

**Ahol a szívsebészet és a molekuláris biológia
találkozik:**

**Az aortagyök rekonstrukciós beavatkozások
speciális vonatkozásai Marfan-szindrómában**

Rektori Pályamunka

Ágg Bence Károly

Benke Kálmán

Semmelweis Egyetem
Általános Orvostudományi Kar



Magyar Marfan
Alapítvány



Semmelweis
Egyetem



Szívsebészeti
Klinika

Témavezető: Dr. med. habil. Szabolcs Zoltán PhD, egyetemi docens,
Szívsebészeti Profilverető, Városmajori Klinikai Tömb

**Budapest
2012**

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
2. A Marfan-szindróma és annak kardiovaszkuláris manifesztációinak kórélettana és klinikuma	7
2.1 A Marfan-szindróma manifesztációi és diagnózisa	7
2.2. A Marfan szindróma kardiovaszkuláris megnyilvánulásai.....	12
Aortagyök dilatáció és aorta dissectio	12
Marfan cardiomyopathia	17
Egyéb kardiovaszkuláris eltérések Marfan-szindrómában.....	19
2.3. A Marfan szindróma molekuláris pathogenesis	21
Lehetőség a gyógyszeres kezelésre: Losartan	25
3. A Marfan-szindrómával kapcsolatos kutatások komplex megközelítését elősegítő előrelépések hazánkban.....	27
3.1 A konziliáriusi hálózat kiépítése	27
3.2. Marfan Regiszter	28
3.3. Marfan Biobank.....	28
4. A Marfan-szindrómában végzett aortagyök rekonstrukciós beavatkozások indikációjával kapcsolatos eredményeink	31
4.1. A Marfan-szindróma aortaérintettségének természetes lefolyására vonatkozó hipotézisünk	31
4.2. Az aorta dissectiót előrejelző paraméterek	34
Irodalmi adatok	34
Vizsgált populáció, módszerek	34
Eredményeink: a szérum TGF- β szint, a karfesztaóvolság-testmagasság arány, s a striák, mint prognosztikus faktorok	36
Következtetések, távlati célkitűzések.....	39

4.3. Az aortabíletnyű megtartó és a billentyűcserével egybekötött eljárások indikációjának optimalizálása.....	41
Eredményeink és következtetéseink.....	41
5. A Marfan-szindrómában jellemző primer myocardialis érintettség, mint a közvetlen posztoperatív időszak súlyos keringési szövődményeinek előidézője	44
5.1. Vizsgált populáció, módszerek	44
5.2. Eredményeink	46
5.3. Következtetések, távlati célkitűzések.....	48
6. Összefoglalás	50
Irodalomjegyzék	52
Saját hivatkozott publikációk jegyzéke	57
Köszönetnyilvánítás.....	58

Rövidítések jegyzéke

ACE-inhibitor: Angiotensin
Convertase Enzyme inhibitor

ASHR: Karfeztávolság testmagasság
arány

ATF: Activating Transcriptional Factor

BAV: Bicuspidic Aortic Valve

CT: Computed Tomography

FBN1: fibrillin-1 fehérjét kódoló gén

IVUS: IntraVascular Ultrasound

JNK: Jun N-terminal associated Kinase

LAP: Latency Associated Protein

LLC: Large Latent Complex

LTBP: Latent TGF- β Binding Protein

LVEDD: Left Ventricular Enddiastolic
Diameter

LVESD: Left Ventricular Endsystolic
Diameter

MAPK: Mitogen Associated Protein
Kinase

MC: Marfan cardiomyopathy

MET: Metabolic Equivalent for Task

MFS: Marfan szindróma

MMA: Magyar Marfan Alapítvány

MMP: Matrix metalloproteinase

MNA: Mini Nutritional Assessment

MPS: mitralis prolapsus szindróma

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MTHFR: Methylene-
TetraHydroFolate-Reductase

RECK: Membrane-anchored MMP-
inhibitor

SLC: Small Latent Complex

Tak1: TGF- β associated Kinase

TGF- β : Transforming Growth Factor β

TIMP: Tissue Inhibitor of
Metalloproteinase

USLS: Upper segment – Lower
segment ratio (Felső szegment – alsó
szegment arány)

1. Bevezetés

Marfan-szindrómában a szem érintettsége megfelelő kezelés nélkül akár a látás elvesztéséhez vezethet, a vázrendszeri megnyilvánulások súlyos esetekben többszöri műtéti beavatkozást igénylő gerincferdülés, szegycsont-deformitás formájában jelentkeznek. Mindezen, az életminőséget negatívan befolyásoló manifesztációk mellett azonban a tünetegyüttesben szenvedők várható élettartamát elsősorban a szív- és érrendszeri eltérések befolyásolják. Ennek oka kettős. Egyrészt a fel nem derített, vagy rendszeres kardiológiai ellenőrzésen meg nem jelenő Marfan-szindrómások esetében nincs lehetőség a felszálló aorta dilatációjának felismerésére és az esetleges aorta dissectiót megelőző profilaktikus aortagyök rekonstrukciós beavatkozásra. Másrészt azonban – tekintettel arra, hogy az aortaérintettség, azon belül is a főútóér aneurysmája, s a Stanford klasszifikáció szerinti „A” típusú dissectiója Marfanosok esetében szignifikánsan alacsonyabb életkorban jelentkezik, mint más etiológiák mellett – a szívsebészeti beavatkozásra is sokkal alacsonyabb életkorban kerül sor. A szívsebészeti beavatkozásoknak az életminőséget és a várható élettartamot kedvezőtlenül befolyásoló szövődményeitől azonban a fiatal Marfan-szindrómások sem mentesek.

Egy nemrégiben megjelent tanulmány (Kimura N és mtsai 2011) igazolja, hogy a fiatalokban (45 év alatt) aorta dissectio indikációjával végzett aortagyök rekonstrukciós beavatkozásokat követő 5 és 10 éves túlélés semmivel sem kedvezőbb, mint az idősebb korban kivitelezett azonos típusú és indikációjú műtétek esetében, míg a szövődmények, s a reoperációk száma sokkal kedvezőtlenebb a fiatalabb csoportban. A Városmajori Szívsebészeti Klinikán az elmúlt 22 év alatt operált több mint 100 Marfan-szindrómás pácienssel kapcsolatban szerzett tapasztalatok azt sugallják, hogy a profilaktikus célzattal, illetve az aorta annuloectasia kezelése céljából végzett műtétekre vonatkozóan is levonhatjuk a tanulságot a fenti közleményből. Az aortagyök rekonstrukción átesett Marfan-szindrómások egy részénél ugyanis – a klasszikus komplikációk mellett (vérzés, septicus szövődmények) – több olyan szövődményt sikerült megfigyelni a közvetlen posztoperatív időszakban és a hosszú távú utánkövetés periódusa alatt, melyek az azonos műtéti típuson más etiológiai háttér mellett kialakult aortaérintettség miatt átesettek esetében egy alkalommal sem jelentkeztek. Ilyen

szövődmény volt többek között a súlyos, bal kamra dilatációjával kísért keringési elégtelenség vagy a ventricularis arrythmiák visszatérő megjelenése. A fiatal korban elvégzett aortagyök rekonstrukciós beavatkozás tehát védelmet nyújt az aorta dissectio kialakulásával szemben, ám különösen Marfan-szindrómások esetében, a műtétet megelőzően kardiológiai szempontból panaszmentes pácienseknél számos életet fenyegető szövődménnyel járhat.

