marfana (86,05% vs 82,14%, $p=0,742$). Oceniając stopień poszerzenia opuszki wyrażony liczbą *z-score* wykazano, że poszerzenie opuszki ulega progresji wraz z wiekiem pacjenta, ale nie ma korelacji liniowej pomiędzy poszerzeniem opuszki aorty a wiekiem pacjenta. Stopień poszerzenia opuszki aorty nie zależy także od płci pacjenta. Przed włączeniem do badania 16 pacjentów (22,54%) przebyło co najmniej jedną operację kardiochirurgiczną, najczęstszymi wskazaniami do operacji kardiochirurgicznej były: poszerzenie opuszki aorty (43,24% wszystkich operacji) oraz rozwarstwienie aorty (14,29%), a średni wiek w momencie pierwszej w życiu operacji wynosił 27,81 lat. W analizie retrospektywnej wykazano, że wielu pacjentów było zakwalifikowanych do operacji zbyt późno. Ponadto w wyniku przeprowadzonych badań aż 7 pacjentów (9,9%) zakwalifikowano do pilnej operacji kardiochirurgicznej. Kryterium kwalifikacji do włączenia leczenia farmakologicznego spełniało 54 pacjentów, jednak aż 37,04% z nich nie miało otrzymywać takiego leczenia.

8.5. Wnioski

Do najczęstszych nieprawidłowości układu krążenia u pacjentów z zespołem Marfana należą kolejno: poszerzenie opuszki aorty, niedomykalność zastawki dwudzielnej, prolaps płatków zastawki dwudzielnej, niedomykalność zastawki aortalnej oraz poszerzenie pnia płucnego. Wszystkie wyżej wymienione nieprawidłowości układu krążenia istotnie statystycznie częściej występują wśród pacjentów z zespołem Marfana w porównaniu do pacjentów marfanoidalnych. Najpoważniejszymi nieprawidłowościami układu krążenia wśród pacjentów z zespołem Marfana są poszerzenie opuszki aorty i rozwarstwienie aorty i to one stanowią najczęstsze wskazanie do operacji kardiochirurgicznych w tej grupie pacjentów. Do poszerzenia aorty wstępującej dochodzi we wczesnym okresie dzieciństwa. Mimo coraz większej świadomości na temat zespołu Marfana wciąż wielu pacjentów zgłasza się do kardiologa zbyt późno. Ponadto pomimo spełnienia wskazań do leczenia farmakologicznego, duża część pacjentów z zespołem Marfana nigdy nie otrzymywała takiego leczenia.

IX. SUMMARY

9.1. Background

Marfan syndrome is a connective tissue disorder with autosomal dominant inheritance caused mostly by mutations in fibrillin-1 gene. It is characterized by a broad range of clinical manifestations involving mainly the cardiovascular, skeletal and ocular system, but also integumental, muscle tissue, adipose tissue, pulmonary and central nervous system. Cardiovascular involvement with form of aortic aneurysm or aortic dissection is the most serious life-threatening aspect of the syndrome.

9.2. Aim of the study

The aim of the study was to evaluate the cardiovascular system in children and adults with Marfan syndrome and to compare the cardiovascular abnormalities of Marfan patients with abnormalities in Marfan-like patients.

9.3. Methods

The study population included 144 patients (77 children and 67 adults), who were referred to Outpatient Clinic or Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Diseases Medical University of Gdansk with suspicion of Marfan syndrome. All patients underwent complete clinical evaluation including physical examination with anthropometrics measurements, ophthalmological and orthopedic examination, genetic consultation, ECG, ECG Holter monitoring and echocardiography. Modified Ghent criteria were used to qualify patients into two groups: Marfan syndrome and „Marfan-like” patients.

9.4. Results

Out of the 144 screened patients Marfan syndrome was recognized in 71 (28 children and 43 adults). Among these patients aortic root dilation was found in 60 (84,51%), aortic dissection occurred in 6 (8,45%), aortic regurgitation in 21 (37,5%), mitral valve prolapse in 44 (64,71%), mitral regurgitation in 48 (69,57%) and pulmonary artery dilation in 26 (36,62%). It was found that the dilation of aortic root was similarly frequent in both adults and children with Marfan syndrome (86,05% vs 82,14%, $p=0,742$). Dilation of the aortic root in *z-score* scale progresses with the patient's age, but there is no linear correlation between the dilation of the aortic root and the age of the patient. Furthermore, the degree of aortic root dilation does not depend on the patient's sex. Before inclusion to the study 16 (22,54%) patients had undergone at least one cardiac surgery. The most common indication for cardiac surgery was: aortic root dilation (43,24% of all surgeries) or aortic dissection (14,29%). The mean age at the time of first cardiac surgery was 27,81 years. In retrospective analysis it was found that a large proportion of patients was qualified to cardiac

surgery too late. What is more 7 (9,9%) patients were qualified for cardiac surgery during the study. Despite the indications for pharmacological treatment, 20 out of 54 patients (37,04%) have never received such treatment.

9.5. Conclusions

The most common cardiovascular abnormalities in patients with Marfan syndrome include the following: aortic root dilation, mitral valve regurgitation, mitral valve prolaps, aortic valve regurgitation and pulmonary artery dilation. All of the aforementioned cardiovascular abnormalities are statistically significantly more common in patients with Marfan syndrome than in Marfanoid-like patients. The most serious cardiovascular abnormalities among Marfan patients are dilation of the aortic root and aortic dissection and they are the most common indication for cardiac surgery in this patients. Aortic root dilation occurs in early childhood. Despite increasing awareness of Marfan syndrome, still many patients are referred to cardiologist too late. In addition, despite the indications for pharmacological treatment, a large proportion of patients with Marfan syndrome have never received such treatment.

