

Dziedziczne zespoły tkanki łącznej z zajęciem aorty

Zofia T. BILIŃSKA

*Ośrodek Badań Przesiewowych
Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-
Naczyniowego*

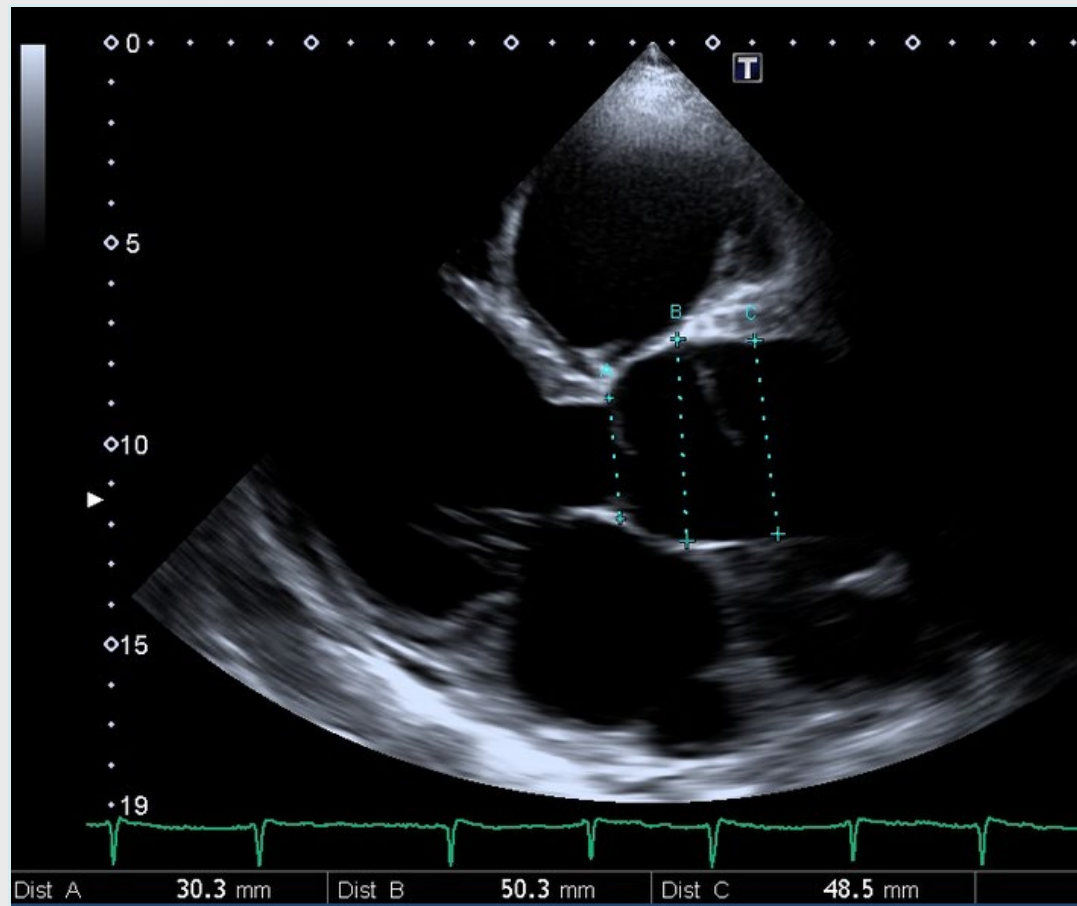
Dziedziczne zespoły aortalne

Diagnostyka/diagnostyka różnicowa

Konieczność badań okresowych

Wskazania do leczenia operacyjnego

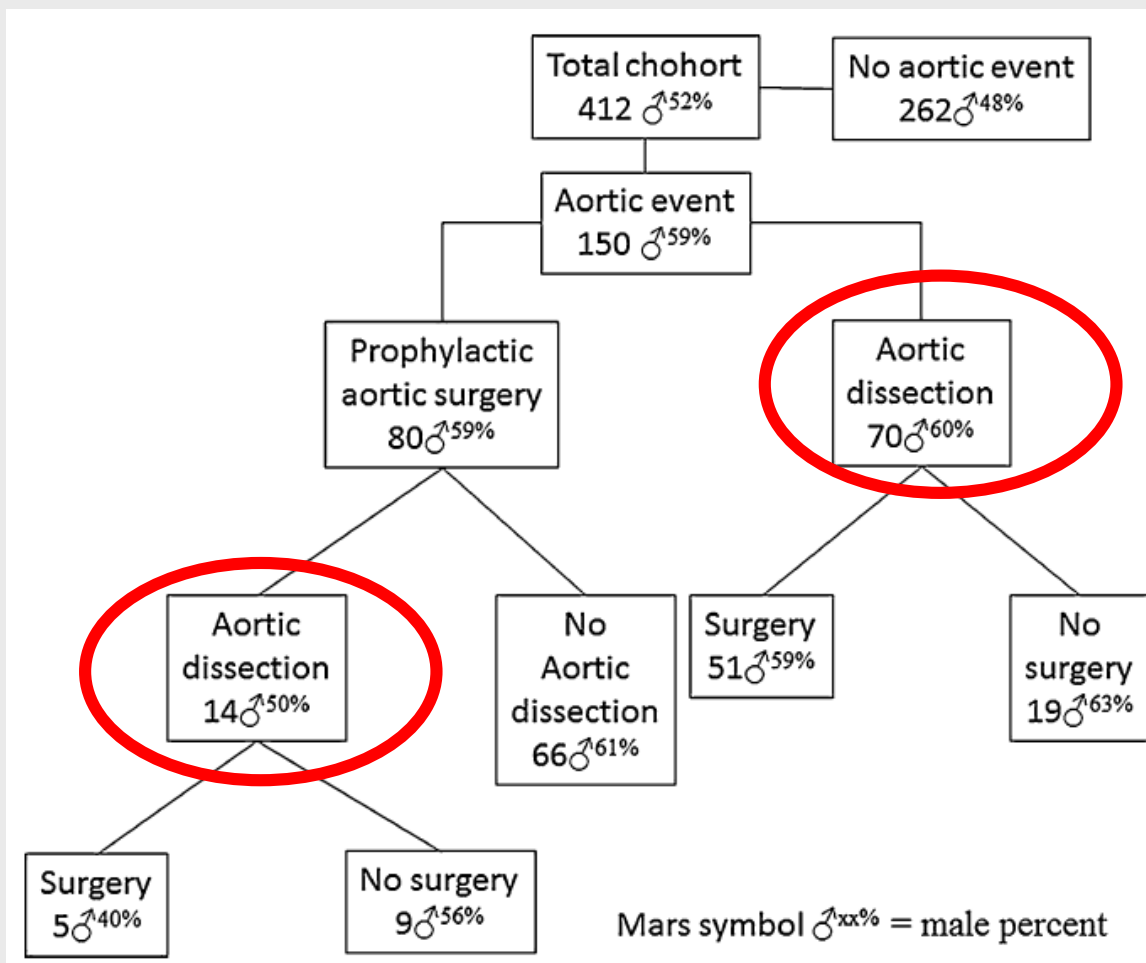
Zwiększanie bezpieczeństwa pacjentów



Wczesne rozpoznanie może zmniejszyć częstość powikłań w MFS - Danish Marfan

84 pacjentów z
dyssekcją aorty:

- **U 44 (52.4%) MFS**
zdiagnozowany
po epizodzie
rozwarstwienia
- Nie było różnicy w
odniesieniu do płci
($p = 0.12$)
- Mediana wieku w
tej podgrupie 39.2
lat (zakres:18–74
lat)



Rozpoznanie zespołu Marfana

kryteria z Ghent 2010

- Wywiad rodzinny w kierunku MFS ujemny, przy stwierdzeniu:
 - poszerzenia opuszki aorty (wskaźnik średnicy aorty Z-score ≥ 2) i jednej z poniższych cech:
 - ektopia soczewek
 - mutacja w genie kodującym fibrylinę, bez wątplenia patogenna
 - punktacja za kryteria systemowe ≥ 7 punktów
- lub
 - ektopii soczewki i mutacji w genie kodującym fibrylinę, która została zidentyfikowana wcześniej u osoby z tętniakiem aorty
- Wywiad rodzinny w kierunku MFS dodatni i stwierdzenie:
 - ektopii soczewek lub
 - kryteriów systemowych ≥ 7 punktów lub
 - poszerzenia opuszki aorty (Z-score ≥ 2 powyżej 20 rż, ≥ 3 poniżej 20 rż)