Ezen szövődmények megelőzése érdekében folytatott kutatásaink során két különböző megközelítést alkalmaztunk. Mindenekelőtt a szövődmények, azon belül is a posztoperatív szívelégtelenség, háttérében álló feltételezett patomechanizmus, vagyis a Marfan cardiomyopathia jobb megismerésére törekedtünk, hogy az így nyert ismeretek birtokában a komplikációk előre jelezhetők legyenek, s megelőzhetővé váljanak. Dolgozatunkban bemutatjuk azon eredményeinket, melyek bizonyítják a Marfan cardiomyopathia létezését és a posztoperatív időszakban kialakuló súlyos szívelégtelenség létrejöttében betöltött szerepét.

Feltételezésünk szerint a Marfan-szindrómában kialakuló aorta dissectio és aortadilatáció nemcsak klinikai, hanem patogenetikai szempontból is élesen elkülönülő manifesztáció. A klinikai tapasztalatok azt támasztják alá, hogy a patomechanizmus a két esetben nem csak mennyiségi, hanem minőségi jellemzőiben is különbözik. Ezen hipotézisünkre építve kutatásunk második pillérét azon faktorok felderítése képezte, melyek elősegíthetik annak előrejelzését, hogy a két patogenetikai útvonal közül az adott páciens esetében melyik válik dominánssá. Jelen munkánkban ismertetett eredményeink átültetve a gyakorlatba elősegíthetik a profilaktikus aortagyök rekonstrukciós beavatkozások optimális időpontjának megválasztását. Így az aorta dissectióra hajlamosak esetében az eddigiekhez hasonlóan, még biztonságos időben elvégezhető lenne a műtét, ám azoknál, akiknél a dissectio nem valószínű, ott a műtét, és azzal együtt a súlyos szövődmények is későbbi időpontra tolódnának át.

2. A Marfan-szindróma és annak kardiovaszkuláris manifesztációinak kórélettana és klinikuma

2.1 A Marfan-szindróma manifesztációi és diagnózisa

A Marfan-szindróma a kötőszövet autoszomális domináns öröklődésű betegsége, amely a fibrillin 1 gén érintettsége következtében alakul ki. Ezen gén terméke, a fibroblastok által termelt glikoprotein, amely extracelluláris mátrixban lévő microfibrillumok fő alkotórésze. A fibrillin 1-et kódoló gén a 15q21 kromoszómán helyezkedik el, és több mint 500-féle mutációja lehetséges, melynek következtében károsodik a fehérje szintézise, szekréciója vagy a kötőszövetbe történő beépülése. Ez többek között az aorta falában kialakuló elváltozáshoz, az ún. cystikus media necrosishoz vezet, melyet sokáig a Marfan szindrómára jellemző szövettani elváltozásnak tartottak.

A szindrómához kapcsolódó legtöbb kóros eltérés magyarázható a kötőszövet strukturális zavarával. Az expresszivitás különböző mértékű lehet, melyhez változatos klinikai kép társul. Típusos csontrendszeri elváltozások esetén a betegeknek jellegzetes marfanoid küllemük van: magasak, vékonyak, karjuk fesztávolsága nagyobb, mint a testmagasságuk, gyakran a mellkasuk és a gerincük is deformitást mutat. Az arachnodactilia (pókujjúság) a láb- és kézközépcsontok, valamint az ujjpercek meghosszabbodása következtében kialakuló kórkép, amely szorosan kapcsolódik a Marfan szindrómához.

A Marfan szindróma diagnosztikus kritériumait az úgynevezett Gent nozológia tartalmazza, vagyis ez a rendszer határozza meg, hogy kinél állapítható meg a tünetegyüttes. Az első átfogó kritériumrendszert 1996-ban dolgozták ki, de a korszerű genetikai vizsgálómódszerek térnyerése és a társszindrómák körének bővülése indokoltá tette annak megújítását. Ennek megfelelően 2007-ben Brüsszelben a téma szakértőiből álló nemzetközi testület számos elemében módosította a nozológiát. (Loeys BL és mtsai 2010) Az amerikai Nemzeti Marfan Alapítvány (National Marfan Foundation) támogatásával készült megújult nozológia a major és minor kritériumok megkülönböztetésének eltörlésével, a genetikai vizsgálatok eredményének

hangsúlyosabbá tételével és a vázrendszeri és egyéb szisztémás tünetek osztályozására bevezetett pontrendszerrel alapvető változásokat hozott a Marfan szindróma kórismézésében.

A kórisme az úgynevezett major- és minor kritériumok felállításán alapszik. A családi anamnézis alapján két csoportra osztható a kritériumrendszer.

Amennyiben a beteg családjában még nem fordult elő a tünetegyüttes, a módosított Ghent kritériumok értelmében a Marfan szindróma akkor diagnosztizálható, ha a tünetek az alább feltüntetett négy mintázatának egyike fellelhető a vizsgált egyénen.

Az első mintázat aorta érintettsége és ectopia lentis közös jelenléte. Az aorta érintettsége és nagy valószínűséggel Marfan szindrómát okozó fibrillin-1 mutáció megléte esetén is kimondható a kórisme. Az aorta érintettsége és a megfelelő szisztémás pontszám alapján megállapított szisztémás érintettség a legmegbízhatóbb diagnosztikus faktor. Végül, de nem utolsósorban az ectopia lentis és a fibrillin-1 bizonyítottan aorta érintettséget okozó mutációjának megléte is kimeríti a Marfan szindróma fogalmát.

Az **aorta érintettsége** Marfan szindrómában az aortagyök dissectióját vagy dilatációját jelenti. Az aortagyök dilatációja akkor állapítható meg, ha a Valsalva sinusok szintjében mért aortaátmérő korra és testfelületre vonatkoztatott Z-score értéke legalább 2 (azaz ≥ 2). Z-score azt mutatja meg, hogy a vizsgált paraméter a populációra jellemző standard deviáció hányszorosával tér el a populáció átlagától. A populáció ez esetben a vizsgált személlyel azonos korú és testfelszínű egyének csoportja. A Marfan szindrómában a sinus Valsalvae szintjén mért aortaátmérőre vonatkozó Z-score megállapításakor tehát azt vizsgáljuk, hogy a fent bemutatott csoportra jellemző átlagos átmérőtől milyen mértékben tér el a vizsgált személy aortagyök átmérője a populáció standard deviációját választva egységnyiinek. A mérést legalább három transoesophagealis echocardiographiás képen, a Valsalva sinusok magasságában, az aortabillentyű síkjával párhuzamosan, a véráram tengelyére merőlegesen kell elvégezni.

Ectopia lentis kimutatása réslámpa használatával, a pupilla maximális dilatációját követően történhet. A szemlencse Marfan szindrómában leggyakrabban

felfelé és temporális irányban diszlokálódik. A Marfan szindróma diagnózisának felállításakor szemészeti kontroll vizsgálat is szükséges az eltérés kizárása céljából.

Szisztémás érintettség kapcsán pontokkal jellemezzük a tünetek súlyosságát. A szisztémás pontszám az alábbiakból tevődik össze:

- ❖ Csukló ÉS hüvelykujj tünet együttes fennállása – **3 pont**
- ❖ Csukló VAGY hüvelykujj tünet (csak az egyik van jelen) – **1 pont**

A hüvelykujj tünet akkor pozitív, ha a beteg addukált (tenyér felé közelített) hüvelykujj distalis phalanxa (második perce) teljes egészében túlnyúlik a tenyér ulnaris (kisujj felőli) szélén. A csuklótünet akkor áll fenn, ha a hüvelykujj ujjbegye a kisujj körmét teljesen befedi az ellenoldali csukló körülfogásakor (1. ábra).



1. ábra A Marfan-szindróma kéztünetei. (a) Arachnodactyly (b) Csukló tünet (c) Hüvelykujj tünet

- ❖ Pectus carinatum – **2 pont**
- ❖ Pectus excavatum, vagy a mellkas aszimmetriája – **1 pont**

Tyúkmell, illetve a susztermell fontos mellkasi manifesztációja a Marfan-szindrómának.