X. PIŚMIENNICTWO

1. Williams E.: Rare cases, with practical remarks. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1875, 2, 291-301.
2. Marfan AB.: Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1896, 13, 220-221.
3. Archard C.: Arachnodactylie. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1902, 19, 834-843.
4. Baer RW., Taussig HB., Oppenheimer EH.: Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Hopkins Hosp.* 1943, 72, 309-331.
5. Etter LE., Glover LP.: Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta. *JAMA.* 1943, 123, 88-89.
6. Weve HJM.: Ueber arachnodaktylie (Dystrophia mesodermalis congenital, Typus Marfan). *Archiv fur Augenheilkunde.* 1931, 104, 1-46.
7. Groth KA., Hove H., Kyhl K., Folkestad L., Gaustadnes M., Vejstrup N., Stochholm K., Ostergaard JR., Andersen NH., Gravholt CH.: Prevalence, incidence, and age et diagnosis in Marfan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015, 2, 10, 153.
8. Chiu HH., Wu MH., Chen HC., Kao FY., Huang SK.: Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc.* 2014, 89, 34-42.
9. Fuchs J.: Marfan syndrome and other systemic disorders with congenital ectopia lentis. A Danish national survey. *Acta Paediatr.* 1997, 86, 947-952.
10. Gray JR., Bridges AB., Faed MJ., Pringle T., Baines P., Dean J., Boxer M.: Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J Med Genet.* 1994, 31, 51-54.
11. Sun QB., Zhang KZ., Cheng TO., Li SL., Lu BX., Zhang ZB., Wang W.: Marfan syndrome in China: a collective review of 564 cases among 98 families. *Am Heart J.* 1990, 120, 934-948.
12. Judge DP., Dietz HC.: Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005, 366, 1965-1976.
13. Kinoshita N., Mimura J., Obayashi C., Katsukawa F., Onishi S., Yamazaki H.: Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J.* 2000, 139, 723-728.
14. Iskandar A., Thompson PD.: A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. *Circulation.* 2013, 127, 791-798.

15. Ramachandra CJ., Mehta A., Guo KW., Wong P., Tan JL., Shim W.: Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2015, 187, 585-591.
16. Dietz HC., Loeys B., Carta L., Ramirez F.: Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005, 15, 139, 4-9.
17. Collod-Beroud G., Le Bourdelles S., Ades L., Ala-Kokko L., Booms P., Boxer M., Child A., Comeglio P., De Paepe A., Hyland JC., Holman K., Kaitila I., Loeys B., Matyas G., Nuytinck L., Peltonen L., Rantamaki T., Robinson P., Steinmann B., Junien C., Beroud C., Boileau C.: Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat.* 2003, 22, 3, 199-208.
18. The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology.: ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2010, 31, 2915-2957.
19. Dean JC.: Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007, 15, 724-733.
20. Loeys B., Nuytinck L., Delvaux I., De Bie S., De Paepe A.: Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med.* 2001, 12, 161, 2447-2454.
21. Attanasio M., Lapini I., Evangelisti L., Lucarini L., Giusti B., Porciani M., Fattori R., Anchini C., Abbate R., Gensini G., Pepe G.: FBN1 mutation screening of patients with Marfan syndrome and related disorders: detection of 46 novel FBN1 mutations. *Clin Genet.* 2008, 74, 1, 39-46.
22. Tinkle BT., Saal HM., Saul RA., Braddock SR., Chen E., Freedenberg DL. and The Committee on Genetics: Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics.* 2013, 132, 1059-1072.
23. Erkula G., Jones KB., Sponseller PD., Dietz HC., Pyeritz RE.: Growth and maturation in Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 2002, 109, 100-115.
24. Haine E., Salles JP., Khau Van Kien P., Conte-Auriol F., Gennero I., Plancke A., Julia S., Dulac Y., Tauber M., Edouard T.: Muscle and bone impairment in children with Marfan syndrome: Correlation with age and FBN1 genotype. *J Bone Miner Res.* 2015, 30, 1369-1376.
25. Percheron G., Fayet G., Ningler T., Le Parc JM., Denot-Ledunois S., Leroy M., Raffestin B., Jondeau G.: Muscle strength and body composition in adult women with Marfan syndrome. *Rheumatology.* 2007, 46, 957-962.

26. Behan WMH., Longman C., Petty RKH., Comeglio P., Child AH., Boxer M., Foskett P., Harriman DGF.: Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003, 74, 633-639.
27. Voermans NC., Timmermans J., van Alfen N., Pillen S., op den Akker J., Lammens M., Zwarts MJ., van Rooij IALM., Hamel BC., van Engelen BG.: Neuromuscular features in Marfan syndrome. *Clin Genet*. 2009, 76, 25-37.
28. Cohn RD., van Erp C., Habashi JP., Soleimani AA., Klein EC., Lisi MT., Gamradt M., ap Rhys CM., Holm TM., Loeys BL., Ramirez F., Judqe DP., Ward CW., Dietz HC.: Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med*. 2007, 13, 204-210.
29. Burks TN., Andres-Mateos E., Marx R., Mejias R., van Erp C., Simmers JL., Walston JD., Ward CW., Cohn RD.: Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med*. 2011, 11, 3, 82.
30. Moura B., Tubach F., Sulpice M., Boileau C., Jondeau G., Multi C., Chevallier B., Ounnoughene Y., Le Parc JM.: Bone mineral density in Marfan syndrome. A large case-control study. *Joint Bone Spine*. 2006, 73, 733-735.
31. Carter N., Duncan E., Wordsworth P.: Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology*. 2000, 39, 307-309.
32. Giampietro PF., Peterson M., Schneider R., Davis JG., Raggio C., Myers E., Burke SW., Boachie –Adjei O., Mueller CM.: Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *Osteoporos Int*. 2003, 14, 559-563.
33. Trifiro G., Marelli S., Viecca M., Mora S., Pini A.: Areal bone mineral density in children and adolescents with Marfan syndrome: Evidence of an evolving problem. *Bone*. 2015, 73, 176-180.
34. 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.: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010, 47, 476-485.
35. Reeves SL., Varakamin C., Henry CJ.: The relationship between arm-span measurement and height with special reference to gender and ethnicity. *Eur J Clin Nutr*. 1996, 50, 398-400.
36. Walker BA., Murdoch JL.: The wrist sign. A useful physical finding in the Marfan syndrome. *Arch Intern Med*. 1970, 126, 276-277.

