

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Teškoće u postavljanju dijagnoze Marfan sindroma - Prikaz porodice
Difficulties in diagnosing Marfan syndrome-Family case report

Bojana Cokić

Zdravstveni Centar Zaječar, Dečje odeljenje, Zaječar, Srbija

Sažetak **Uvod.** Marfan sindrom je nasledno oboljenje vezivnog tkiva. Nasleđuje se autosomno-dominantno. Incidenca je 1/10 000-20 000. Bolest je uzrokovana mutacijom gena koji kodira strukturu fibrilina i elastičnih vlakana vezivnog tkiva. Odgovoran gen se zove Fibrilin-1 ili FBN1. Mutacija gena fibrilin-1 (FBN1) je locirana na hromozomu 15 q 21.1. Kao rezultat toga su pogođeni mnogi sistemi i organi: srce, krvni sudovi, kosti, tetive, hrskavica, oči, nervni sistem, koža i pluća. Marfan sindrom se manifestuje na različite načine kod dece, te samim tim život nije svakome isti. Neka deca imaju simptome koji se moraju lečiti dok su god druge dece simptomi blagi i oni samo odlaze na kontrole jedanom godišnje. Osobe sa Marfan sindromom danas mogu živeti duže zbog rane dijagnoze i tretmana. **Prikaz porodice.** U porodici Marfan sindrom imaju otac i sin. Majka i starija ćerka su zdrave. U porodici niko nije imao visok rast. Žive u selu, lošeg su materijalnog statusa. U oca je dijagnoza postavljena na pregledu za služenje vojnog roka. U sina je dijagnoza postavljena u uzrastu malog deteta. Do tada je ispitivan i lečen kao cerebralna paraliza (posledica teškog porođaja). **Zaključak.** Marfan sindrom se na rođenju teško prepoznaje. Zato svakom detetu sa visokim rastom ozbiljno pristupiti radi specifične dijagnostike. Na vreme postavljena dijagnoza otkriva faktore rizika i sprečava ili odlaže teške komplikacije bolesti.

Cljučne reči: Marfan sindrom, nasledno oboljenje

Summary **Introduction.** Marfan syndrome is an inherited disorder of the connective tissue. It is an autosomal-dominant disorder. The incidence is 1/10 000-20 000. The disease is caused by mutation in the gene encoding the structure of fibrillin and the elastic fibers of connective tissue. Responsible gene is called fibrillin-1 or FBN1. Mutation of the gene fibrillin-1 (FBN1) has been located on chromosome 15 q 21.1. As a result, many systems and organs are affected: heart, blood vessels, bones, tendons, cartilage, eyes, nervous system, skin and lungs. Marfan syndrome is manifested in different ways in children, and therefore life is not the same for everyone. Some children have severe symptoms that need extensive medical approach while the others have mild symptoms which do not need regular check ups and medical aid. **Case report.** Marfan syndrome family has been presented. The father was diagnosed on a military service examination. The son was diagnosed at infancy although he was treated as cerebral palsy (the result of hard labor) before the diagnosis was defined. **Conclusion.** Marfan syndrome is difficult to be identified at birth. Extremely tall children deserve special caution for specific diagnosis.

Key words: Marfan syndrome, genetic disease

Uvod

Marfan sindrom je nasledno oboljenje vezivnog tkiva. Nasleđuje se autosomno-dominantno. Mutacija gena fibrilin-1 (FBN1) je locirana na hromozomu 15 q 21.1. Gen fibrilin-1 kodira protein zvan fibrilin koji je esencijalna formacija vezivnog tkiva. Fibrilin je glikoprotein i osnovna je komponenta mnogih sistema i organa, uključujući srce, krvne sudove, kosti, tetive, hrskavicu, oči, nervni sistem, kožu i pluća (2, 3).

Mutacija gena dovodi do defekta vezivnog tkiva. Marfan sindrom pogađa oba pola, bilo koje rase ili porekla. Postoje ozbiljni slučajevi, ali većina ima blagu kliničku sliku. 1 od 10 obolelih ima ozbiljnu kliničku sliku (5, 6).

Incidenca je 1/10 000-20 000. 30% slučajeva su sporadični. Oko 15% slučajeva je de novo mutacija. Oko 200 000 ljudi u USA-a ima Marfan sindrom. Porodica koja nema Marfan sindrom ima šansu da ima 1 dete sa Marfan sindromom na 10 000 živorođenih. Oko 25% svih osoba sa Marfan sindromom ima dve spontane mutacije tokom koncepcije (1).

Prvi klinički opis Marfan sindroma daje francuski pedijatar Antoine Bernard-Jean Marfan 1896.god. Prikazao je slučaj petogodišnje djevojčice sa disproporcionalno dugim ekstremitetima i asteničnom građom. Djevojčica je imala i skeletne deformitete.

Marfan sindrom se najčešće otkriva tokom djetinjstva. Za postavljanje dijagnoze potreban je tim lekara. Može se reći da se Marfan sindrom teško dijagnostikuje u ranom djetinjstvu.