- ❖ A sarok valgusállása (hindfoot valgus) – **2 pont**
- ❖ Egyszerű pes planus (lúdtalp) – **1 pont**

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

❖ Spontán pneumothorax – **2 pont**

❖ Duralis ectasia – **2 pont**

A lumbosacralis duralis ectasia (a kemény agyhártya tágulata az ágyékcsigolyák és/vagy a keresztcsont magasságában, mely gyakran az utóbbi csontok erózióját okozza) szenzitív, ám kevésbé specifikus jegye a Marfan szindrómának, ezért nem kezelhető továbbra is az aorta érintettséggel vagy az ectopia lentisszel egyenrangú kritériumként. Ennek oka, hogy durazsák tágulatát egyaránt leírták Loeys-Dietz szindrómában, illetve vascularis típusú Ehlers-Danlos szindrómában.

❖ Protrusio acetabuli – **2 pont**

A csípőízület ízületi vápája, az acetabulum túl mély és súlyosabb esetben bebolttosul a medence üregébe.

❖ Csökkent felső szegment - alsó szegment arány (USLS – upper segment/lower segment ratio) ÉS fokozott karfesz távolság – testmagasság arány ÉS súlyos scoliosis hiánya – **1 pont**

Normál fehérbőrű populációban az USLS érték nagyobb, mint 0,85; míg egészséges feketéknél ez az arány mindig 0,78 felett marad. Gyermekeknél a következő értékek számítanak abnormálisnak: 5 éves kor alatt USLS <1,00; 7 éves korig USLS <0,95; míg 8-9 éveseknél USLS < 0,90. A 10 év feletti gyermekekre már a felnőtteknél alkalmazott 0,85-ban meghatározott határérték érvényes. Felnőtteknél az 1,05-nál nagyobb karfesz távolság-testmagasság arány képezi a fenti kritérium másik alappillérét. A fenti arányok nem értelmezhetők súlyos scoliosis vagy kyphosis esetén. Az alsó szegment a symphysis pubica tetejének (megközelítőleg a szeméremdomb magasságában) távolsága a földtől, míg a felső szegment a testmagasság és az alsó szegment különbségeként számítható.

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

A scoliosis megállapítható, ha előrehajlaskor a jobb és a bal mellkasfél bordái között legalább 1,5 cm-es vertikális eltérés figyelhető meg, vagy ha az ún. Cobb-szög meghaladja a 20°-ot.

❖ A könyék csökkent feszíthetősége – **1 pont**

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

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

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

❖ Striák a bőrön – **1 pont**

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

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

Marfan szindrómában a myopia igen gyakori, s általában igen korán jelentkezik, meglehetősen gyors progressziót mutat, továbbá vizsgálata a mindennapos szemészeti rutin részét képezi, ám specificitása igen alacsony.

❖ A mitralis billentyű prolapsusának bármely formája – **1 pont**

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

Minden testi tünet megléte esetén **20 pont** szerezhető, s a szisztémás érintettség akkor mondható ki, ha a vizsgált egyén **szisztémás pontszáma legalább 7**.

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

A Marfan szindróma diagnózisa pozitív családi anamnézis esetén. A tünetek három további együttállása esetén kimondható a Marfan szindróma kórisméje, ha a családban már előfordult, a már részletesen ismertetett kritériumoknak megfelelően diagnosztizált tünet-együttesek vannak jelen.

Ectopia lentis és a szisztémás érintettség, a szisztémás pontszám alapján, illetve az aorta érintettsége. (Naser M és mtsai, 2008)

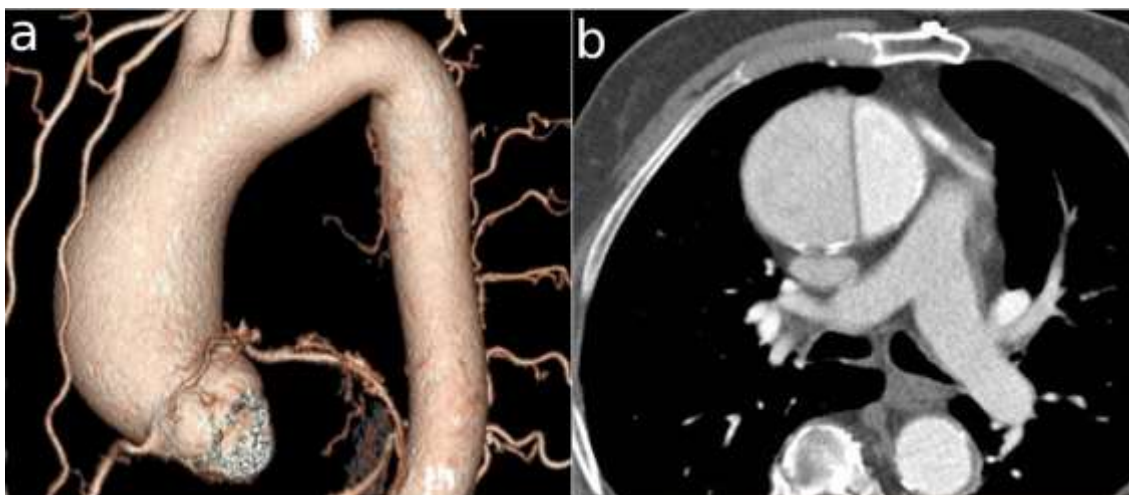
2.2. A Marfan szindróma kardiovaszkuláris megnyilvánulásai

Aortagyök dilatáció és aorta dissectio

Az **aorta aneurysma** (2. ábra) kifejezés alatt a főverőér falának meggyengüléséből adódó kóros tágulatot értjük. Az aorta mediájának cystikus degenerációja okozza a szövetgyengülést, mely hisztológiai vizsgálatokkal bizonyított. Marfan szindrómában az aneurysma kialakulása a kollagén lebontásának és szintézisének megváltozott egyensúlyára vezethető vissza, melyet lokális gyulladásos infiltrátumok és az általuk termelt és szabályozott destruktív proteolitikus enzimek közvetítenek. Ebben a tekintetben a mátrix metalloproteinázoknak (MMP) egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak, amelyek későbbi vizsgálataink tárgyát fogják képezni. Az aorta aneurysmában a mátrix metalloproteázok szintje emelkedett az ép aortafal esetén mért szinttel szemben. Ezen enzimek képesek az extracelluláris mátrix komponenseinek lebontására (kollagénnek, elasztin, proteoglikánok). Ezzel egyidejűleg a MMP-inhibitorok szintje lecsökken a szövetekben, amely újabb lökést ad a degradáció folyamatának.

Régóta ismert tény, hogy az aneurysmák átmérője egyenesen aránylik a ruptura kockázatával. 4 cm vagy annál kisebb átmérőjű aneurysma esetén nincs rupturaveszély;

4-5 cm nagyságúak 1%-a; 5-6 cm nagyságúak 11%-a; 6cm-nél nagyobb átmérőjűek 25%-a reped meg évente. 5 cm felett szükségessé válhat a protézis-beültetés, mivel az operatív mortalitás 5% körüli érték, ellenben a ruptura utáni halálozási arány meghaladja az 50%-ot.