37. Steinberg I.: A simple screening test for the Marfan syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1996, 97, 118-124.
38. Scherer LR., Arn PH., Dressel DA., Pyeritz RM., Haller JA.: Surgical management of children and young adults with Marfan syndrome and pectus excavatum. *J Pediatr Surg.* 1988, 23, 12, 1169-1172.
39. Lawson ML., Mellins RB., Paulson JF., Shamberger RC., Oldham K., Azizkhan RG., Hebra AV., Nuss D., Goretsky MJ., Sharp RJ., Holcomb GW., Shim WK., Megison SM., Moss RL., Fecteau AH., Colombani PM., Moskowitz AB., Hill J., Kelly RE.: Increasing severity of pectus excavatum is associated with reduced pulmonary function. *J Pediatr.* 2011, 159, 256-261.
40. Lesbo M., Tang M., Nielsen HH., Frokier J., Lundorf E., Pilegaard HK., Hjortdal VE.: Compromised cardiac function in exercising teenagers with pectus excavatum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011, 13, 4, 377-380.
41. Kelly RE., Goretsky MJ., Obermeyer R., Kuhn MA., Redlinger R., Haney TS., Moskowitz A., Nuss D.: Twenty-one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the Nuss procedure in 1215 patients. *Ann Surg.* 2010, 252, 1072-1081.
42. Di Silvestre M., Greggi T., Giacomini S., Cioni A., Bakaloudis G., Lolli F., Parisini P.: Surgical treatment for scoliosis in Marfan syndrome. *Spine.* 2005, 30, 597-604.
43. Glard Y., Launay F., Edgard-Rosa G., Collignon P., Jouve JL., Bollini G.: Scoliotic curve patterns in patients with Marfan syndrome. *J Child Orthop* 2008, 2, 211-216.
44. Taneja DK., Manning CW.: Scoliosis in Marfan syndrome and arachnodactyly. W: Zorab PA. (red.): *Scoliosis.* Londyn: Academic Press, 1977, 261-281.
45. Lundby R., Kirkhus E., Rand-Hendriksen S., Hald J., Pripp AH., Smith HJ.: CT of the hips in the investigation of protrusio acetabuli in Marfan syndrome. A case control study. *Eur Radiol.* 2011, 21, 1485-1491.
46. Chun KJ., Yang JH., Jang SY., Lee SH., Gawq HB., Chung TY., Huh J., Ki CS., Sung K., Choi SH., Kim SM., Choe YH., Kim DK.: Analysis of protrusio acetabuli using a CT-based diagnostic method in Korean patients with Marfan syndrome: Prevalence and association with other manifestations. *J Korean Med Sci.* 2015, 30, 9, 1260-1265.
47. Ting BL., Mathur D., Loeys BL., Dietz III HC., Sponseller PD.: The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *J Child Orthop.* 2010, 4, 545-551.

48. Nemet AY., Assia EI., Apple DJ., Barequet IS.: Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2006, 51, 6, 561-575.
49. Maumenee IH.: The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981, 79, 684-733.
50. Schlatmann TJ., Becker AE.: Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* 1977, 39, 1, 13-20.
51. Trotter SE., Olsen EG.: Marfan's disease and Erdheim's cystic medionecrosis. A study of their pathology. *Eur Heart J.* 1991, 12, 1, 83-87.
52. Collins MJ., Dev V., Strauss BH., Fedak PW., Butany J.: Variation in the histopathological features of patients with ascending aortic aneurysms: a study of 111 surgically excised cases. *J Clin Pathol.* 2008, 61, 4, 519-523.
53. Vríz O., Driussi C., Bettio M., Ferrara F., D'Andrea A., Bossone E.: Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 2013, 112, 8, 1224-1229.
54. Adams JN., Trent RJ.: Aortic complications of Marfan's syndrome. *Lancet.* 1998, 352, 9142, 1722-1723.
55. Hartog AW., Franken R., Zwinderman AH., Groenink M., Mulder BJ.: Current and future pharmacological treatment strategies with regard to aortic disease in Marfan syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2012, 13, 5, 647-662.
56. Kemma MS., Murphy DJ., Silverman NH.: Screening for aortic root dilation in Marfan syndrome using the ratio of the aortic root to descending aortic diameters in children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009, 22, 10, 1109-1113.
57. Faivre L., Masurel-Paulet A., Collod-Beroud G., Callewaert BL., Child AH., Stheneur C., Binquet C., Gautier E., Chevallier B., Huet F., Loeys BL., Arbustini E., Mayer K., Arslan-Kirchner M., Kiotsekoglou A., Comeglio P., Grasso M., Halliday DJ., Beroud C., Bonithon-Kopp C., Claustres M., Robinson PN., Ades L., De Backer J., Coucke P., Francke U., De Paepe A., Boileau C., Jondeau G.: Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics.* 2009, 123, 1, 391-398.
58. Ekhomu O., Naheed ZJ.: Aortic involvement in pediatric Marfan syndrome: a review. *Pediatr Cardiol.* 2015, 36, 5, 887-895.