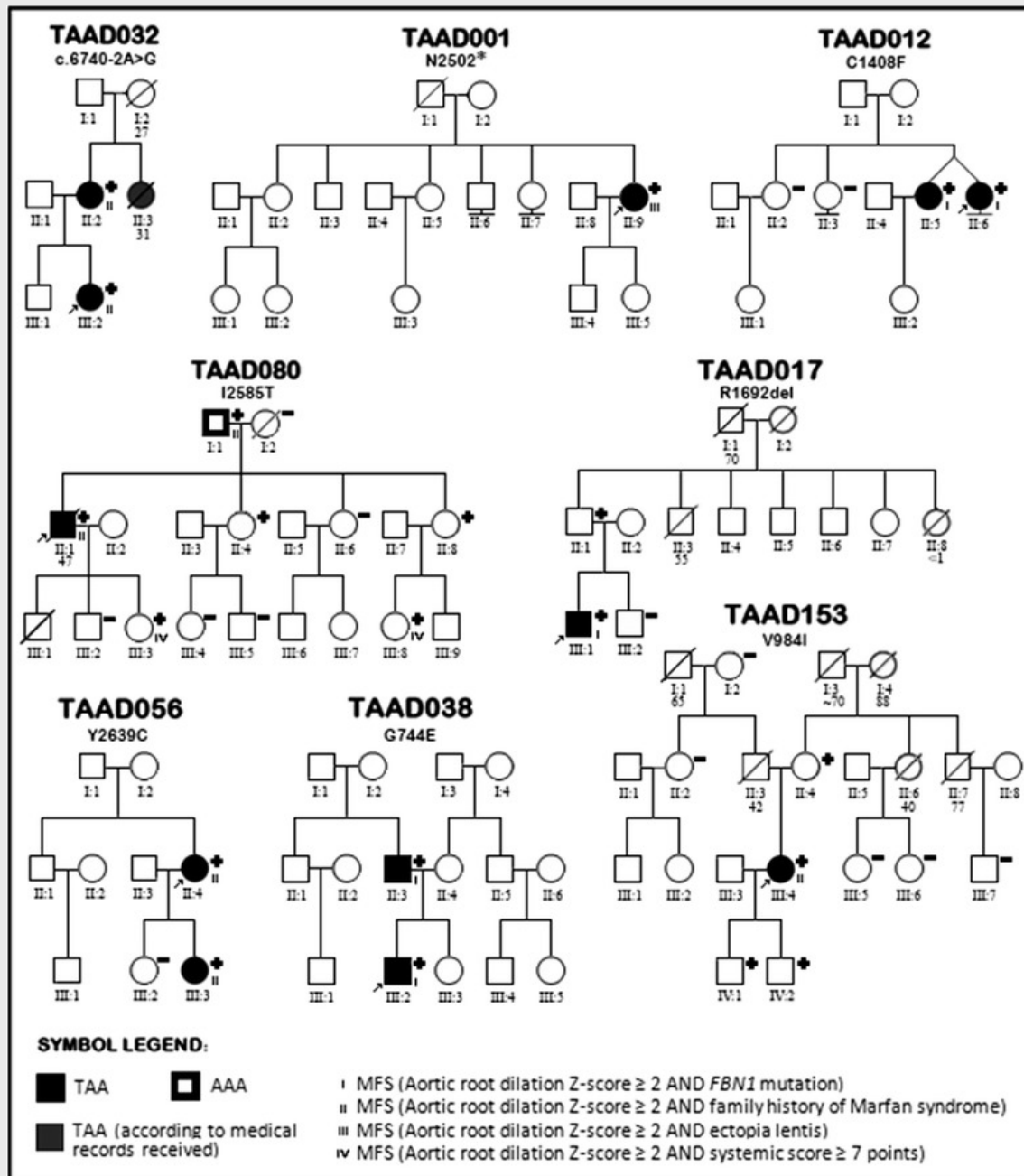
Kryteria systemowe dla rozpoznania zespołu Marfana

Loeys, B.L. et al., J Med Genet, 2010;47:476-85

Objaw	Punkty
objaw nadgarstka i kciuka	3
objaw nadgarstka lub kciuka	1
kurza klatka piersiowa	2
lejkowata klatka piersiowa lub asymetria klatki piersiowej	1
deformacja tyłostopia	2
Płaskostopie	1
odma opłucnowa	2
ektazja opony twardej w odcinku lędźwiowo-krzyżowym	2
protruzja panewki stawu biodrowego	2
zmniejszenie stosunku górnej części połowy ciała do dolnej (poniżej 0,85) i zwiększenie stosunku rozpiętości ramion do wzrostu (powyżej 1,05)	1
skolioza lub piersiowo-lędźwiowa kyfoza	1
zmniejszony wyprost w stawach łokciowych (< 170°)	1
cechy twarzowe (co najmniej trzy z następujących pięciu cech: długa i wąska czaszka, zapadnięcie gałek ocznych, skośne w dół ustawienie szpar powiekowych, niedorozwój kości jarzmowych, cofnięcie żuchwy)	1
rozstępy skórne	1
krótkowzroczność powyżej 3 dioptrii	1
wypadanie płatków zastawki mitralnej	1

Rodowody 8 pacjentów
z zespołem Marfana:

W 3 rodzinach
bez badania
genetycznego nie
byłoby możliwe
postawienie
rozpoznania



Diagnostyka różnicowa zespołu Marfana

- Zespół ektopii soczewki (ELS)
 - EL z lub bez kryteriów systemowych i wariant w FBN1, niepowiązany z TAA
- Zespół MASS (prolaps mitralny, poszerzenie aorty z score <2 i kryteria systemowe ≥ 5 z przynajmniej jedną char. cechą szkieletową)
- Zespół MVP (prolaps mitralny, poszerzenie aorty z score <2 i kryt. systemowe <5)

Podłoże genetyczne tętniaków aorty wstępującej (TAA) zespołowych i niezespołowych

Klasyfikacja	Chromosom	Gen	Białko	Lokalizacja	Częstość	Dziedziczenie
Zespołowe						
Marfan	15q21.1	FBN1	Fibrillina 1	Macierz zewnątrzkomórkowa.	1:5,000-10,000	AD
Loeys-Dietz	3p24-25	TGFBR2,	TGFβ-R2	Pow. Komórki	Rzadko	AD
	9q33-34	TGFBR1	TGFβ-R1			
Ehlers-Danlos	2q24.3-31	COL3A1	Kolagen Typu III	Macierz zewnątrzkomórkowa	1:10,000-25,000	AD
ATS	20q13.1	SLC2A10	GLUT10	Wewn. komórki	Rzadko	AR
AOS	15q22.2-24.3	Smad3	SMAD3	Wewn. komórki	Rzadko	AD
TGFB2	1q41	TGFB2	TGFβ2	Wewn. komórki	Rzadko	AD
Niezespołowe						
TAAD2	3p24-25	TGFBR2	TGFβ-R2	Pow. Komórki	~3% of TAA	AD
TAAD4	10q23-24	ACTA2	αAktyna mięśni gładkich	Wewn. komórki	10-15% of TAA	AD
TAAD5	9q33-34	TGFBR1	TGFβ-R1	Pow. Komórki	~2% of TAA	AD
TAAD-PDA	16p12-13	MYH11	β-MHC	Wewn. komórki	1-2% of TAA	AD
	3q21.1	MYLK	MLCK	Wewn. komórki	~1% of TAA	

ATS, arterial tortuosity syndrome, zespół krętości tętnic; AOS, aneurysm osteoarthritis syndrome zespół tętniaki- zapalenie stawów i kości

Rodowody 10 pacjentów z TAAD

i mutacjami w:
TGFBR1 (N=2)