Tokom proteklih 4 decenija, postignut je značajan napredak u razumevanju uzroka, patogeneze i efekta različitih genskih mutacija na tok bolesti. Neke od mutacija su mutacija DN (abnormalan fibrillin-1 protein) i HI (haploinsuficijentna mutacija). HI mutacija ima 2,5 veći rizik od kardiovaskularne smrti i disekcije aorte u odnosu na DN mutaciju (4).

Klinička slika:

Zahvaćeni su:

1. SKELETNI SISTEM- Visok rast, dugi i tanki ekstremiteti, dugi prsti i palac, ravna stopala, hiperelastičnost zglobova. Deformitet grudne kosti (prominentna ili udubljena)-daje smanjenu plućnu funkciju. Prominentne lopatice, skolioza (7, 8).
2. OČI-Dislokacija sočiva, odvajanje retine, ravna kornea, miopija (9, 10).
3. KARDIOVASKULARNI SISTEM- Dilatacija ascendentne aorte, disekcija aorte, prolaps valvule mitralis (6, 14).

Lečenje:

1. Medikamenti se mogu koristiti za sprečavanje ili kontrolu komplikacija. Primenjuju se B-blokatori, ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II receptora. Medikamenti poboljšavaju rad srca, smanjuju pritisak u arterijama i usporavaju priširenje aorte (18).
2. Hirurško lečenje ima za cilj prevenciju disekcije ili rupture aorte. Reparacija ili zamena valvula ima za cilj prevenciju srčane insuficijencije.
3. Korekcija vida-naočare, kontaktna sočiva ili hirurgija oka.
4. Korekcija skeletnih problema se rešava fizikalnim tretmanom ili po potrebi i hirurškim intervencijama.
5. Pre invazivnih zubarskih zahvata i zahvata na digestivnom traktu, indikovana je profilaksa bakterijskog endokarditisa.
6. Trudnicama osobito prete komplikacije sa strane aorte. Pre začeća bi trebalo raspraviti mogućnost elektivne korekcije aorte (12, 13).
7. Simptomatsko lečenje-Zdrava ishrana sa dosta vitamina i minerala. Izbegavati pušenje cigareta, jer duvanski dim uništava elastin. Dozirana fizička aktivnost.
8. U novije vreme se radi na genskoj terapiji, koja će se primenjivati u budućnosti.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike ispunjene međunarodno dogovorenim Gent kriterijumim (17). DNK test nije uvek indikovani.

Genetska testiranje bi omogućila brzu dijagnozu bolesti. Preimplataciona genetska dijagnoza bi bila u budućnosti metoda izbora (16).

Trudnica sa Marfan sindromom je trudnica sa visokim rizikom zbog kardiovaskularnih komplikacija-disekcija aorte (12, 13).

Šta može raditi dete sa Marfan sindromom?

Dete može raditi dosta stvari kako bi imalo zdrav život. Najvažnije je ne opterećivati srce. To znači da se izbegavaju sportovi koji zahtevaju mnogo trčanja, istezanje mišića ili mogućnost da lopta ili nešto drugo udara grudni koš – košaraka, fudbal, gimnastika, dizanje tegova i trčanje na traci. Ali, pre svega sa lekarom proveriti šta je bezbedno... Aktivnosti kao što su hodanje, plivanje i igranje – sve što se može raditi polako – imaju zeleno svetlo. I naravno sva deca, bilo da imaju ili nemaju Marfan sindrom, ne smeju da puše.

Prikaz porodice

U porodici Marfan sindrom imaju otac i sin (Slika 1). Majka i starija ćerka su zdrave. U porodici niko nije imao visok rast. Žive u selu, lošeg su materijalnog statusa.



Slika 1. Otac i sin sa Marfan sindromom

Picture 1. Father and son with Marfan syndrome

SIN:-Obolelo muško dete uzrasta od 11 god. i 2/12 mes. Tm-21,5 kg (P<3), TV-142 cm (P50-75), Og-50 cm (P3). Astenične građe, hipotoničnih mišića, hiperelastičnih zglobova. Na srcu sistolni šum (prolaps valvulae mitralis). Korekcija vida naočarima.

Iz lične anamneze-Dete iz prve trudnoće, rođeno u terminu, sa Pm-3950 gr. Reanimirano na rođenju. Zbog hipotonije ispitivan i lečen u Zaječaru i Beogradu. Prva, radna dijagnoza je bila cerebralna paraliza (posledica teške hipoksije na rođenju). U uzrastu malog deteta, u tercijarnoj ustanovi se postavlja dijagnoza Marfan sindroma.

ECHO srca- Prolapsus valvulae mitralis. Luk aorte normalnih dimenzija, normalne morfologije. Blaga regurgitacija u korenu aorte.