59. Engelfriet PM., Boersma E., Tijssen JG., Bouma BJ., Mulder BJ. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart*. 2006, 92, 9, 1238-1243.
60. Jondeau G., Detaint D., Tubach F., Arnoult F., Milleron O., Raoux F., Delorme G., Mimoun L., Krapf L., Hamroun D., Beroud C., Roy C., Vahanian A., Boileau C.: Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. *Circulation*. 2012, 125, 2, 226-232.
61. Van Karnebeek CDM., Naeff M., Mulder B., Hennekam R., Offringa M.: Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child*. 2001, 84, 2, 129-137.
62. Geva T., Hegesh J., Frand M.: The clinical course and echocardiographic features of Marfan's syndrome in childhood. *Am J Dis Child*. 1987, 141, 11, 1179-1182.
63. Roman MJ., Rosen SE., Kramer-Fox R., Devereux RB.: Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *I Am Coll Cardiol*. 1993, 22, 5, 1470-1476.
64. Ozdemir O., Olgunturk R., Kula S., Tunaoglu FS.: Echocardiographic findings in children with Marfan syndrome. *J Afr*. 2011, 22, 245-248.
65. Yetman AT., Roosevelt GE., Veit N., Everitt MD.: Distal aortic and peripheral arterial aneurysms in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 58, 24, 2544-2545.
66. Gaertner S., Alembik Y., Cordeanu EM., Dollfus H., Lejay A., Chakfe N., Stephan D.: Should we systematically screen for peripheral arterial aneurysms in all patients with Marfan syndrome? *Int J Cardiol*. 2014, 172, 1, 94-95.
67. Rybczynski M., Mir TS., Sheikhzadeh S., Bernhardt AM., Schad C., Treede H., Veldhoen S., Groene EF., Kuhne K., Koschyk D., Robinson PN., Berger J., Reichenspurner H., Meinertz T., von Kodolitsch Y.: Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2010, 106, 7, 1048-1053.
68. Brown OR., DeMots H., Kloster FE., Roberts A., Menashe VD., Beals RK.: Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study. *Circulation*. 1975, 52, 4, 651-657.
69. Sisk HE., Zahka KG., Pyeritz RE.: The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *Am J Cardiol*. 1983, 52, 3, 353-358.
70. Finkbohner R., Johnston D., Crawford ES., Coselli J., Milewicz DM.: Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation*. 1995, 1, 91, 728-733.

71. Nollen GJ., van Schijndel KE., Timmermans J., Barentsz JO., van der Wall EE., Stoker J., Mulder BJM.: Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion. *Heart*. 2002, 87, 5, 470-471.
72. Sheikhzadeh S., De Backer J., Gorgan NR., Rybczynski M., Schuler H., Bernhardt AM., Koschyk D., Bannas P., Keyser B., Mortensen K., Radke RM., Mir TS., Kolbel T., Robinson PN., Schmidtke J., Berger J., Blankenberg S., von Kodolitsch Y.: The main pulmonary artery in adults: a controlled multicenter study with assessment of echocardiographic reference values, and the frequency of dilatation and aneurysm in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014, 10, 9, 203.
73. Meijboom LJ., Timmermans J., van Tintelen JP., Nollen GJ., De Backer J., van den Berg MP., Boers GH., Mulder BJ.: Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation. *Am J Cardiol*. 2005, 95, 6, 795-797.
74. Abd El Rahman M., Haase D., Rentzch A., Olchvary J., Schafers HJ., Henn W., Waagenpfeil S., Abdul-Khaliq H.: Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. *PLoS One*. 2015, 10, 4.
75. Kiotsekoglou A., Bajpai A., Bijmens BH., Kapetanakis V., Athanassopoulos G., Moggridge JC., Mullen MJ., Nassiri DK., Camm J., Sutherland GR., Child AH.: Early impairment of left ventricular long-axis systolic function demonstrated by reduced atrioventricular plane displacement in patients with Marfan syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2008, 9, 5, 605-613.
76. Kiotsekoglou A., Moggridge JC., Bijmens BH., Kapetanakis V., Alpendurada F., Mullen MJ., Saha S., Nassiri DK., Camm J., Sutherland GR., Child AH.: Biventricular and atrial diastolic function assessment using conventional echocardiography and tissue-Doppler imaging in adults with Marfan syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2009, 10, 947-955.
77. de Witte P., Aalberts JJ., Radonic T., Timmermans J., Scholte AJ., Zwinderman AH., Mulder BJ., Groenink M., van den Berg MP.: Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart*. 2011, 97, 24, 2063-2068.
78. Yetman AT., Bornemeier RA., McCrindle BW.: Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol*. 2003, 41, 2, 329-332.
79. Chen S., Fagan LF., Nouri S., Donahoe JL.: Ventricular dysrhythmias in children with Marfan's syndrome. *Am J Dis Child*. 1985, 139, 3, 273-276.