TGFBR2

SKI

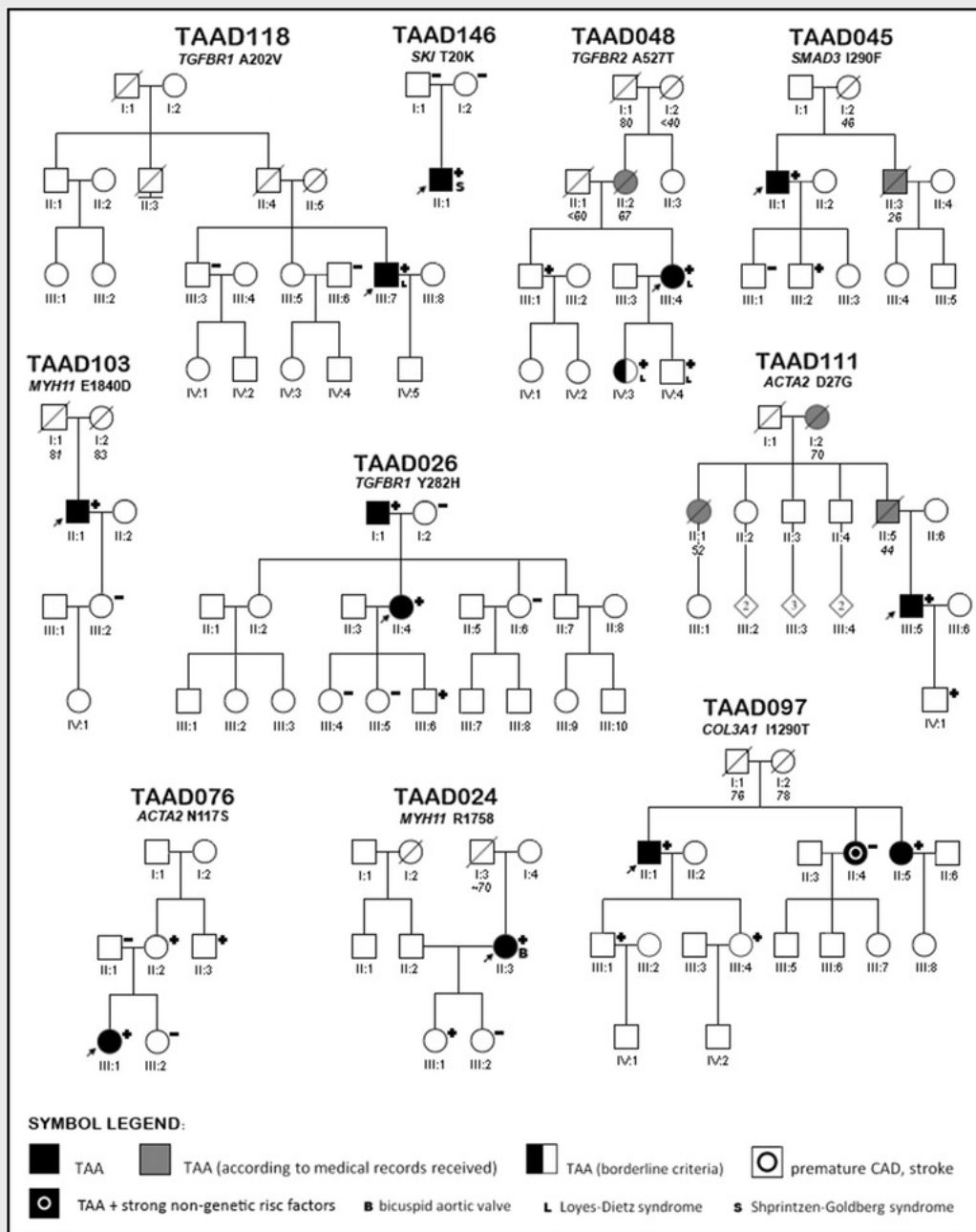
SMAD3

MYH11 (N=2)

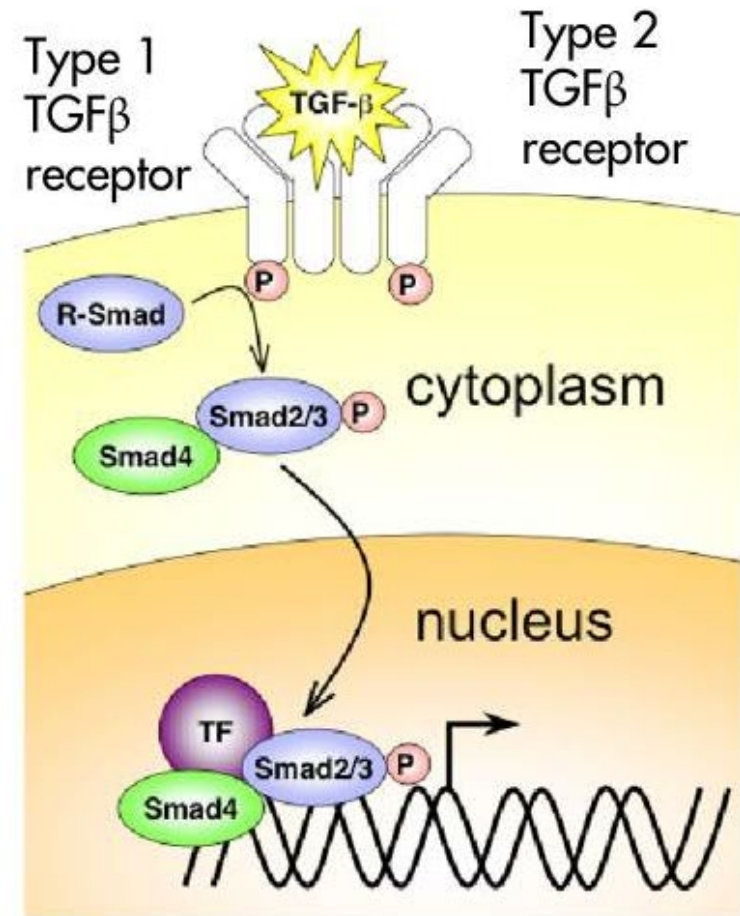
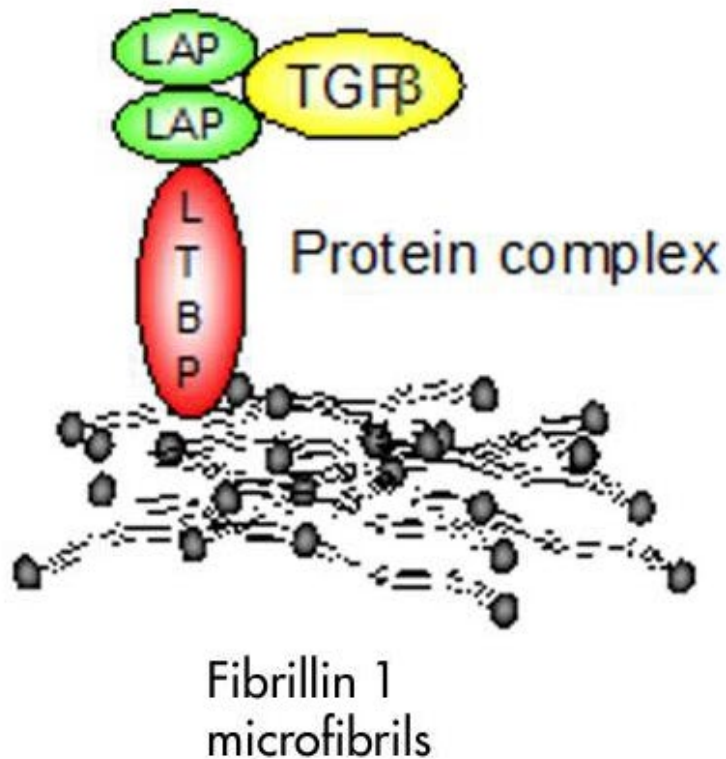
ACTA2 (N=2)

COL3A1

Stwierdzenie mutacji pozwala
na wcześniejsze
leczenie operacyjne



Kluczowe elementy szlaku TGF β odpowiedzialnego za różnorodną odpowiedź komórkową (prolifерacja, śmierć)



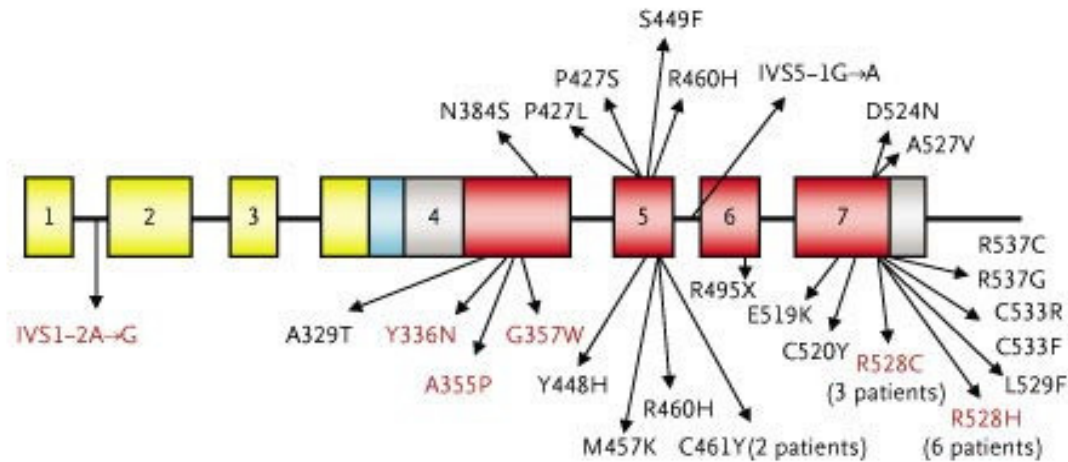
Fibrylina wiąże się z kompleksem białek, które z kolei wiążą cząsteczki TGF β . TGFBR1 i 2 są receptorami, aktywowanymi przez TGF β , z kolei one aktywują białka SMAD, które są odpowiedzialne za różnorodne odpowiedzi komórki

Cechy charakterystyczne zespołu Loeys-Dietz

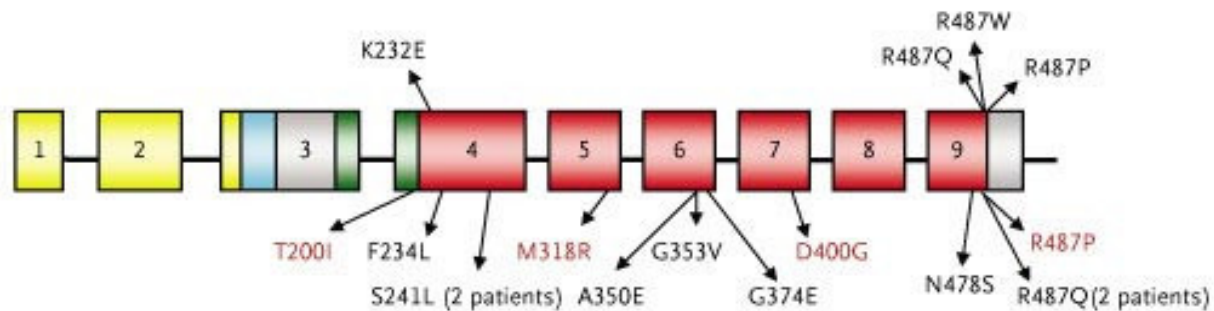
- **Naczyniowe** (tętniaki tętnic mózgowych, piersiowych, tętnic brzusznych i/lub dyssekcje)
- **Szkieletowe** (klatka lejkowata/kurza, skolioza, nadmierna wiotkość stawów, palce pająkowate, stopa końsko-szpotawa, niestabilność odcinka szyjnego kręgosłupa piersiowego)
- **Czaszkowo-twarzowe** (szeroko rozstawione oczy, zez, podwójny języczek/rozszczep podniebienia, kraniosynostoza)
- **Skórne** (skóra aksamitna i przeźroczysta, łatwe siniaczenie, blizny dystroficzne)
- Możliwe **powikłania związane z ciążą** –pęknięcie macicy
- Silna predyspozycja do chorób alergicznych/zapalnych

Mutations in *TGFBR2* (Panel A) and *TGFBR1* (Panel B) in the Loeys–Dietz Syndrome.