Oftalmolog-sočivo providno, na mestu, hipermetropni astigmatizam. Nubecula cornea. Visus 0,7-0,8 (korekcija naočarima),

Učenik je 4. razreda, dobrog uspeha. Pri manjim fizičkim aktivnostima se zamara. (Slika 2, 3, 4, 5)



Slika 3. Sin sa Marfan sindromom
Picture 3. Boy with Marfan Syndrome



Slika 2. Sin sa Marfan sindromom
Picture 2. Boy with Marfan Syndrome



Slika 4. Sin sa Marfan sindromom
Picture 4. Boy with Marfan Syndrome



Slika 5. Sin sa Marfan sindromom
Picture 5. Boy with Marfan Syndrome

OTAC:- U oca je dijagnoza Marfan sindroma postavljena na regrutaciji. Inače, lečen je u uzrastu malog deteta kao hipotonija i cerebralna paraliza. Na srcu ima prolaps valvule mitralis, na očima nalaz uredan. Otac ima 39 godina, metalostrugar bez posla. Živi u selu, ima imanje, ali zbog slabosti ne može da se bavi poljoprivredom.

Zaključak

Prikazana porodica ima dva obolela člana sa Marfan sindromom, oca i sina. Oni imaju tipičnu kliničku sliku-visoko i mršavo telo, duge ekstremitete, tanke i duge prste, koštane deformitete, hiperelastične zglobove. Takođe, imaju promene na srcu prolaps valvule mitralis.

Otac je uplašen za egzistenciju porodice, ima osećaj krivice zbog obolelog deteta. Dečak takođe zbog fizičke slabosti ne može da prati svoje vršnjake u školi (11). Porodica dobija medicinsku brigu i podršku.

Majka napušta porodicu, a brigu o ocu i sinu preuzima najbliža porodica. Neredovnim kontrolama se prate faktori rizika (dilatacija aorte, slabovidost) radi prevencije komplikacija bolesti.

Prikazana porodica sa Marfan sindromom je izložena socijalnom, emocionalnom i finansijskom stresu, pa je zato veoma važna podrška društva (udruženja, fondacije).

Marfan sindrom se na rođenju teško prepoznaje. Zato svakom detetu sa visokim rastom ozbiljno pristupiti radi specifične dijagnostike. Na vreme postavljena dijagnoza otkriva faktore rizika i sprečava ili odlaže teške komplikacije bolesti.

Literatura

1. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrop N, Stockholm K, Østergaard JR, Andersen NH, Gravholt CH. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; Dec 2;10:153.
2. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat.* 2016; Jun;37 (6):524-31.
3. Belsing TZ, Lund AM, Abildstrøm SZ, Søndergaard L, Friis-Hansen L. Molecular biological aspects of Marfan syndromes. *Ugeskr Laeger Jurnal.* 2011; Jan 31;173(5):333-7.
4. Pyeritz RE. Recent progress in understanding the natural and clinical histories of the Marfan syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; Jan 13.
5. HC Dietz, RE Pyeritz. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Human Molecular Genetics.* 2015; 24.
6. Maeda J, Kosaki K, Shiono J, Kouno K, Aeba R, Yamagishi H. Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring FBN1 mutations in exons 24-32. *Heart Vessels.* 2016; 21.
7. Cobben JM, Oostra RJ, van Dijk FS. Pectus excavatum and carinatum. *Eur J Med Genet.* 2014; 57(8):414-417.
8. Trifirò 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.
9. Kumar A, Agarwal S. Marfan syndrome: An eyesight of syndrome. *Meta Gene.* 2014; 14;2:96-105.
10. Latasiwicz M, Fontecilla C, Millá E, Sánchez A. Marfan syndrome: ocular findings and novel mutations-in pursuit of genotype-phenotype associations. *Can J Ophthalmol.* 2016; 51(2):113-118.
11. 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.
12. Coulon C. Thoracic aortic aneurysms and pregnancy. *Presse Med.* 2015; 44 (11):1126-1135.
13. Muiño Mosquera L, De Backer J. Managing aortic aneurysms and dissections during pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(6):703-714.
14. Haller G, Alvarado DM, Willing MC, Braverman AC, Bridwell KH, Kelly M, Lenke LG, Luhmann SJ, Gurnett CA, Dobbs MB. Genetic Risk for Aortic Aneurysm in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 2; 97(17):1411-1417.
15. Franken R, Groenink M, de Waard V, Feenstra HM, Scholte AJ, van den Berg MP, Pals G, Zwinderman AH, Timmermans J, Mulder BJ. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J.* 2016; 18.
16. Child AH, Aragon-Martin JA, Sage K. Genetic testing in Marfan syndrome. *Br J Hosp Med.* 2016; 77(1):38-41.
17. Von De Backer J, Schüler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, Hillebrand M, Fuisting B, Sheikhzadeh S, Rybczynski

M, Kölbl T, Püschel K, Blankenberg S, Robinson PN. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. Appl Clin Genet. 2015; 16, 8:137-155.

18. Franken R, den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, van Dijk FS, Meijers-Heijboer HE, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Groenink M, Mulder BJ, Zwinderman AH, de Waard V, Pals G. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. Circ Cardiovasc Genet. 2015;8 (2):383-388.

Primljeno/Received: 26. 04. 2016.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 06. 2016.

Correspondance to:

Cokić Bojana
ZCZ, Dečije odeljenje
Rasadnička bb, 19000 Zaječar
Mob. Tel. 065 2 420 383
e-mail: laboca@mts.rs