80. Aydin A., Adsay BA., Sheikhzadeh S., Keyser B., Rybczynski M., Sondermann C., Detter C., Steven D., Robinson PN., Berger J., Schmidtke J., Blankenberg S., Willems S., von Kodolitsch Y., Hoffmann BA.: Observational cohort study of ventricular arrhythmia in adults with Marfan syndrome caused by FBN1. *PLoS One*. 2013, 8, 12.
81. Savolainen A., Kuari M., Toivonen L., Kaitila I., Viitasalo M.: Abnormal ambulatory electrocardiographic findings in patients with the Marfan syndrome. *J Intern Med*. 1997, 241, 3, 221-226.
82. Corsico AG., Grosso A., Tripon B., Albicini F., Gini E., Mazzetta A., Di Vincenzo EM., Agnesi ME., Tsana Tegomo E., Ronzoni V., Arbustini E., Cerveri I.: Pulmonary involvement in patients with Marfan syndrome. *Panminerva Med*. 2014, 56, 2, 177-182.
83. Streeten EA., Murphy EA., Pyeritz RE.: Pulmonary function in the Marfan syndrome. *Chest*. 1987, 91, 408-412.
84. Giske L., Stanghelle JK., Rand-Hendrikssen S., Strom V., Wilhelmsen JE., Roe C.: Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med* 2003, 35, 221-228.
85. Wood JR., Bellamy D., Child AH., Citron KM.: Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax*. 1984, 39, 10, 780-784.
86. Hall JR., Pyeritz RE., Dudgeon DL., Haller JA.: Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg* 1984, 37, 500-504.
87. Li M., Quanying H., Yinna W., Birong D., Jinhan H.: High prevalence of obstructive sleep apnea in Marfan's syndrome. *Chin Med J*. 2014, 127, 17, 3150-3155.
88. Kohler M., Pitcher A., Blair E., Risby P., Senn O., Forfar C., Wordsworth P., Stradling JR.: *Respiration*. 2013, 86, 1, 39-44.
89. Cohen PR., Schneiderman P.: Clinical manifestations of the Marfan syndrome. *Int J Dermatol*. 1989, 28, 5, 291-299.
90. Ledoux M., Beauchet A., Fermanian C., Boileau C., Jondeau G., Saiag P.: A case-control study of cutaneous signs in adult patients with Marfan disease: diagnostic value of striae. *J Am Acad Dermatol*. 2011, 64, 2, 290-295.
91. Olsson C., Eriksson P., Franco-Cereceda A.: Association between thoracic aortic disease and inguinal hernia. *J Am Heart Assoc*. 2014, 21, 3, 4.

92. Wityk RJ., Zanferrari C., Oppenheimer S.: Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke*. 2002, 33, 680-684.
93. Schievink WI., Michels W., Piegras DG.: Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke*. 1994, 25, 4, 889-903.
94. van der Berg JS., Limburg M., Hennekam RC.: Is Marfan syndrome associated with symptomatic intracranial aneurysms? *Stroke*. 1996, 27, 1, 10-12.
95. Conway JE., Hutchins GM., Tamargo RJ.: Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke*. 1999, 30, 8, 1632-1636.
96. Kim ST., Brinjikji W., Kallmes DF.: Prevalence of intracranial aneurysms in patients with connective tissue diseases: a retrospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016, 37, 8, 1422-1426.
97. Kim ST., Brinjikji W., Lanzino G., Kallmes DF.: Neurovascular manifestations of connective-tissue diseases: A review. *Interv Neuroradiol*. 2016, 22, 6, 624-637.
98. Lundby R., Rand-Hendriksen S., Hald JK., Lilleas FG., Pripp AH., Skaar S., Paus B., Geiran O., Smith HJ.: Dural ectasia in Marfan syndrome: a case control study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009, 30, 8, 1534-1540.
99. Weigang E., Ghanem N., Chang XC., Richter H., Frydrychowicz A., Szabo G., Dudeck O., Knirsch W., von Samson P., Langer M., Beyersdorf F.: Evaluation of three different measurement methods for dural ectasia in Marfan syndrome. *Clinical Radiology*. 2006, 61, 971-978.
100. Lacassie HJ., Millar S., Leithe LG., Muir HA., Montana R., Poblete A., Habib AS.: Dural ectasia: a likely cause of inadequate spinal anaesthesia in two parturients with Marfan's syndrome. *Br J Anaesth*. 2005, 94, 4, 500-504.
101. Knudsen S., Russel MB.: Increased risk of migraine in Marfan's syndrome? *Acta Neurol Scand*. 2006, 114, 4, 281-286.
102. Rand-Hendriksen S., Johansen H., Semb SO., Geiran O., Stanghelle JK., Finest A.: Health-related quality of life in Marfan syndrome: a cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genet Med*. 2010, 12, 8, 517-524.
103. Velvin G., Bathen T., Rand-Hendriksen S., Geirdal A.: Systematic review of the psychosocial aspects of living with Marfan syndrome. *Clin Genet*. 2015, 87, 2, 109-116.
104. Fusar-Poli P., Klersy C., Stramesi F., Callegari A., Arbustini E., Poli P.: Determinants of quality of life in Marfan syndrome. *Psychosomatics*. 2008, 49, 3, 243-248.

105. Hofman KJ., Bernhardt BA., Pyeritz RE.: Marfan syndrome: neuropsychological aspects. *Am J Med Genet.* 1988, 21, 2, 331-338.
106. Lanoo E., De Paepe A., Leroy B., Thiery E.: Neuropsychological aspects of Marfan syndrome. *Clin Genet.* 1996, 49, 2, 65-69.
107. Gritti A., Pisano S., Catone G., Iuliano R., Salvati T., Gritti P.: Psychiatric and neuropsychological issues in Marfan syndrome: a critical review of the literature. *Int J Psychiatry Med.* 2015, 50, 4, 347-360.
108. Sirota P., Frydman M., Sirota L.: Schizophrenia and Marfan syndrome. *Br J Psychiatry.* 1990, 157, 433-436.
109. Gu X., He Y., Li Z., Han J., Chen J., Nixon JV.: Echocardiographic versus histologic findings in Marfan syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2015, 42, 30-34.
110. Rybczynski M., Bernhardt AM., Rehder U., Fuisting B., Meiss L., Voss U., Habermann C., Detter C., Robinson PN., Arslan-Kirchner M., Schmidtke J., Mir TS., Berger J., Meinertz T., von Kodolitsch Y.: The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008, 146A, 3157-3166.
111. MacCarrick G., Black JH. III, Bowdin S., El-Hamamsy I., Frischmeyer-Guerrero AL., Sponseller PD., Loeys B., Dietz HC. III: Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014, 16, 8, 576-587.
112. Teixido-Tura G., Franken R., Galuppo V., Gutierrez Garcia-Moreno L., Borregan M., Mulder BJ., Garcia-Dorado D., Evangelista A.: Heterogeneity of aortic disease severity in patients with Loeys-Dietz syndrome. *Heart.* 2016, 102, 626-632.
113. Milanowska B., Michalak E., Janaszek-Sitkowska H., Franaszczyk M., Płoski R., Bilińska ZT. Rodzinne tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej. *Kardiologia Pol.* 2011, 69, 12, 1291-1297.
114. Franceschini P., Guala A., Licata D., Di Cara G., Franceschini D.: Arterial tortuosity syndrome. *Am J Med. Genet.* 2000, 91, 141-143.
115. Byers PH., Belmont J., Black J., De Backer J., Frank M., Jeunemaitre X., Johnson D., Pepin M., Robert L., Sanders L., Wheeldon N.: Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med. Genet C Semin Med. Genet.* 2017, 175, 40-47.
116. Carter J., Fenves AZ.: Understanding vascular-type Ehlers-Danlos syndrome and avoiding vascular complications. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017, 30, 52-53.