A *TGFBR2*



B *TGFBR1*



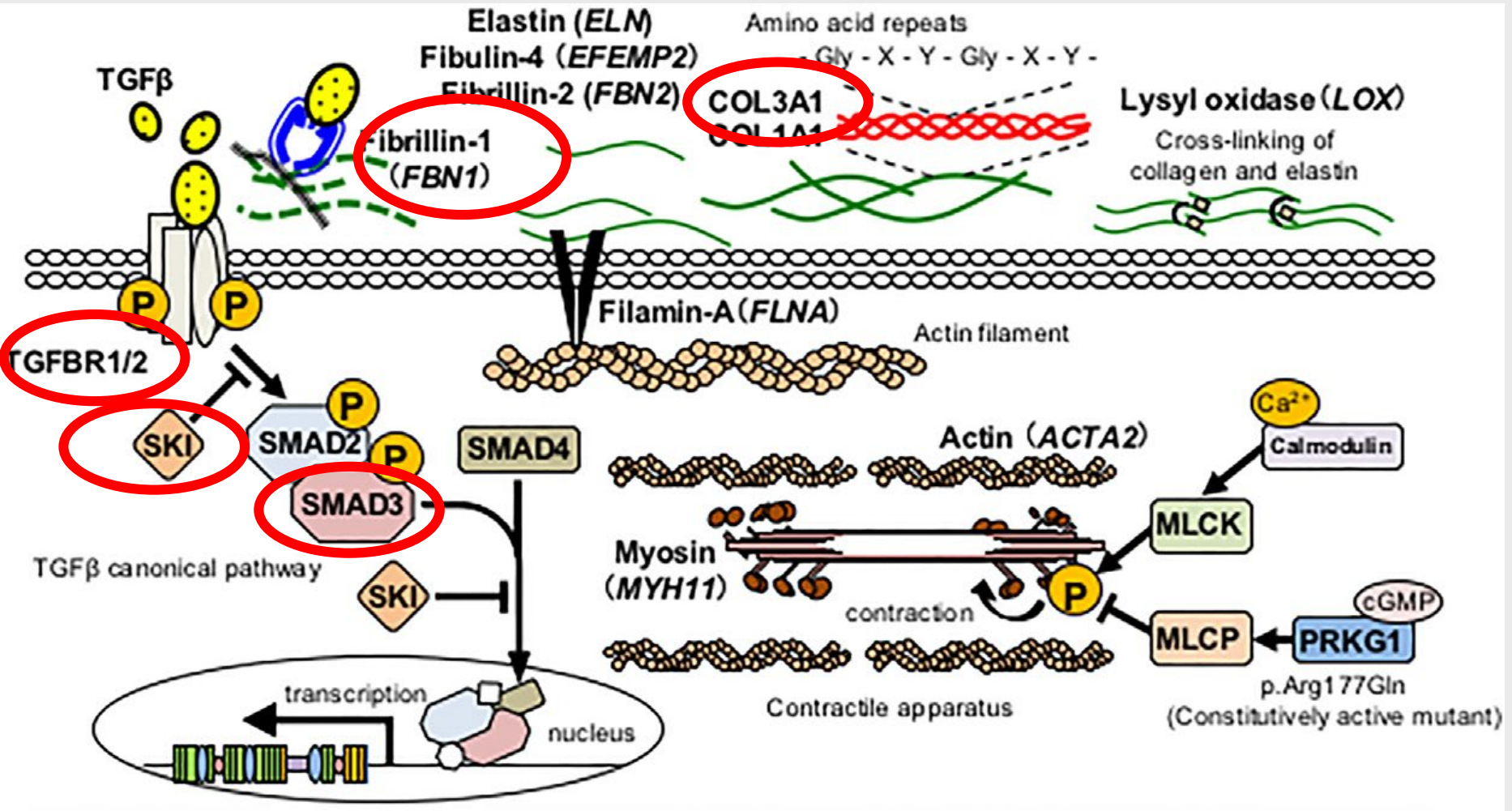
Rozpoznanie zespołu LDS:

cechy kliniczne i mutacje w genach szlaku TGFbeta

częstość występowania

LDS	Gen	Częstość występowania
LDS typ 1	<i>TGFBR1</i>	20–25%
LDS typ 2	<i>TGFBR2</i>	55–60%
LDS typ 3	<i>SMAD3</i>	5–10%
LDS typ 4	<i>TGFB2</i>	5–10%
LDS typ 5	<i>TGFB3</i>	1–5%
LDS typ 6	<i>SMAD2</i>	1–5%

Szlaki sygnałowe prowadzące do dziedzicznych TAAD



Różnicowanie zespołów Marfana, Loeys-Dietz i SGS

Cecha kliniczna	MFS	LDS			SGS
	FBN1	TGFBR1/TGFBR2	SMAD3	TGFB2	SKI
Ektopia soczewek	+++	–	–	–	–
Rozszczep podniebienia / rozszczep języczka	–	++	+	+	+
Hyperteloryzm	–	++	+	+	++
Kraniosynostoz a	–	++	–	–	+++
Wysoka postawa	+++	+	+	++	
Arachnodaktylia	+++	++	+	+	++
Deformacja klp	++	++	++	++	++
Stopa końsko-szpota	–	++	+	++	+

Różnicowanie zespołów Marfana, Loeys-Dietz i SGS cd

Cecha kliniczna	MFS	LDS			SGS
	FBN1	TGFBR1/TGFBR2	SMAD3	TGFB2	SKI
Osteoarthritis	+	+	+++	+	–
Tętniak korzenia aorty	+++	++	++	++	+
Tętniak tętnicy	–	++	+	+	+
Krętość tętnicy	–	++	++	+	+
Wczesna dyssekcja	+	+++	++	+	–
BAV	–	++	+	+	+
IM	++	+	+	++	+
Rozstępy skóry	++	+	+	+	+
Ektazje opony twardej	+	+	+	+	+
Opóźnienie rozwojowe	–	–	–	–	++

Zespół Ehlers-Danlos, typ naczyniowy, vEDS

- Mutacje w genie *COL3A1*
- Dziedziczenie autosomalne dominujące
- Częstość występowania 1:50000—1:200000
- Diagnostyka molekularna
- Nieprawidłowości w syntezie kolagenu typu III w hodowli fibroblastów
- Kryteria diagnostyczne
 - Obecność tętniaków
 - Pęknięcie ścian tętnic
 - Pęknięcie ścian jelit
 - Pęknięcie macicy
 - + wywiad rodzinny w kierunku vEDS
- Średnia długość życia około 50 lat
- Ryzyko zgonu w czasie ciąży 5.3%

Kryteria rozpoznania zespołu EDS, typu naczyniowego (1)

- Dziedziczenie autosomalne dominujące
- Kryteria główne:
 - + wywiad rodzinny z udokumentowanym wariantem patogennym w *COL3A1*
 - Pęknięcie aorty w młodym wieku
 - Spontaniczna perforacja esicy u chorego bez uchyłków lub innej patologii
 - Pęknięcie macicy w 3-m trymestrze ciąży, niewyjaśnione
 - Utworzenie przetoki szyjnojamistej bez urazu

Kryteria mniejsze rozpoznania zespołu EDS, typu naczyniowego (2)

- Siniaczenie szyi, policzka, niepowiązane z urazami
- Cienka, przeźroczysta skóra, widoczne żyłki
- Cechy twarzy
- Spontaniczna odma opłucnowa
- Przedwczesne starzenie się
- Stopa końskoszpotawa
- Wrodzone zwichnięcie bioder
- Nadmierna ruchliwość drobnych stawów
- Przerwanie mięśni, ścięgien
- Stożek rogówki
- Zanik dziąseł
- Wczesny początek żylaków podudzi (<30 rż)