2. ábra A felszálló aorta érintettsége Marfan-szindrómában (a) Aorta ascendens dilatáció 3 dimenziós CT rekonstrukciója (b) „A” típusú aorta dissectio CT felvétele

Az aorta nyomásálló rétegének, a tunica mediának bármely okból bekövetkező szöveti károsodása a réteg berepedéséhez vezethet, és a berepedésen keresztül az érfali rétegek közé nagy nyomással betörő vér hosszában, lap szerint szétválaszthatja ezeket a fali rétegeket, létrehozva ezzel az **aorta dissection**nak (2. ábra) nevezett pathológiai entitást. Dissectio során a tóduló vér szétnyomja az aorta rétegeit, és egy vérrel teli csatornát alkot az aorta falában. A létrejött csatorna az adventitia szakadásán keresztül betörhet különböző terekbe, ahol masszív vérzést okozhat, illetve a pericardiumba való betörés esetén szív tamponádot. A disszectio súlyossága az aortaérintettségtől függ, melyet a laesio proximális vagy distalis elhelyezkedése ad meg. A retrográd dissectio az aortabillentyű szerkezetének rupturáját okozhatja. Az aorta dissectio klasszikus klinikai tünetei a hirtelen jelentkező erős fájdalom, amely rendszerint a mellkas elülső részén kezdődik, és a lapockák között a hátba sugárzik. Ezen tünetek gyakran miokardiális infarktusra emlékeztethetik a klinikust, de a kötőszöveti rendellenességben szenvedő beteg esetén kifejezetten fontos az aorta dissectio minél előbbi kizárása.

Diagnosztika

A Marfan szindróma kapcsán kialakult aneurysma differenciáldiagnózisában több másfajta kötőszöveti betegség is szóba jöhet, illetve atherosclerosis, hypertonia, infekciós eredet, óriás-sejtes arteritis és az aorta traumái is. Szintén elkülönítendő a Marfan szindrómától a kéthegyű aorta billentyű meglétével járó tünetegyüttes (BAV), mely amellet, hogy a leggyakoribb veleszületett szívet érintő rendellenesség - prevalenciája elérheti az 1%-ot - nemritkán társul a felszálló aorta jellemzően igen erőteljes tágulatával. Az elkülönítés alapjául a Marfan szindrómához köthető, egyéb szervrendszert érintő eltérések hiánya, az alacsony szisztémás pontszám szolgálhat. Fontos kiemelni azonban, hogy a BAV nem egységes betegségcsoport, melynek hátterében több gén mutációja állhat. Ezek közül egyelőre csak a NOTCH1, egy juxtacrin – a sejtek érintkezését feltételező – jelátviteli formáért felelős receptor fehérjét kódoló génszakasz ismert, mely fontos szerepet játszik az artériákat alkotó sejtek differenciálódásában a korai embrionális életben. A KCNJ2, egy káliumion csatorna, melynek funkcionyeréses mutációja felelős lehet a súlyos szívritmuszavarokat okozó rövid QT szindrómáért is ismert, melyek a BAV eseteknek csak egy meglehetősen szűk, masszív billentyűmeszesedéssel és egyéb veleszületett szívbetegségekkel jellemezhető részéért felelősek. Feltételezik azonban, hogy az 5-ös, a 13-as és a 18-as kromoszómák hosszúkarján található egyes lókuszok szintén oki szerepet játszhatnak egyes BAV esetek kialakulásában. Az említett gének ellenben egyéb eltérésekért is felelősek lehetnek. Ezen tünetek közé sorolhatóak a Marfan szindrómában jellemző gerincferdülés vagy a pectus excavatum is. Ezek a manifesztációk, a kéthegyű aortabillentyűvel együtt, olyan jegyek, amelyek penetranciája általában változékony, vagyis egy családon belül a hordozóknak csak egy részénél jelennek meg.

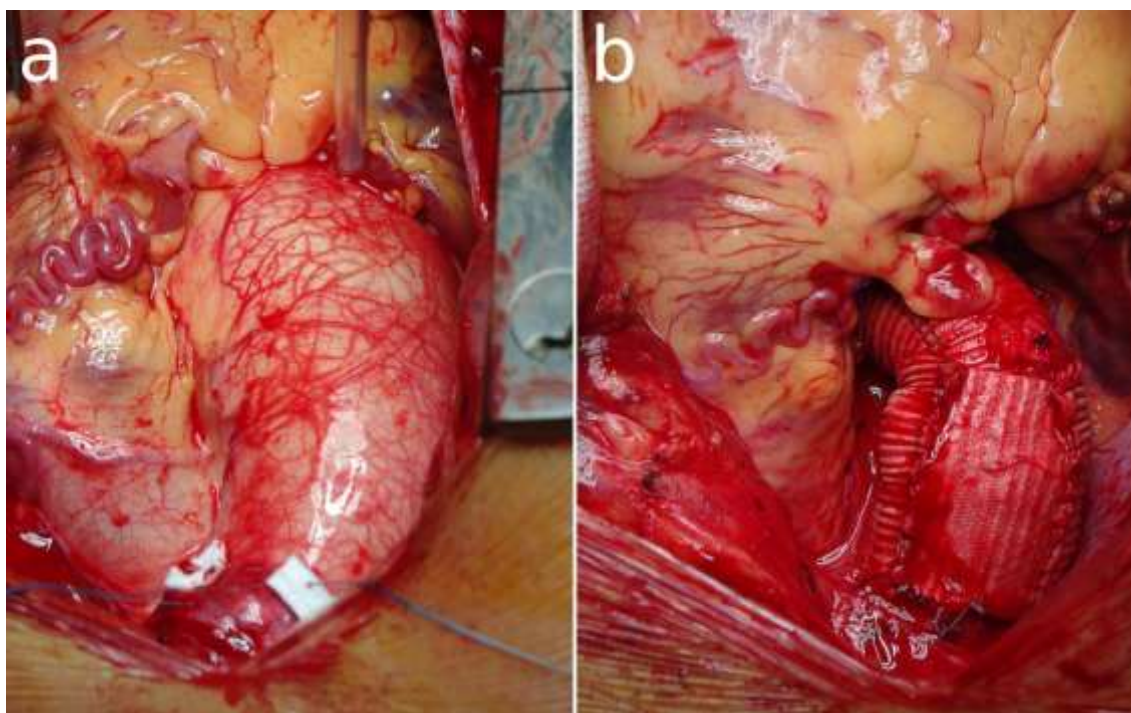
A helyes diagnózis felállításának első lépcsőfoka a mellkasröntgen felvétel, melyen láthatóvá válhat az aortagomb kiszélesedése és a légcső diszlokációja. Azonban fontos megjegyezni, hogy a negatív lelet nem zárja ki az aneurysma fennállását.

Az aorta aneurysma meghatározásának legegyszerűbb és legalkalmasabb módszere az transoesophagealis ultrahang, mely alkalmas a méret meghatározására is. Hátránya az ultrahangnak, hogy műtéti tervezéshez nem nyújt kellő információt. Ezen

hátrányok kiküszöbölése vált lehetségessé a CT és az MR angiográfia fejlődésével. A CT angiográfiával jól kimutathatóvá válik az aneurysma alakja, kiterjedése és mérete, mely segítséget nyújt a sebésznek az ideális és precíz műtéti előkészületekhez. Legvégül kerül említésre az intravaszkuláris ultrahang (IVUS), melynek használata kezdeti fázisban van, de rendkívül magas specificitással és szenzitivitással (100%) diagnosztizálható az aorta falának bármely nemű sérülése (P. A. Grace és mtsai, 2000).

A műtéti kezelés lehetőségei

Az aorta aneurysma és a dissectio is sebészileg korrigálandó kórkép. Ultrahang vizsgálaton igazolt 5 cm átmérőjű aneurysma már műtéti indikációt jelent, amennyiben a családban dissectio fellelhető az anamnézisben, ez a paraméter 4 cm-re csökken. Marfan szindróma pozitív anamnézise kapcsán gyermekvállalást tervező nőbetegek esetén 4,5 cm-es átmérővel már elvégzendő a beavatkozás.



3. ábra Bentall műtét. (a) Műtét előtti állapot, jelentősen tárgult aorta ascendens főként a sinotubularis junctio szintjében (b) Az aortagyök conduitra történő cseréjét követő állapot. A distalis anastomosis az ún. Szabolcs-féle „muffal” lett megerősítve.