117. Ades LC., Holman KJ., Brett MS., Edwards MJ., Bennetts B.: Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene. *AM J Med Genet A*. 2004, 126A, 284-289.
118. Desir J, Snzajer Y., Depasse F., Roulez F., Schrooyen M., Meire F., Abramowicz M.: LTBP2 mutations in autosomal recessive syndrome with megalocornia, spherophakia and secondary glaucoma. *Eur J Hum Genet*. 2010, 18, 761-767.
119. Ahram D., Sato TS., Kohilan A., Tayeh M., Chen S., Leal S., Al-Salem M., El-Shanti H.: A homozygous mutation in ADAMTSL4 cause autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *Am J Hum Genet*. 2009, 84, 274-278.
120. Sadiq MA., Vanderveen D.: Genetics of ectopia lentis. *Semin Ophthalmol*. 2013, 28, 313-320.
121. Roldan OJ., Martinez AF., Guardiola PD., Sancho ME., Gomez JD., Candela GC.: Clinical management of homocystinuria: case report and review of the literature. *Nutr Hosp*. 2012, 27, 6, 2133-2138.
122. Faivre L., Dollfus H., Lyonnet S., Alembik Y., Megarbane A., Samples J., Gorlin RJ., Alswaid A., Feingold J., Le Merrer M., Munnich A., Cormier-Daire V.: Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill-Marchesani syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003, 123A, 204-207.
123. Dagoneau N., Benoist-Lassel C., Huber C., Faivre L., Megarbane A., Alswaid A., Dollfus H., Alembik Y., Munnich A., Legeai-Mallet L., Cormier-Daire V.: ADAMTSL10 mutations in autosomal recessive Weill-Marchesani syndrome. *AM J Hum Genet*. 2004, 75, 801-806.
124. Faivre L., Gorlin RJ., Wirtz MK., Godfrey M., Dagoneau N., Samples JR., Le Merrer M., Collod-Beroud G., Boileau C., Munnich A., Cormier-Daire V.: In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet*. 2003, 40, 34-36.
125. Vilaplana F., Muinos SJ., Nadal J., Elizalde J., Mojal S.: Stickler syndrome. Epidemiology of retinal detachment. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2015, 90, 6, 264-268.
126. Acke FR., Dhooge IJ., Malfait F., De Leenheer EM.: Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2012, 30, 7, 84.
127. Tuncbilek E., Alanay Y.: Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2006, 1, 20.
128. Sood S., Eldadah ZA., Krause WL., McIntosh I., Dietz HC.: Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome. *Nat Genet*. 1996, 12, 209-211.

129. The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology.: ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2010, 31, 2915-2957.
130. Hiratzka LF., Bakris GL., Beckaman JA., Bersin RM., Carr VF., Casey DE., Eagle KA., Hermann LK., Isselbacher EM., Kazerooni EA., Kouchoukos NT., Lytle BW., Milewicz DM., Reich DL., Sen S., Shinn JA., Svensson LG., Williams DM.: 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation.* 2010, 121, 266-369.
131. Nollen GJ., Groenink M., Tijssen JG., Van Der Wall EE., Mulder BJ.: Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J.* 2004, 25, 13, 1146-1152.
132. Shores J., Berger KR., Murphy EA., Pyeritz RE.: Progression of aortic dilatation and the benefit of long term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994, 330, 19, 1335-1341.
133. Salim MA., Alpert BS., Ward JC.: Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1994, 74, 629-633.
134. Ladouceur M., Fermanian C., Lupoglazoff JM., Edouard T., Dulac Y., Acar P., Magnier S., Jondeau G.: Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2007, 99, 3, 406-409.
135. Salim MA., Alpert BS., Ward JC., Pyeritz RE.: Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1994, 74, 6, 629-633.
136. Groenink M., de Roos A., Mulder BJ., Spaan JA, van der Wall EE.: Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1998, 82, 2, 203-208.
137. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology.: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. *Eur Heart J.* 2014, 35, 2873-2926.
138. Habashi JP., Judge DP., Holm TM., Cohn RD., Loeys BL., Cooper TK., Myers L., Klein EC., Liu G., Calci C., Podowski M., Neptune ER., Halushka MK., Bedja D., Gabrielson K., Rifkin DB., Carta L., Ramirez F., Huso DL., Dietz HC.: Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006, 312, 5770, 117-121.