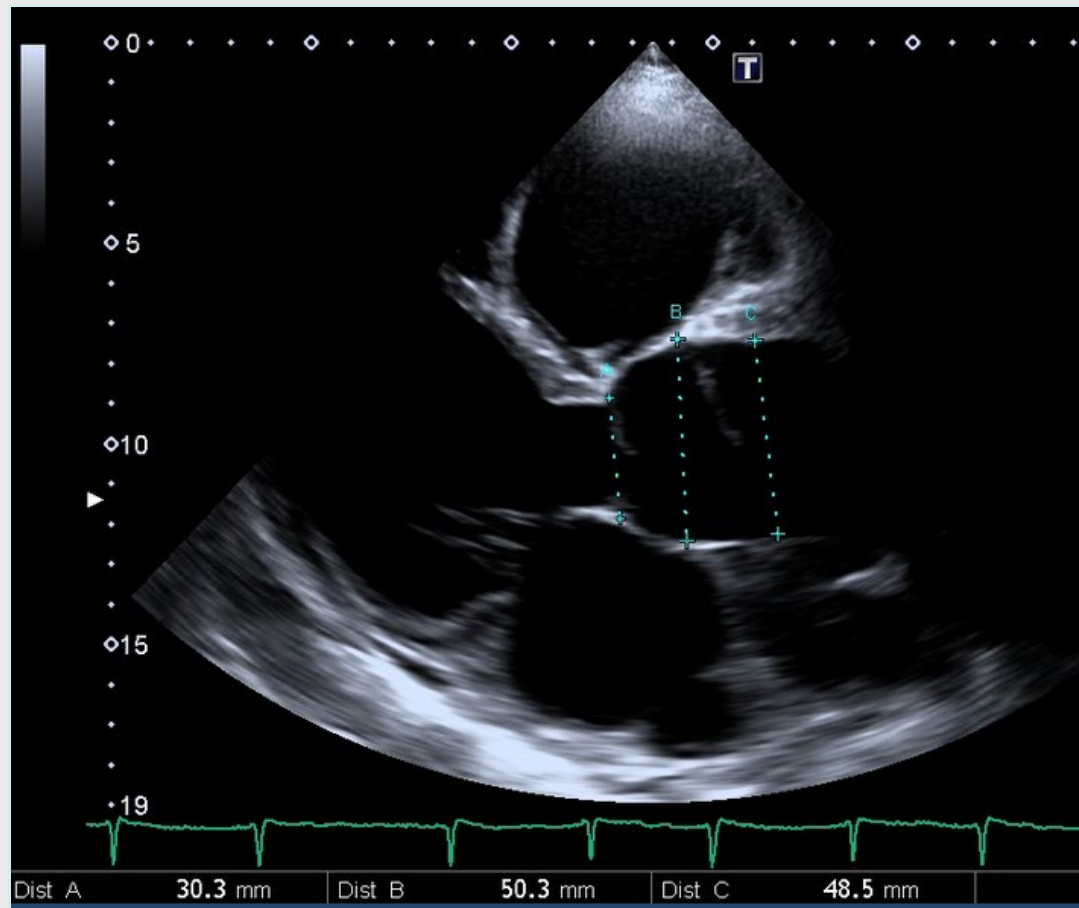
Dziedziczne zespoły aortalne

Diagnostyka/diagnostyka różnicowa

Konieczność badań okresowych

Wskazania do leczenia operacyjnego

Zwiększanie bezpieczeństwa pacjentów



Obrazowanie aorty rozpoznanie i obserwacje odległe

2010

ACCF/AHA/AATS/ACR
/ASA/SCA/SCAI/SIR/S
TS/SVM guidelines for
the diagnosis and
management of
patients with Thoracic
Aortic Disease,
[Hiratzka LF](#) et al , J Am
Coll Cardiol. 2010 Apr
6;55(14):e27-e129.

- Echokardiogram jest zalecany przy rozpoznaniu MFS aby ocenić wielkość korzenia aorty i aorty wstępującej w momencie rozpoznania i 6 miesięcy później, aby ocenić tempo powiększania się aorty (Klasa IC)
- Coroczne obrazowanie zaleca się u pacjentów z MFS, jeśli stwierdza się stabilność wymiaru aorty. Jeśli wymiar aorty $\geq 4.5\text{cm}$, lub gdy stwierdza się znaczny wzrost w porównaniu z wymiarem wyjściowym, częstsze badania obrazowe powinny być zalecane
- Pacjenci z MFS powinni mieć wykonane obrazowanie zarówno aorty piersiowej, jak i brzusznej
- Pacjenci z LDS powinni mieć coroczne obrazowanie od głowy do miednicy

Obrazowanie aorty krewni I stopnia

2010

ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA
/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM

*guidelines for the diagnosis
and management of patients
with Thoracic Aortic*

*Disease, [Hiratzka LF](#) et al , J
Am Coll Cardiol. 2010 Apr
6;55(14):e27-e129.*

- Obrazowanie aorty jest zalecane krewnym pierwszego stopnia pacjentów z tętniakiem i/lub rozwarstwieniem aorty piersiowej w celu wykrycia bezobjawowej choroby (IB)
- Jeżeli u jednego lub więcej krewnych pierwszego stopnia pacjenta z rozpoznanym tętniakiem i/lub rozwarstwieniem aorty rozpoznawane jest poszerzenie aorty piersiowej, tętniak lub rozwarstwienie, uzasadnione jest obrazowanie aorty u krewnych drugiego stopnia (IIa B)
- Jeśli zidentyfikowana jest mutacja genu *FBN1* związanego z tętniakiem i/lub rozwarstwieniem aorty piersiowej, krewnym pierwszego stopnia powinno się zaproponować poradę i badanie genetyczne. Następnie tylko krewni ze zidentyfikowaną mutacją genu powinni mieć wykonywane obrazowanie aorty (IC)

Zalecenia dotyczące obserwacji i postępowania w przypadku przewlekłych chorób aorty

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Przewlekłe rozwarstwienie aorty		
Zaleca się wykonanie CT lub MRI z kontrastem dla potwierdzenia rozpoznania przewlekłego AD	I	C
Wskazana jest początkowo ścisła obserwacja z obrazowaniem pacjentów z przewlekłym AD, aby jak najszybciej wykryć objawy powikłań	I	C
U bezobjawowych pacjentów z przewlekłym rozwarstwieniem aorty wstępującej powinno się rozważyć wykonanie elektywnego leczenia operacyjnego ^c	Ila	C
W pacjentów z przewlekłym AD wskazana jest ścisła kontrola ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg	I	C

Obserwacja po leczeniu wewnątrznacyniowym chorób aorty

W przypadku pacjentów z TAA < 45 mm zaleca się coroczne badania obrazowe; podczas gdy u pacjentów z TAA ≥ 45 mm i < 55 mm, zaleca się wykonywanie badań obrazowych co 6 miesięcy, chyba że potwierdzi się stabilność zmian za pomocą powtarzanych badań obrazowych

I	C
---	---

Erbel R i wsp. Eur Heart J. 2014;35:2873-926:

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases

Zalecenia dotyczące badań genetycznych w chorobach aorty

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zaleca się zbadanie krewnych pierwszego stopnia (rodzeństwo i rodzice) pacjenta z TAAD w celu zidentyfikowania rodzinnej postaci, w której wszyscy krewni mają 50% szansę na nosicielstwo mutacji rodzinnej/choroby	I	C
Jeśli tylko podejrzenie rodzinnej postaci TAAD jest duże, zaleca się skierowanie pacjenta do genetyka w celu zbadania rodziny i wykonania badań molekularnych	I	C
Zmienność wieku wystąpienia daje podstawy do badań przesiewowych co 5 lat u „zdrowych” krewnych obciążonych ryzykiem do czasu postawienia lub wykluczenia rozpoznania (klinicznego lub molekularnego)	I	C
W przypadku rodzinnych niespełnowych TAAD powinno się rozważyć badania przesiewowe pod kątem tętniaków, nie tylko aorty piersiowej, ale także w całym drzewie tętniczym (w tym tętnicach mózgu)	Ila	C