A proximális aorta-rekonstrukció során többnyire három sebészi technika jöhet szóba. Az aorta gyök-megtartása és az aorta aszcendensnek műérrel történő pótlása a

Yacoub/David procedúra szerint. Másik bevált módszer az aorta-gyök és az aorta aszcendens teljes cseréje műbillentyűs műérrel, ezt hívjuk Bentall (3. ábra) műtétnek. Az előbbi két műtéti megoldás bármelyikénél szükségessé válhat a részleges vagy teljes ívcseré. Műér interpozícióval történő rekonstrukció akkor kerül előtérbe, amikor az aorta billentyű szerkezete véglegesen nem károsodott, tehát a műtét során a billentyű megtartható. Amikor az aorta-gyök és az aorta billentyű szerkezete és funkciója véglegesen tönkrement, úgy az aorta aszcendenssel együtt a teljes aorta-gyök is pótlásra szorul. A károsodott aorta billentyűt is el kell távolítani. Mindeközben a koszorúér szájadékokat kis aortafali gallérral izoláljuk. Ezt követően egy billentyűs műér bevarrásával helyreállítjuk a gyök integritását, a műér oldalába pedig visszaültetjük a koszorúér-szájadékokat. Amennyiben az aorta-ív intimája is szétszakadt, úgy részleges, olykor az egész ív cseréjére is rákényszerülhetünk. Az ív cseréje természetesen időigényesebb és technikailag sokkal összetettebb feladat. A harmadik variációs lehetőség a Bentall-műtét módosítása a Cabrol technika, melynél a műérből protézisek lépnek ki, így hozzáilleszthetők a koronáriákhoz. Az irodalomban egyre gyakrabban részesítik előnyben a Cabrol-féle technikát, mivel jobb eredményeket mutat extrém tág anuluszok kapcsán, illetve jelentős mértékű kalcifikáció esetén.

Az egyre fejlődő sebészi technikák a Marfan szindróma műtéti „kezelésében” is hoztak újítások. Az aneurysma sebészetben a tizedfordulón publikáltak egy új módszert az Egyesült Királyságban. (Treasure T és mtsai 2012) 20 Marfan szindrómás betegen végezték el a beavatkozást, 40-54 mm átmérőjű aneurysmákon. Az eljárás lényege, hogy nem cserélik ki az egész aortaívet, amely a protokoll alapján szükséges lenne, hanem megtámasztják az adventitia felől, így akadályozva a további progressziót. Az műtéti eredményeket 20 aortaív cserén átesett Marfan szindrómás betegével vetették össze, akik 38-58 mm közötti aorta átmérővel rendelkeztek. Csökkent a kardiopulmonális bypass ideje, vagyis amíg a szív-tüdő gépen volt a beteg. A miokardiális iszkémia ideje is csökkent, míg kevesebb volt a vérveszteség, a transzfúzió és a különböző alvadási faktorok mennyisége, amire a betegnek szüksége volt a műtét alatt.

A dissectio sebészetében is történtek előrelépések. A teljes ívcseré helyett – ami egy sebészileg nehezen kivitelezhető módszer – hibrid eljárást alkalmaztak egy pekingi klinikán. (Sun L és mtsai 2011) Az aorta felszálló szárát műérre cserélték, de az érelaszalásoktól egy stentet ültettek be a femorális artéria felől. 44 Marfan szindrómás betegen végezték el a beavatkozást, mely 19 esetben akut dissectio miatt történt, 25 esetben pedig krónikus dissectio kapcsán. A műteti eredményességet CT vizsgálattal ellenőrizték. Konklúzióként levonták, hogy ezen új eljárás krónikus dissectióban alkalmazandó, de az akut műtétek kapcsán is elvégezhető, ha az előzetes CT rekonstrukciós felvételek alapján a sebész technikailag kivitelezhetőnek tartja.

A műteti halálozás a műteti beavatkozások kapcsán 2-3%-ra tehető. Akut műteti beavatkozás esetén a mortalitás elérheti a 20-40%-ot, ezért az elektíven végzett műtétek lecsökkentik a műteti kockázatot és megnövelik az élethosszt. A Bentall műtét elvégzésének időigénye nagy átlagban 180-220 perc közé tehető, amennyiben nem lépnek fel váratlan komplikációk. Amennyiben a páciens mechanikus műbillentyűt kap a műtét kapcsán, akkor életfogytig tartó vérhígító kezelésben kell részesülni, és állandó véralvadási monitorozásra van szükség, hogy az INR értéke 2,7 és 3,2-es terápiás tartományban mozogjon. Az utókezeléshez tartozik az állandó képalkotó kontroll is, mely évente egyszeri ultrahangvizsgálatot és két évente CT vizsgálatot jelent. A billentyűmegtartó műtét menete azonos a Bentall műtétével, azzal a különbséggel, hogy a billentyű nem kerül kicserélésre, csak az aorta tágult szakaszát helyettesítik egy grafftal. Mivel műbillentyű beültetésre nem kerül sor, így nem szükséges az életfogytig tartó vérhígító szedése. Másik előnye a technikának, hogy nem kell a koronáriákat reimplantálni, mivel aortagyök rekonstrukció nem történik. Ide kapcsolódva fontos szerepet kap a prevenció is. A β -blokkolók csökkentik az aneurysma progresszióját és a dissectio előfordulásának valószínűségét is. A Losartan kiemelt szerepet kap - mint TGF- β inhibitor – az aneurysma progressziójának gátlásában, melynek molekuláris háttere később kerül ismertetésre.

Marfan cardiomyopathia

Marfan-szindrómások esetében a szív- és érrendszeri érintettség legutóbb felfedezett eleme a Marfan cardiomyopathia, mely a mitralis és az aortabillentyű

elégtelenség miatti volumenterheléstől, s az aortafal elaszticitásának csökkenéséhez köthető fokozott utóterheléstől függetlenül eredményezi a kamrák átmérőinek és térfogatának növekedését, s az ejekciós frakció csökkenését.

Az Marfan Cardiomyopathia, illetve a Marfan-szindrómában jellemző primer myocardialis érintettség létezését bizonyító irodalmi adatok

Az elmúlt évtizedekben számos, egymásnak ellentmondó, elsősorban konvencionális és szöveti Doppler echoechocardiographiás vizsgálatok eredményeire támaszkodó közlemény (Fujiseki Y és mtsai 1985; Das BB és mtsai 2006) látott napvilágot a súlyos billentyűelégtelenséggel nem rendelkező Marfan-szindrómások bal kamrai szisztolés és diasztolés funkcióját illetően. A vizsgálatok egy részében nem találtak szignifikáns különbséget a Marfan-szindrómások és a kontroll csoport bal kamra átmérői között (Savolainen A és mtsai 1994), más szerzők szerint a számottevően tágult bal kamra prevalenciája a Marfan-szindrómások között 5-10% körüli értékre tehető (Chatrath R és mtsai 2003; Meijboom LJ és mtsai 2005).

Az elhúzódó vita végére szív MRI vizsgálattal végzett kutatások eredményei tettek pontot. Ezen tanulmányokban a jelentős billentyűelégtelenséggel nem rendelkező Marfan-szindrómások egy alcsoportjában a szív MRI-vel meghatározott bal kamrai ejekciós frakció szignifikánsan alacsonyabbnak, a végdiasztolés és végszisztolés volumenek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak, mint az egészséges kontroll csoport esetében mért értékek (De Backer JF és mtsai 2006; Alpendurada F és mtsai 2010).