139. Lacro RV., Dietz HC., Sleeper SD., Yetman AT., Bradley TJ., Colan SD., Pearson GD., Tierney ST., Levine JC., Atz AM., Benson DW., Braverman AC., Chen S., De Backer J., Gelb BD., Grossfeld PD., Klein GL., Lai WW., Liou A., Loeys BL., Markham LW., Olson AK., Paridon SM., Pemberton VL., Pierpont ME., Pyeritz RE., Radojewski E., Roman MJ., Sharkey AM., Stylianos MP., Wechsler SB., Young LT., Mahony L.: Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 2014, 371, 2061-2071.
140. Groenink M., den Hartog AW., Franken R., Radonic T., de Waard V., Timmermans J., Scholte AJ., van den Berg MP., Spijkerboer AM., Marquering HA., Zwinderman AH., Mulder BJ.: Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013, 34, 45, 3491-3500.
141. Chiu HH., Wu MH., Wang JK., Lu CW., Chiu SN., Chen CA., Lin MT., Hu FC.: Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc.* 2013, 88, 3, 271-276.
142. Ziganshin BA., Mukherjee SK., Elefteriades JA.: Atenolol versus losartan in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2015, 372, 977-981.
143. Gersony DR., McClaughlin MA., Jin Z., Gersony WM.: The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007, 114, 3, 303-308.
144. Gao L., Mao Q., Wen D., Zhang L., Zhou X., Hui R.: The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2011, 100, 9, 101-105.
145. Hiratzka LF., Bakris GL., Beckman JA., Bersin RM., Carr VF., Casey DE., Eagle KA., Hermann LK., Isselbacher EM., Kazerooni EA., Kouchoukos NT., Lytle BW., Milewicz DM., Reich DL., Sen S., Shinn JA., Svensson LG., Williams DM.: ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. *J Am Coll Cardiol.* 2010, 55, 14, 1509-1544.
146. Gott VL., Cameron DE., Alejo DE., Greene PS., Shake JG., Caparrelli DJ., Dietz HC.: Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg.* 2002, 73, 438-443.

147. Widenka K., Staćel T., Kolowca M., Szymanik I., Mazur W., Bąk J., Kurowicki A., Stożyński N., Żurek S., Oliwa M.: Elective surgery for aneurysm of the ascending aorta and arch – early results. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2008, 5, 257-261.
148. Bentall H., De Bono A.: A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968, 23, 338-339.
149. Maron BJ., Zipes DP and The Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.: 36th Bethesda Conference: Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2005, 45, 1318-1321.
150. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology.: ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. 2010, 32, 3147-3197.
151. Murdoch JL., Walker BA., Halpern BL., Kuzma JW., McKusick VA.: Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 1972, 286, 15, 804-808.
152. Silverman DI., Burton KJ., Gray J., Bosner MS., Kouchoukos NT., Roman MJ., Boxer M., Devereux RB., Tsipouras P.: Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995, 75, 2, 157-160.
153. Grupa Robocza powołana przez Zarząd Sekcji Elektrokardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego: Zalecenia dotyczące stosowania rozpoznań elektrokardiograficznych. *Kardiologia Pol*. 2010, 68, supl. IV.
154. Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation*. 2003, 108, 1871-1909.
155. Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Eur Heart J*. 2006, 27, 17, 2099-2140.
156. Siwińska A., Werner B., Rudziński A., Kawalec W., Moll J., Szydłowski L., Stańczyk J., Kasprzak JD., Gąsior Z., Płońska-Gościniak E.: Echokardiografia dziecięca w praktyce klinicznej. Rekomendacje 2012 Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol*. 2012, 70, 6, 632-640.

157. Lang RM., Badano LP., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf FA., Foster E., Goldstein SA., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard MH., Rietzschel ER., Rudski L., Spencer KT., Tsang W., Voigt JU.: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015, 28, 1-39.
158. Gautier M., Detaint D., Fermanian C., Aegerter P., Delorme G., Arnoult F., Milleron O., Raoux F., Stheneur C., Boileau C., Vahanian A., Jondeau G.: Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 2010, 105, 6, 888-894.
159. Pettersen MD., Du W., Skeens ME., Humes RA.: Regression equations for calculation of z-scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008, 21, 8, 922-934.
160. Roman MJ., Devereux RB., Kramer-Fox R., O'Loughlin J., Spitzer M., Robins J.: Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989, 64, 507-512.
161. Devereux RB., de Simone G., Arnett DK., Best LG., Boerwinkle E., Howard BV., Kitzman D., Lee ET., Mosley TH., Weder A., Roman MJ.: Normal limits in relation to age, body size, and gender of two-dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol.* 2012, 15, 110, 1189-1194.
162. Mirea O., Maffessanti F., Gripari P., Tamborini G., Muratori M., Fusini L., Claudia C., Fiorentini C., Plesea IE., Pepi M.: Effects of aging and body size on proximal and ascending aorta and aortic arch: inner edge-to-inner edge reference values in a large adult population by two-dimensional transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013, 26, 4, 419-427.
163. Evangelista A., Flachskampf FA., Erbel R., Antonini-Canterein F., Vlachopoulos C., Rocchi G., Sicari R., Nihoyannopoulos P., Zamorano J., European Association of Echocardiography: Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2010, 11, 8, 645-658.
164. Sheikhzadeh S., De Backer J., Gorgan NR., Rybczynski M., Hillebrand M., Schüler H., Bernhardt AM., Koschyk D., Bannas P., Keyser B., Mortensen K., Radke RM., Mir TS, Kölbl T., Robinson PN., Schmidtke J., Berger J., Blankenberg S., von Kodolitsch Y.: The main pulmonary artery in adults: a controlled multicenter study with assessment of echocardiographic reference values, and the frequency of dilatation and aneurysm in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014, 10, 9, 203.

165. Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw Postępowania w Zastawkowych Wadach Serca i Europejskiego Towarzystwa Kardiochirurgów i Torakochirurgów: Wytyczne dotyczące postępowania w zastawkowych wadach serca na 2012 rok. *Kardiologia Polska*. 2012, 70, 319-372.
166. Stheneur C., Tubach F., Jouneaux M., Roy C., Benoist G., Chevallier B., Boileau C., Jondeau G.: Study of phenotype evolution during childhood in Marfan syndrome to improve clinical recognition. *Genet Med*. 2014, 16, 3, 246-250.
167. van Kodolitsch Y., De Backer J., Schuler H., Bannas P., Behzadi C., Bernhardt AM., Hillebrand M., Fuisting B., Sheikhzadeh S., Rybczynski M., Kolbel T., Puschel K., Blankenberg S., Robinson PN.: Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015, 8, 137-155.
168. A Young Lim, Ju Sun Song, Eun Kyoung Kim, Shin Yi Jang, Tae-Young Chung, Seung-Hyuk Choi, Kiick Sung, June Huh, I-Seao Kang, Yeon Hyeon Choe, Chang-Seok Ki, Duk-Kyung Kim.: Clinical characteristics of Marfan Syndrome in Korea. *Korean Circ J*. 2016, 46, 841-845.
169. Lipscomb KJ., Clayton-Smith J., Harris R.: Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997, 76, 1, 41-46.
170. Szydłowski L., Pucicka-Hoffmann K., Smoleńska-Petelenz J., Krzystolik-Ładzińska J.: Wartość badania klinicznego oraz parametrów echokardiograficznych dla trafności rozpoznania zespołu Marfana u dzieci. *Pediatr Med Rodz*. 2009, 5, 4, 264-270.
171. Sadurska E., Stążka-Gregosiewicz E., Furmaga-Jabłońska W.: Nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym u dzieci z zespołem Marfana. *Pediatr Pol*. 2008, 83, 240-243.
172. Kawalec W.: Ocena układu krążenia dzieci z zespołem Marfana. Sprawozdanie z działalności IP CZD w roku 2009. 2010, 169-172.
173. Kwiatkowska J., Wierzba J., Pawlaczyk R., Wałdoch A., Aleszewicz-Baranowska J.: The Marfan syndrome – features, natural history and treatment options – our experiences. *Georgian Med News*. 2011, 193, 41-45.
174. Gott VL., Greene PS., Alejo DE., Cameron DE., Naftel DC., Miller DC., Gillinov AM., Laschinger JC., Pyeritz RE.: Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1999, 340, 17, 1307-1313.
175. Saygi M., Ozyilmaz I., Guvenc O., Guzeltas A., Odemis E.: Huge ascending aortic aneurysm in a 7-year-old patient with Marfan syndrome. *Kardiol Pol*. 2014, 72, 10, 990.

176. Polsani V., Wright AM., Muhyieddeen K., Nabi F., Shah DJ.: Giant aneurysm of the ascending aorta. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2012, 8, 4, 50-52.
177. Pinal-Fernandez I., Miranda-Barrio B.: Giant aortic aneurysm in Marfan syndrome. *QJM.* 2014, 107, 2, 155.
178. Meijboom LJ., Timmermans J., Zwinderman AH., Engelfriet PM., Mulder BJ.: Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol.* 2005, 96, 10, 1441-1444.
179. Vasan RS., Larson MG., Levy D.: Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995, 91, 3, 734-740.
180. van Kimmenade RR., Kempers M., de Boer MJ., Loeys BL., Timmermans J.: A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med.* 2013, 15, 528-532.
181. Bachet J., Larrazet F., Goudot B., Dreyfus G., Folliguet T., Laborde F., Guilmet D.: When should the aortic arch be replaced in Marfan patients? *Ann Thorac Surg.* 2007, 83, 2, 774-779.
182. Coady MA., Rizzo JA., Hammond GL., Mandapati D., Darr U., Kopf GS., Elefteriades JA.: What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997, 113, 476-491.
183. Pati PK., George PV., Jose IV.: Giant pulmonary artery aneurysm with dissection in a case of Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61, 685.
184. Chiu P., Irons M., van de Rijn M., Liang DH., Miller DC.: Giant pulmonary artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome and pulmonary hypertension. *Circulation.* 2016, 133, 12, 1218-1221.
185. Yuan SM., Jing H.: The bicuspid aortic valve and related disorders. *Sao Paulo Med J.* 2010, 128, 5, 296-301.
186. Nistri S., Porciani MC., Attanasio M., Abbate R., Gensini GF., Pepe G.: Association of Marfan syndrome and bicuspid aortic valve: frequency and outcome. *Int J Cardiol.* 2012, 155, 2, 324-325.
187. Lewin MB., Otto CM.: The bicuspid aortic valve. *Circulation.* 2005, 111, 832-834.
188. Tutar E., Ekici F., Atalay S., Nacar N.: The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J.* 2005, 150, 3, 513-515.

189. Mordi I, Tzemos N.: Bicuspid aortic valve disease: a comprehensive review. *Cardiol Res Pract.* 2012, 2012, 196037.
190. Xiaoyan Gu., Yihua He., Zhian Li., Jiancheng H., Jian C., Nixon JV.: Echocardiographic versus histologic findings in Marfan syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2015, 42, 1, 30-34.
191. Keane MG., Pyeritz RE.: Medical management of Marfan syndrome. *Circulation.* 2008, 117, 21, 2802-2813.
192. Pyeritz RE., Wappel MA.: Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med.* 1983, 74, 5, 797-807.
193. Davis Z., Pluth JR., Giuliani ER.: The Marfan syndrome and cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978, 75, 4, 505-509.
194. von Kodolitsch Y., Robinson PN.: Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart.* 2007, 93, 755-760.