TAAD — tętniaki i rozwarstwienie aorty piersiowej

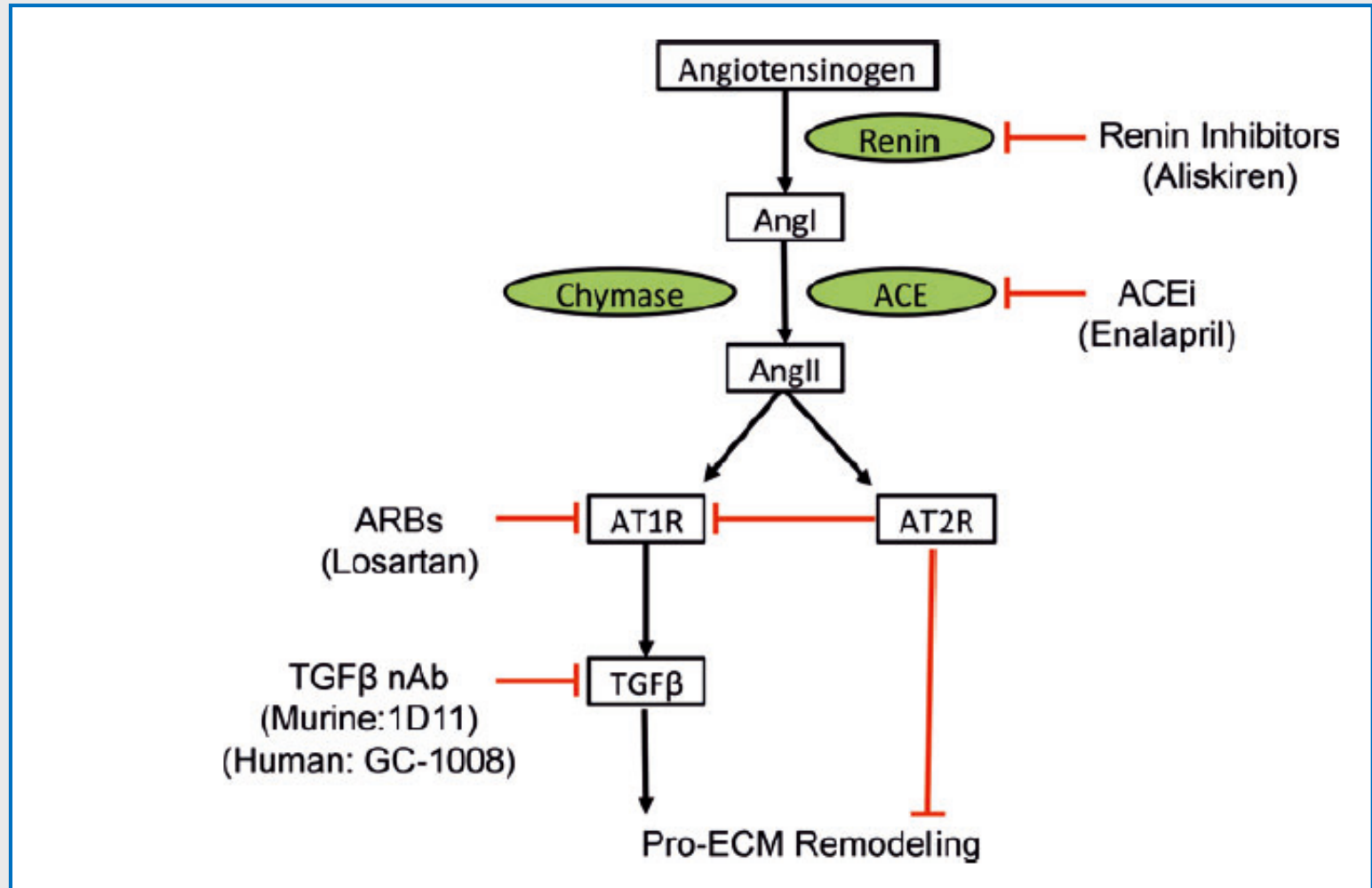
^aKlasa zaleceń

^bPoziom wiarygodności danych

Erbel R i wsp. Eur Heart J. 2014;35:2873-926:

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases

Biologiczne cele i potencjalne terapie wpływające na czynnik TGF β w chorobach aorty



Charakterystyka kliniczna badanej grupy 303 chorych, średni wiek 29.9 lat

Badanie Marfan Sartan

	Losartan (n = 151)	Placebo (n = 148)
Age: years (SD)	30.9 (15.9)	28.9 (13.6)
<18 years	44 (29%)	40 (27%)
>18 years	107 (71%)	108 (73%)
Height (cm)	177.7 (11.9)	178.8 (11.6)
Female	85 (56%)	87 (59%)
Aortic root diameter (mm, SD)	39.1 (5.8)	39.2 (5.9)
z-score	3.74 (2.3)	3.69 (2.0)
Baseline therapy	138 (91%)	135 (91%)
β-Blocker	130 (86%)	127 (86%)
Gene mutation identified		
<i>FBN1</i>	118	115
<i>TGFBR2</i>	5	7
<i>TGFBR1</i>	1	3
<i>TGFB2</i>	2	1
<i>SMAD3</i>	0	1
<i>FBN2</i>	1	0
Gene mutation not identified	24	21

Ewolucja wymiarów aorty w badaniu Marfan Sartan (losartan vs placebo)
brak wpływu na zahamowanie poszerzenia aorty w okresie 3 lat

	Losartan mean (s.e.)	Placebo mean (s.e.)	P-value
Aortic root (z-score/year)	−0.03 (0.03)	−0.01 (0.03)	0.69
Aortic root (mm/year)	0.44 (0.07)	0.51 (0.06)	0.36
Aortic annulus (mm/year)	0.16 (0.09)	0.23 (0.09)	0.46
Sino-tubular junction (mm/year)	0.40 (0.17)	0.28 (0.18)	0.65
Ascending aorta (mm/year)	0.32 (0.22)	0.45 (0.11)	0.62
Aortic arch (mm/year)	0.34 (0.13)	0.42 (0.12)	0.82
Descending thoracic aorta (mm/year)	0.26 (0.31)	0.27 (0.19)	0.98
Abdominal aorta (mm/year)	0.16 (0.14)	0.25 (0.10)	0.59

Prospektywne, randomizowane badania kliniczne z losartanem lub irbesartanem w zespole Marfana

Trial	Drugs Compared	Number Enrolled	Enrollment Age. y	Follow-up y	Primary Outcome	Results	P value	Notes
Pediatric Heart Network ¹⁰	Losartan vs atenolol	608	0.5-25	3.0 (SD,0.1)	Rate of change in root z score	-0.107 vs -0.139 Z/y	.08	Genetic substudies pending
Marfan Sartan ¹¹	Losartan vs placebo	299	>10	3.5	Rate of change in root z score	-0.01 vs -0.03 z/y	.68	86% in both groups received β -blockers
COMPARE ¹²	Losartan vs usual care	233	>18	3.0 (SD,0.4)	Change in absolute root diameter	0.77 vs 1.35 mm	.01	86% in both groups received α -blockers
Aortic Irbesartan Marfan Study (AIMS)	Irbesartan + β - blocker vs placebo + β -blocker	192	6-40	5	Rate of change in absolute root diameter	+0.53 mm vs +0.74 mm	.03	Unpublished study, presented at 2018 European Society of Cardiology meeting ¹⁴
Spanish ¹⁵	Losartan vs atenolol	140	5-60	3.0	Change in root z score or absolute diameter	-0.01vs -0.04 Z/y	.19	None
Taiwanese ¹⁶	Losartan + β -blocker vs β -blocker	28	None specified	3	Rate of change in absolute root diameter	0.10 vs 0.89 mm/y	.02	Pilot study open label
Ghent Marfan Trial ¹⁷	Losartan + β -blocker vs placebo + vs β -blocker	22	>10	3	Rate of change in absolute root diameter or z score	1mm/3 y in both groups	>.99	Difficulties with recruitment ¹⁷
Italian	Losartan vs nebivolol vs losartan + nebivolol	Not reported	1-55	4	Rate of change in absolute root diameter or z score	Unpublished	Unpublished	Unpublished study ¹⁷

Hofman Bowman i wsp. JAMA Cardiol. Published online May 8, 2019. doi:10.1001/jamacardio.2019.1176

Czynniki ryzyka ostrego rozwarstwienia aorty piersiowej

- Płeć męska
- Wiek > 65 lat
- **Nadciśnienie tętnicze**
- **Palenie papierosów**
- Obecność tętniaka aorty
- Wrodzone zaburzenia:
 - Zespół Marfana
 - Zespół Loeys-Dietz
 - Zespół Ehlers-Danlos, typ naczyniowy
 - Dwupłatkowa zastawka aortalna
- Choroby zapalne
 - Zapalenie aorty, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, zapalenie tętnic Takayasu, SLE

Obserwacje odległe 646 pacjentów z MFS

- Dg: Kryteria z 2010
- Obserwowani w latach **1998-2013**
- Średni wiek 36 ± 14 lat,
- 312 M (52%), BSA 2.0m^2 ,
- *FBN1*mut 83%
- Leczenie chirurgiczne aorty wstępującej: **240/646, 37%**
 - Z powodu dyssekcji przed pierwszym obrazowaniem 46/646, 7%
 - Operacja planowa po pierwszym obrazowaniu 141/646 (21.8%)
 - Operacja planowa w trakcie obserwacji: 53/646 (8.2%)
 - 2/646 (0.3%) dyssekcje aorty w trakcie obserwacji

Charakterystyka kliniczna pacjentów i parametry kliniczne związane z AAD typu B

	Mean	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
		HR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value
n	600						
Age, yrs	40 ± 14	1.0	1.0-1.0	0.697			
Male	312 (52%)	1.9	0.9-4.0	0.074			
BSA, m ²	2.0 ± 0.2	1.6	0.4-7.5	0.534			
<i>FBN1</i> mutation	448 (75%)	1.2	0.4-3.6	0.686			
Blood pressure, mm Hg							
Mean arterial pressure	90 ± 10	1.0	1.0-1.0	0.659			
Systolic blood pressure	123 ± 15	1.0	1.0-1.0	0.891			
Pulse pressure	49 ± 12	1.0	1.0-1.0	0.766			
Medications							
Beta-blocker	426 (73%)	0.7	0.3-1.5	0.428			
ARBs	146 (25%)	0.4	0.2-1.3	0.115	0.3	0.1-0.9	0.030
ACE inhibitors	39 (7%)	2.4	1.0-6.5	0.072			
Calcium-channel blockers	20 (3%)	2.6	0.6-11.0	0.193			
Diuretic agents	33 (6%)	1.5	0.5-4.8	0.531			