Egy holland kutatócsoport által megjelentett eredmények (de Witte P és mtsai 2011) igazolták, hogy a Marfan-szindrómában jelentkező primer myocardialis funkciócsökkenés a billentyűelégtelenség által létrehozott volumenterhelés mellett az aorta elaszticitásának csökkenése miatti nyomásterheléstől is független. Piet de Witte és mtsai ugyanis amellet, hogy újabb MRI-vel megállapított jobb és bal kamrai volumen értékekkel támasztották alá a Marfan cardiomyopathia létezését, nem találtak szignifikáns korrelációt az emelkedett térfogatadatok és az aorta elaszticitását jól jellemző áramlási hullám sebesség (flow wave velocity) növekedése között.

A fenti eredményekre alapozva, a feltételezett intrinsic myocardialis érintettség jobb megismerése céljából egyes kutatók speciális, illetve egyéb diagnosztikus

eljárásokkal kombinált echocardiographiás vizsgálatokat alkalmaztak. A szöveti Doppler echocardiographián alapuló Strain Rate Imaging magasabb szenzitivitású és specificitású módszernek bizonyult a Marfan-szindrómában megfigyelhető myocardialis érintettség megítélésére, mint a hagyományos eljárások (Kiotsekoglou A és mtsai 2011). Egy nemrégiben megjelent tanulmány (Kiotsekoglou A és mtsai 2010) alapján az applanációs tonometriával meghatározott áramlási hullám sebesség segítséget nyújthat a szívultrahanggal diagnosztizált Marfan cardiomyopathiát súlyosbító aortafal merevség felmérésében.

A háttérben álló molekuláris pathomechanizmus felderítésére irányuló kutatási eredmények egyelőre még nem jelentek meg a tünetegyüttes nemzetközi irodalmában. Ebben a kérdésben olyan feltételezésekre támaszkodhatunk, melyek arra épülnek, hogy a Marfan-szindrómában mutációt szenvedő FBN1 a simaizom- és a placentáris sejtek után legnagyobb mennyiségben a cardiomyocytaiban expresszálódik (Wu C és mtsai 2009). Így a myocardium interstitiumában a hibás fehérjetermék nagy tömegei halmozódhatnak fel, csökkent LLC szekvesztráló képességük révén erőteljesen megemelve a lokális TGF- β szintet (Gao LG és mtsai 2010). Ez utóbbinak a szívelégtelenség különböző formái, a különböző cardiomyopathiák, s az ischaemiás szívbetegség során végbemenő remodellingben, a myocardialis fibrosis léterjöttében betöltött szerepét számos irodalmi adat támasztja alá (Lijnen PJ és mtsai 2000; Teekakirikul P és mtsai 2010; Dobaczewski M és mtsai 2011).

Mindemellett több sertés pericardiumon végzett kísérlet (Jöbsis PD és mtsai 2007; Fomovsky GM és mtsai 2010) támogatja azt az elképzelést, miszerint a visceralis pericardiumnak a – döntően a FBN1 köré szerveződött rugalmas rostoknak köszönhető – elaszticitása jelentős mértékben befolyásolja a myocardium passzív mechanikus jellemzőit. Ezen ismeretek fényében szinte meglepő, hogy a Marfan-szindrómát jellemző intrinsic myocardialis érintettség egészen az utóbbi évekig rejtve maradt.

Egyéb kardiovaszkuláris eltérések Marfan-szindrómában

Marfan-szindrómában az aorta dissectio nem respektálva az anatómiai határokat gyakran ráterjed a főútóér leszálló szakaszára is (Stanford „A”, DeBakey II), illetve az intimális berepedés ritkán eleve az aorta descendensen jön létre (Stanford „B”, DeBakey III; 4. ábra). A „B” típusú dissectio az összes aorta dissectio hozzávetőlegesen 15%-át

teszi ki Marfan-szindrómában (Smith JA és mtsai 1994). A leszálló aortát érintő elváltozások, veszélyeztetve a zsigeri szervek vérellátását, thoracoabdominalis feltárásból végzett re fenestratiós eljárások és egyéb érsebészeti műtétek indikációját képezi. Ugyanakkor a minimálinvazív módszerek terjedésével egyre gyakrabban alkalmazzák a B típusú dissectio kezelésére a stent-graft technikát (Dong Z és mtsai 2010). Ugyan Marfan-szindrómában az aorta dilatációjának tipikus helye az aortagyök, igen ritkán aneurysma a leszálló szakaszon, abdominálisan is létrejöhet, mely a Marfan-szindrómások esetében számos speciális jellegzetességet mutat, s magas mortalitással jár (Takayama T és mtsai 2009).



4. ábra Az MMA gondozásában álló Marfan-szindrómás testvérpár főütőérének 3 dimenziós CT rekonstrukciója. Egyikük esetében (bal oldali kép) az aortagyök profilaktikus rekonstrukcióját követően „B” típusú dissectio jött létre. A jobb oldali felvételen az aorta descendensre terjedő „A” típusú dissectio látható. Az felszálló aorta kezdeti szakaszának helyén mindkét esetben a Bentall műtétet során implantált conduit látható.

Marfan-szindrómában az eddigiek mellett igen gyakran, 40-50%-ban; (Rybczynski M és mtsai 2010) megfigyelhető a mitrális annulus meszesedésével gyakran társuló mitralis prolapsus szindróma (MPS), mely ínhúrruptúrával, illetve a

kéthegyű billentyű súlyos fokú elégtelenségével szövődve szívsebészeti beavatkozás elvégzését teszi szükségessé. Az idézett közlemény alapján a súlyos fokú mitralis insufficiencia a tünetegyüttesben szenvedők 12%-ában jön létre, míg az esetek több mint 50%-ában, esetenként prolapsus nélkül is megfigyelhető legalább enyhe fokú mitralis regurgitáció.

A mitralis prolapsusnál ritkábban létrejöhet a jobb oldali vénás billentyű érintettsége, vagyis a tricuspidalis billentyű prolapsusa (Waller BF és mtsai 1995). A genti nozológia kritériumai között szerepel a truncus pulmonalis tágulata, mely egy felmérés alapján a Marfan-szindrómások többségében (74-76%) elsősorban a truncus pulmonaris gyökét érintve jelen van (Nollen GJ és mtsai 2002), ám panaszt ritkán okoz.

2.3. A Marfan szindróma molekuláris pathogenesisise

A Marfan szindróma autoszomális domináns öröklődésű kötőszöveti betegség. Lynn Sakai munkacsoportja a 90-es évek elején publikálta eredményeit, melyben leírta, hogy a szindróma hátterében a fibrillin-1 fehérje mutációja áll, mely a mikrofibrillumok felépítésében vesz részt. A felépült mikrofibrillum fontos szerepet tölt be az elasztin megfelelő helyre irányításában, ezáltal a rugalmas rostok kialakulásában. Ez a felismerés vezetett a Marfan szindróma kialakulásának megértéséhez. A fibrillin-1 mutációja maga után vonja a kötőszöveti rostok rendezetlenségét, illetve a feldarabolódása révén a kötőszövet rugalmatlanná és könnyen nyújthatóvá válik. Tovább folytatva a gondolatmenetet, az aorta fala nem képes ellenállni a vérnyomásból fakadó feszítő erőnek, és így kialakul az aneurysma. Más szempontból magyarázatot nyert az ízületek hyperreflexibilitása és a szem ektópiás helyzete is. Későbbi kutatásokban fény derült a fibrillin-1 fehérje lokalizációjára a DNS-en, mely a 15-ös kromoszóma hosszú karján található. Habár a fehérje defektusának szerepe funkciót nyert a szindróma bizonyos testi manifesztációiban, de nem adott választ arra, hogy miért alakulnak ki a vázrendszeri tünetek.

Az ezredforduló elején megjelent publikációban (Chaudhry SS és mtsai 2007) bizonyítást nyert, hogy a fibrillin-1 defektusa zavart okoz a sejtek közötti kommunikációban, jelentősen emelve a TGF- β (Transforming Growth Factor β) nevű

fehérje szintjét az extracelluláris térben. A TGF- β egy paracrin szabályozó molekula, mely többek között szerepet játszik a sejtek osztódásának regulációjában. A paracrin regulátorok hatása arányos a koncentrációval. A TGF- β esetében azonban nem csak a mennyisége határozza meg a hatását, hanem hogy mennyire képes mikrofibrillumokhoz kötve tárolódni. Ez alapján megkülönböztetünk egy kötött, inaktív formát (látens), és egy szabad, aktív formát. (Ramirez és mtsai, 2009)

A TGF- β dimer formában termelődik a sejtekben, melyhez a sejten belül kapcsolódik az ún. LAP (Latency Associated Protein), együttesen alkotják az SLC-t (Small Latent Complex). Az SLC extracellulárisan kapcsolódik az LTBP-hez (Latent TGF- β Binding Protein) és létrehozzák az LLC-t (Large Latent Complex). Az LTBP-n keresztül kapcsolódik az LLC a fibrillin-1ből álló mikrofibrillumokhoz. A folyamat kulcsfontosságát alátámasztja az a kutatás is, melyben leírták, hogy az LTBP kolokalizálódva található a kromoszómán a fibrillin génnel, és mutációja Marfan szindrómára emlékeztető tüneteket okoz. A fent említett transzfermolekulák mindegyike tartalmazza a látencia szót, melynek jelentősége abban rejlik, hogy a TGF- β kifejezetten inaktív formában legyen jelen. A szoros kapcsolatból csak szabályosan irányított mechanizmusok sorozatával válik szabaddá, védve ezzel a szervezet homeosztázisát. Marfan szindrómában a fibrillin-1 mutációt szenved és az LLC nem lesz képes kapcsolódni a mikrofibrillumokhoz. Ezáltal nem alakul ki a látens forma és megemelkedik a TGF- β szintje a szérumban. (Dietz H. és mtsai, 2007)

A TGF- β élettani hatásai rendkívül szerteágazóak. Serkenti a kollagén termelését és gátolja a programozott sejthalált. A magas aktív TGF- β szint hatására túlzott mértékben érvényesülnek a fent említett mechanizmusok, a kollagén megnövekedett mennyisége miatt az aorta fala rugalmatlanná válik, kitágul és ez eredményezi az aneurysma kialakulását. További hatásai közé tartoznak a mátrix-metalloproteázok (MMP) és az elasztáz termelésének indukciója, különösen az MMP-2, MMP-3 és MMP-9, mely enzimek a kutatásunk következő lépcsőfokában kerülnek mérésre. Irodalmi adatokra támaszkodva azt várjuk, hogy ezen enzimek szintje szignifikáns különbséget fog mutatni az akut aortadissectio-n átesett betegek szérumban. Az elasztáz hatására nő az elasztin degradáció, amely további aortafal gyengüléshez vezet. Az MMP-k felelősek a kötőszöveti rostok feldarabolódásáért, ezzel is rontva a

rugalmasságot. A magas intersticiális TGF- β szint felelős a csökkent izomtömeg kialakulásáért is, amely jellemző a szindrómában szenvedő betegek testalkatára (marfanoid küllem). Ennek hátterében az áll, hogy a TGF- β gátolja a szatellita-sejtek osztódását és differenciálódását, melynek fontos szerepe van az izomrostok fejlődésében. A vázizomzat rostjai a szatellita-sejtek fúziója során alakulnak ki, de Marfan szindrómában ezen folyamat gátolt (Kalluri R és mtsai, 2008).

A TGF- β intracelluláris szignalizációs útjait két nagy csoportba különíthetjük el. A kanonikus út és a nem kanonikus út. (Gomez D és mtsai 2011) Az előbbi csoport tagjai a Smad fehérjék, melyek közül is kitüntetett szerepet kap a Marfan szindrómában a Smad2, amely a Smad4-gyel komplexet alkotva a CBP és P300 segítségével kapcsolódik a DNS-hez, mint transzkripciós faktor. Fontos megemlíteni az ERK1/2 fehérjét, mely a Smad2-Smad4 komplexet befolyásoló szabályozó molekula és terápiás támadáspontként szolgálhat a szindrómában. A másik lehetséges szignalizációs útvonal a JNK (Jun N-terminal associated) és p38 fehérjéken keresztül történik, melyeket a Tak1 (TGF- β associated kinase) és a MAPK (Mitogen associated kinase) aktiválnak intracellulárisan. (Mu Y és mtsai 2012) A JNK tovább aktiválja a c-JUN és c-FOS fehérjéket, melyek szintén transzkripciós faktorok. A p38 a sejtmagban a ATF (activating transcriptional factor) elnevezésű transzkripciós faktort aktiválja. A JNK és az ERK1/2 inhibíció kecsegtető terápiás eredményeket mutatott egérmodellekben. Ezen fehérjék terápiás hatásaiért a Marfan szindróma patológiájában szerepet játszó enzimek mRNS expressziójának csökkentése felelős.

Egy tavaly megjelent tanulmány szerint (Gomez és mtsai,2011) a különböző etiológiájú mellkasi aorta aneurysmák kialakulásában kiemelt szerepet játszik a TGF- β /Smad2 szignalizációs útvonal. A Smad2 expressziójának növekedése áll az aorta szöveti rendellenessége mögött. A megnövekedett Smad2 szint hátterében genetikai faktorok játszanak szerepet. A DNS hiszton-fehérjéin változást lehetett felfedezni, H3K9/14 acetiláció és H3K4 metiláció volt kimutatható kromatin immunprecipitációs eljárással. Minden eredmény arra mutat, hogy a meghatározott genetikai mutációk – mint a fibrillin-1 esetében is - szerepet játszanak a Smad2 fehérje túlzott expressziójában.

A kapcsolódási pont a mátrix-metalloproteinázok (MMP) és a TGF- β között sejtszinten történik. A TGF- β hatását különböző sejt kultúrákon nézték, melyeken a molekula megnövelte az MMP-2, MMP-9 és az MMP-14 szintjét is, az mRNA emelkedett expresszióján keresztül. Első pillanatban ellentmondásosnak tűnő eredmények is napvilágot láttak, melyek szerint az MMP-inhibitorok szintjét is növeli a TGF- β . Azonban az is kiderült, hogy csak a szövet asszociált MMP-inhibitorok (TIMP) szintje nő, a membrán-asszociált MMP-inhibitorok (RECK) szintje jelentős módon csökkent. Ezen mechanizmusokban kiemelt szerepet mutattak a már említett p38-MAPK és az ERK1/2. A vizsgálat kapcsán a p38-MAPK szignalizációs útvonal blokkolása csökkentette az MMP szintet, míg az ERK1/2 útvonal blokkolása növelte a membrán-asszociált MMP-inhibitorok szintjét. (Gomes LR és mtsai 2012) Egy másik publikáció kapcsán derült fény arra is, hogy az MMP-12 deficiens egér-modellekben nem alakult ki TGF- β asszociált aorta aneurysma, tehát védőfaktorként funkcionált. (Wang Y és mtsai 2010)

Ezen fehérjék mérése már embereken is megtörtént a közelmúltban. Egy vizsgálat kapcsán 9 aorta aneurysmás beteg MMP és TIMP szintjeit hasonlították össze 18 nem-marfanos aorta aneurysmával rendelkező betegével. A Marfan szindrómás csoportban csökkent az MMP-2 szintje és nőtt az MMP-12 szint, míg a TIMP-3 szintén csökkent mértékben volt jelen. A nem marfanos csoportban szignifikánsan alacsonyabb értéket értek el az MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9 és az MMP-12. (Ikonomidis JS és mtsai 2006)

Egy érdekes eredmény arra hívta fel a figyelmet, hogy a Marfan szindrómás betegekben az endothelsejt szignalizáció megváltozik és ez diszfunkcióhoz és artéria anomáliákhoz vezethet. (Mariko B és mtsai 2010) A mechanizmus hátterében a – már ismertetett – fibrillin-1 mutáció áll. Az endothelsejt és más egyéb sejtek kapcsolódásához elengedhetetlen az épp mikrofibrillum és a fibrillin-1 fehérje, így ha valamelyik szerkezetében eltérés alakul ki genetikai determináció kapcsán, akkor nem alakul ki a megfelelő adhézió.