Den Hartog AW i wsp. , J Am Coll Cardiol 2015; 65:246-54

10-letnie ryzyko rozwarstwienia aorty typu B w zespole Marfana

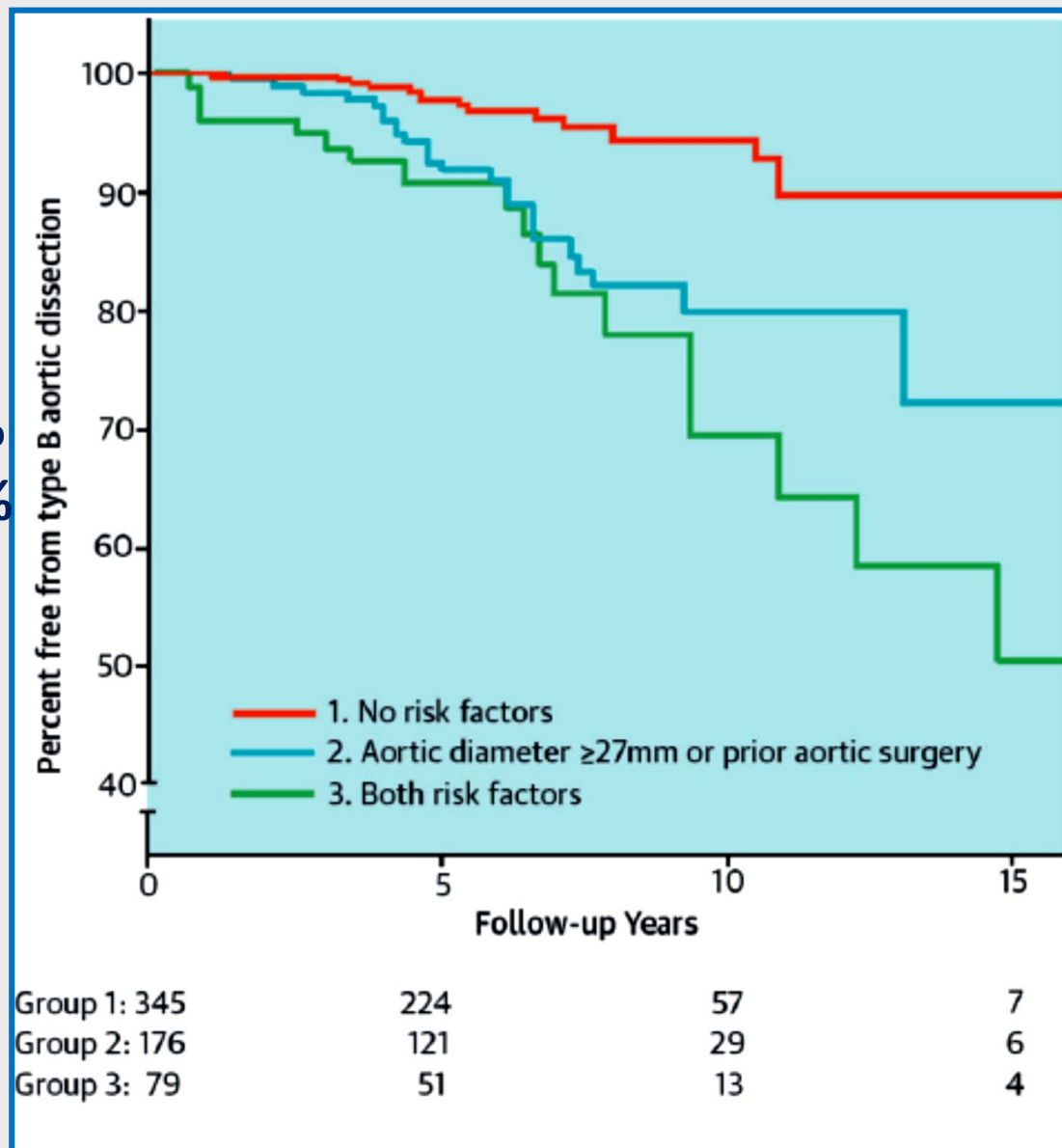
53/600 (8.8%)

osób miało AAD typu B

- bez czynników ryzyka: 6%
- z 1 czynnikiem: 19%
- z dwoma czynnikami: 34%

Czynniki ryzyka:

- Przebyta operacja aorty
- Wyściowy wymiar aorty zstępującej $\geq 27\text{mm}$



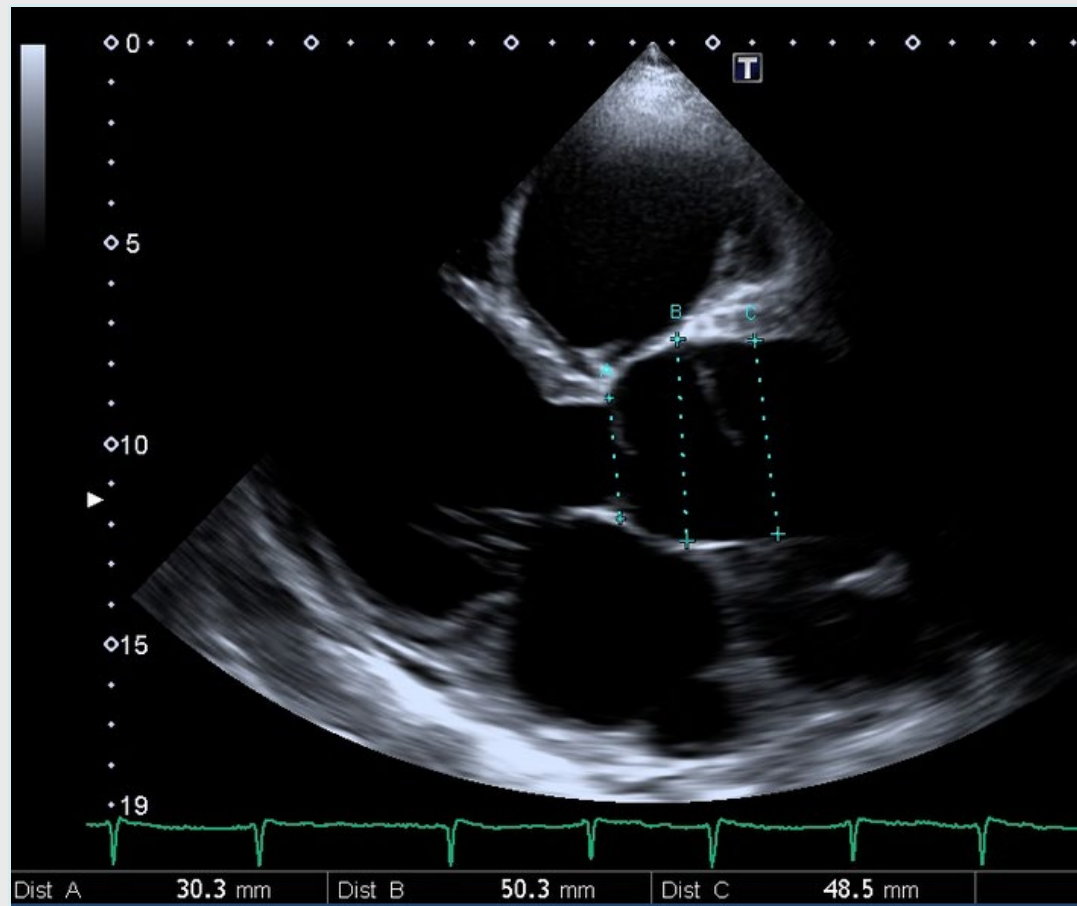
Dziedziczne zespoły aortalne

Diagnostyka/diagnostyka różnicowa

Konieczność badań okresowych

Wskazania do leczenia operacyjnego

Zwiększanie bezpieczeństwa pacjentów



Rozpoznanie dziedzicznej aortopatii a interwencji na tętniakach aorty wstępującej

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Zalecane jest wykonanie zabiegu operacyjnego u pacjentów z zespołem Marfana i tętniakiem opuszki aorty o maksymalnej średnicy aorty ^c ≥ 50 mm	I	C
Powinno się rozważyć wykonanie zabiegu operacyjnego u pacjentów z tętniakiem opuszki aorty z następującymi maksymalnymi średnicami aorty wstępującej: ≥ 45 mm u pacjentów z zespołem Marfana i czynnikami ryzyka^d ≥ 50 mm u pacjentów z dwupłatkową zastawką i czynnikami ryzyka^{e, f} ≥ 55 mm w przypadku innych pacjentów bez elastopatii^{g, h}	IIa	C
Można rozważyć przyjęcie niższych progów do podejmowania interwencji, uwzględniając powierzchnię ciała u pacjentów niskiej postury lub w przypadku szybkiej progresji, niedomykalności zastawki aortalnej, planowanej ciąży i preferencji pacjenta	IIb	C

Czynniki ryzyka decydujące o przyspieszeniu decyzji o zabiegu w dziedzicznych zespołach aortalnych

- Występowanie rozwarstwienia aorty w wywiadach rodzinnych
- Nadciśnienie tętnicze
- Wzrost średnicy aorty >3 mm/rok
- Ciężka niedomykalność aortalna lub mitralna
- Planowana ciąża

Erbel R i wsp. Eur Heart J. 2014;35:2873-926:

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases

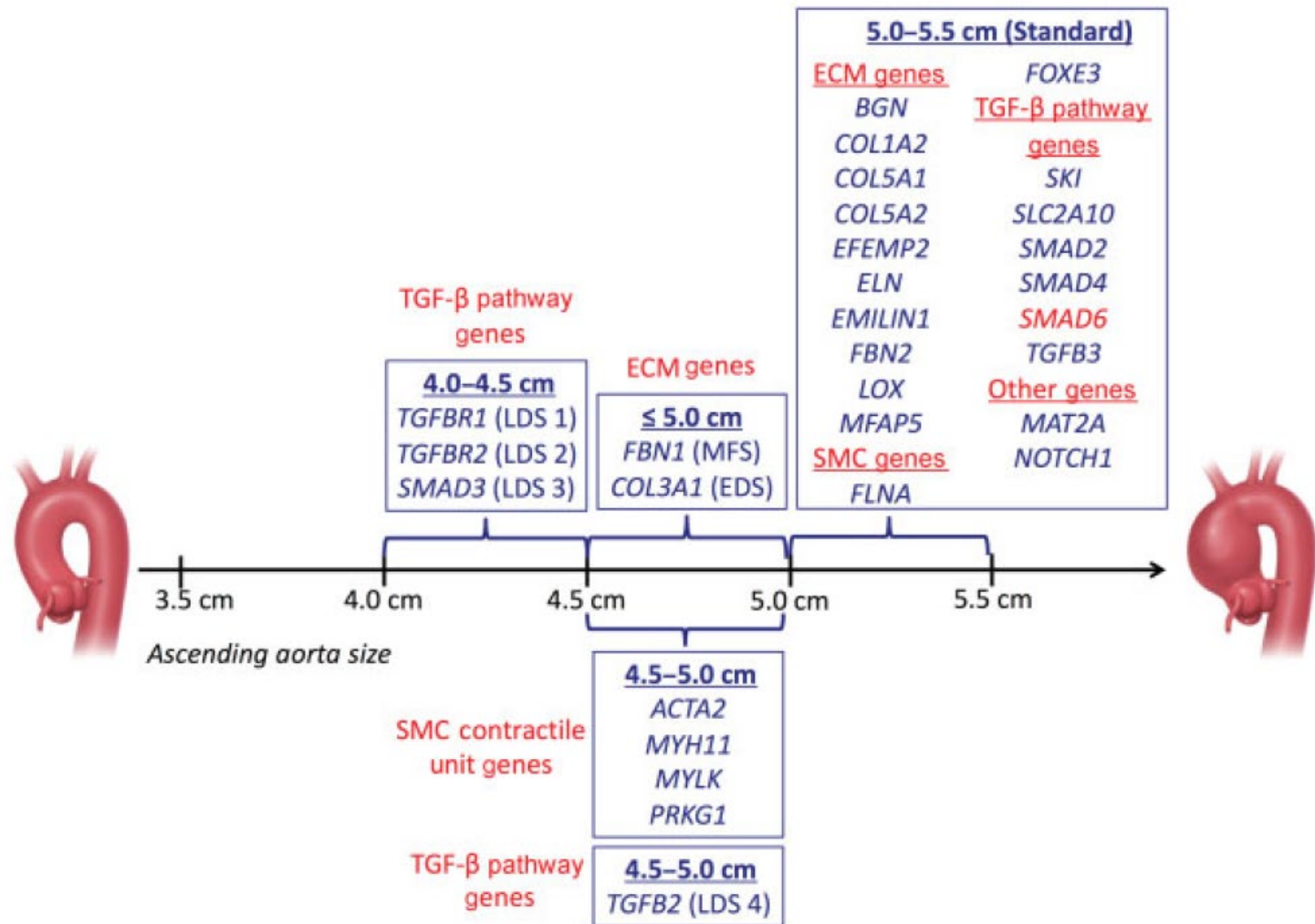
Wskazania do operacji w patologii aorty wstępującej odniesienie do badań genetycznych w standardach ESC 2017

B. Tętniak opuszki lub części wstępującej aorty piersiowej^d (niezależnie od nasilenia niedomykalności aortalnej)		
Naprawa zastawki aortalnej z zastosowaniem reimplantacji lub remodelingu z plastyką pierścienia, wykonywana przez doświadczonego chirurga, jest zalecana u młodych pacjentów z poszerzeniem aorty wstępującej i trójpłatkową zastawką aortalną	I	C
Operacja jest zalecana u pacjentów z zespołem Marfana i poszerzeniem aorty wstępującej oraz maksymalnym jej wymiarem ≥ 50 mm	I	C
Należy rozważyć operację w przypadku patologii aorty wstępującej z maksymalnym wymiarem aorty:	Ila	C
• ≥ 45 mm u pacjentów z zespołem Marfana i obecnymi dodatkowymi czynnikami ryzyka ^e lub u chorych z mutacjami w genach TGFBR1 lub TGFBR2 (z uwzględnieniem zespołu Loeysa-Dietza) ^f	Ila	C
• ≥ 50 mm u pacjentów z zastawką dwupłatkową z dodatkowymi czynnikami ryzyka ^e lub koarktacją aorty	Ila	C
• ≥ 55 mm u wszystkich pozostałych pacjentów	Ila	C
Jeżeli zasadniczym wskazaniem do operacji jest patologia zastawki aortalnej, należy rozważyć wymianę opuszki lub części wstępującej aorty w przypadku jej poszerzenia ≥ 45 mm, zwłaszcza w przypadku zastawki dwupłatkowej ^g	Ila	C

^eWywiad rodzinny rozwarstwienia aorty (lub wcześniejsze wystąpienie u pacjenta spontanicznego rozwarstwienia naczynia), ciężka niedomykalność aortalna lub niedomykalność mitralna, planowana ciąża, nadciśnienie systemowe i/lub powiększanie wymiaru aorty > 3 mm/rok (w powtarzalnych pomiarach tą samą techniką obrazowania bramkową elektrokardiografią, na tym samym poziomie aorty, ocenione bezpośrednio, potwierdzone inną metodą obrazowania)

^fMożna rozważyć niższy punkt odcięcia na poziomie 40 mm dla kobiet z niskim BSA, pacjentów z mutacją TGFBR2 lub chorych z ciężkimi patologiami pozaaortalnymi [60]

Genetyka praktyczna tętniaków i rozwarstwień aorty piersiowej



EMERGENCY ALERT CARD

**DO NOT SEND THIS PERSON HOME
UNTIL THE POSSIBILITY OF AORTIC
DISSECTION IS RULED OUT.**

<https://www.marfan.org/expectations/treatment/emergencies>

Karta bezpieczeństwa w sytuacji zagrożenia - zespół Marfana

**Nie odsyłaj tego pacjenta do domu,
dopóki nie wykluczysz rozwarstwienia
aorty**

Nazwisko i imię

<https://www.marfan.org/expectations/treatment/emergencies>

Ostre zespoły aortalne

Główne objawy kliniczne i powikłania

	Typ A	Typ B
Ból w klatce piersiowej	80%	70%
Ból pleców	40%	70%
Nagłe wystąpienie bólu	85%	85%
Ból przemieszczający się	< 15%	20%
Niedomykalność aortalna	40–75%	N/A
Tamponada serca	< 20%	N/A
Niedokrwienie mięśnia sercowego lub zawał serca	10–15%	10%
Niewydolność serca	< 10%	< 5%
Wysięk opłucnowy	15%	20%
Omdlenie	15%	< 5%
Duże deficyty neurologiczne (śpiączka/udar mózgu)	< 10%	< 5%
Uszkodzenie rdzenia kręgowego	< 1%	NR
Niedokrwienie krezki	< 5%	NR
Ostra niewydolność nerek	< 20%	10%
Niedokrwienie kończyny dolnej	< 10%	< 10%

NR — nie odnotowano; NA — nie dotyczy. Odsetki są zaokrąglone

*Erbel R i wsp. Eur Heart J. 2014;35:2873-926:
2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases*



Ostrzeżenie FDA o możliwości wywoływania tętniaka aorty u pacjentów z dziedziczną predyspozycją (MFS, LDS, EDS)

- ...”FDA warns that fluoroquinolone antibiotics can cause aortic aneurysm in certain patients...”

- **Fluorochinolony** mogą zwiększyć częstość występowania rzadkich ale poważnych zdarzeń niepożądanych (dyssekcje dużych tętnic, włącznie z aortą), np.
 - ciprofloksacyna, np. Ciprinol
 - ofloksacyna,
 - norfloksacyna
 - i inne
- Powszechnie stosowane w infekcjach dolnych dróg oddechowych i układu moczowego

*Dziedziczne zespoły aortalne
- czy można zapobiec powikłaniom?*

- Wczesne rozpoznanie
- Regularne badania okresowe aorty
- Rygorystyczna kontrola ciśnienia tętniczego, dostosowanie aktywności fizycznej, stosowanie leków (w pierwszej kolejności beta-blokery), sartany korzystne w zapobieganiu AAD typu B
- Zwiększanie świadomości w społeczeństwie

Podziękowania

- OBP
 - Dr E. Michalak
 - Dr B. Foss-Nieradko
 - Dr P. Chmielewski
 - Dr M. Stępień-Wojno
- Zakład Genetyki Medycznej WUM (15 wspólnych publikacji)
 - Prof. dr hab. Rafał Płoski
 - Mgr Piotr Stawiński
- Zakład Biologii Medycznej
 - Prof. Anna Lutyńska
 - Dr Maria Franaszczyk
 - Dr J. Ponińska
- Zakład Radiologii
 - Dr. Hab.. Ilona Michałowska i zespół
 - Dr Magdalena Marczak