Giusti B és munkacsoportja a homociszteinémiát és a C677T MTHFR (methylenetetrahydrofolate-reductase) polimorfizmus előfordulását vizsgálta Marfan szindrómás betegekben, hogy összefüggenek-e a kardiovaszkuláris manifesztációk

súlyosságával. (Giusti B és mtsai 2003) Az MTHF-reduktáz enzim szükséges a homocisztein metioninná történő átalakulásához. A metionin elengedhetetlen más fehérjék felépítéséhez, melyek részt vesznek az érfal alkotásában. Ha az MTHF-reduktáz egy mutáció kapcsán inaktívvá válik, a homocisztein felhalmozódik a vérben és homociszteinémiát okoz.

107 beteget vizsgáltak 3 alcsoportra felosztva az alapján, hogy mennyire volt jelen kardiovaszkuláris érintettség. Az első csoportban nem volt jelen, második csoportban közepes érintettség volt megfigyelhető, illetve a harmadik csoportba aorta-dilatációs és dissectiós betegek kaptak besorolást. A közepes érintettségű csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a teljes homocisztein, mint a harmadik csoportban, ahol a dissectióval rendelkező betegek esetében még magasabb volt a homocisztein, mint az aorta dilatáció esetén. A C677T MTHFR polimorfizmus szignifikánsan gyakrabban fordult elő a súlyosabb aorta érintettséggel rendelkező betegek csoportjában. Végeredményként leszögezhető, hogy a homocisztein magasabb szintje prediktorként szerepelhet Marfan szindrómában, mivel jelentősen megnöveli a dissectio esélyét. Ezen esetekben az elektív műtét még indokoltabbá tehető.

Lehetőség a gyógyszeres kezelésre: Losartan

A szindróma mechanizmusának megértése utat nyitott a különböző terápiák kialakulásához, amelyek csökkenthetik a TGF- β malignus hatásait. A terápia úttörője a Losartan néven ismert vérnyomáscsökkentő, amely az angiotenzin II receptort blokkolja. Az angiotenzin II – a receptor ligandja – egy hormon, mely elsősorban a folyadék-háztartásban játszik szerepet, illetve a vérnyomás szabályozásában. Erős érszűkítő hatása növeli a vérnyomást, de ami ez esetben fontosabb, a TGF- β kifejeződését is csökkenti a sejtekben. A fent említett tények vezették a kutatókat abba az irányba, hogy az angiotenzin-receptor gátlását helyezték előtérbe. A Losartan kísérletes alkalmazása Marfan szindróma egér modellekben látványos eredményeket hozott, az egerekben nem alakultak ki a szindróma jellegzetes tünetei. (Forteza A és mtsai 2011) Ezen eredmények ígéretes jövő elé állítják a szindrómával kapcsolatos kutatásokat. Végül fontos leszögezni, hogy az angiotenzin konvertáz enzim inhibitorok (ACE-inh.) nem mutattak terápiás hatást a Marfan szindrómás egérmodellekben, melyből arra következtethetünk, hogy az angiotenzin II-nek kisebb szerepe van a

szindróma testi manifesztációinak kialakulásában, a rejtély kulcsa a TGF- β szignalizációs útvonalakban található. Ezen vizsgálatok kutatásunk későbbi szakaszában kerülnek előtérbe.

3. A Marfan-szindrómával kapcsolatos kutatások komplex megközelítését elősegítő előrelépések hazánkban

A Marfan-szindrómára jellemző manifesztációk számos szervrendszert érintenek, tehát pleiotrópok, és gyakran még egy családon belül is változatos kombinációban, illetve súlyossággal jelennek meg, vagyis expresszivitásuk változó. A klinikai kép sokszínűsége mellett a már részletesen ismertett patomechanizmus is igen összetett. A molekuláris eltérések a TGF- β szöveti koncentrációjának megemelkedése révén számos szignalizációs útvonalat (a Smad fehérjékre épülő kanonikus útvonal; a MAPK útvonalat is igénybe vevő non-kanonikus szignál transzdukció) érinthetnek, míg a hibás FBN1 felveti az elasztikus rostok önszerveződésében és destrukciójában részt vevő fehérjék szerepét (ADAMTS szupercsalád tagjai, illetve a mátrix metalloproteázok közül a zselatinázok: MMP-2,3 és 9). Ennek megfelelően az egyes megnyilvánulások megjelenésében vagy hiányában fontos szerepet kaphat a fenti molekuláris útvonalakban szereplő fehérjék expressziós mintázata, illetve a fehérjéket kódoló gének polimorfizmusai.

A tünetegyüttes ezen, több szinten átívelő komplexitása szükségessé teszi számos, gyakran távoli tudományterületek együttműködését mind az ellátás, mind pedig a kutatás terén. Ennek megfelelően a MMA három ponton tett erőfeszítéseket a multidiszciplináris megközelítés elősegítésére.

3.1 A konziliáriusi hálózat kiépítése

Az egyes orvosi szakterületek képviselőinek bevonása a Marfan-szindrómások ellátásába lehetővé teszi, hogy olyan orvosok vizsgálják és kezeljék a tünetegyüttes egyes megnyilvánulásait, akik nagy gyakorlattal rendelkeznek a Marfan-szindrómások kezelésében. 2009 és 2012 között az MMA szívsebész, kardiológus és radiológus munkatársaihoz, szemész, gyermek-mellkassebész, genetikus és szülész-nőgyógyász konzulensek csatlakoztak. A konzulensek a tünetegyüttesben szenvedők kezelése, a

tanácsadás mellett az alapítvány honlapjának (marfan.hu) „Orvos válaszol” rovatában feltett kérdések megválaszolásában is részt vesznek.

3.2. Marfan Regiszter

A Magyar Marfan Alapítvány 2002-es bejegyzése egybeesik a magyar Marfan-szindrómások klinikai adatait összegző Marfan Regiszter létrehozásának dátumával. 2009-ben elkészítettük a Marfan Regiszter több biztonsági protokollal védett, elektronikus változatát, mely felváltotta az addig papíralapon működő nyilvántartást. Az elektronikus regiszter adattábláinak kialakítása során egy korábbiakban publikált, a Marfan-szindrómára jellemző genotípus-fenotípus korrelációk felderítését elősegítő informatikai keretrendszer adatbázis-struktúráját vettük alapul (Baumgartner C és mtsai 2006), lehetővé téve ezzel az asszociációk megismerésére szolgáló algoritmusok későbbi implementálását. Az idézett cikkben javasolt relációs adatmodellt olyan adattáblákkal egészítettük ki, melyek összegzik a nyilvántartott páciensek családi anamnézisére, testalkatára, műtéti és gyógyszeres kezelésére jellemző paramétereket, az echocardiographiás, illetve egyéb képalkotó eljárásokkal történő nyomon követés során nyert mérési eredményeket.

A regiszter rugalmasan alakítható lekérdezései elősegítik a kutatásokba bevonható páciensek kiválasztását, a tárolt paraméterek statisztikai módszerekkel történő összevetését, míg az egyes kardiovaszkuláris paraméterek időbeli változásának grafikus ábrázolása a tünetegyüttest jellemző patológiás folyamatokban megjelenő tendenciák gyors felismerésében nyújt értékes segítséget. A több szűrő (pl. műtéti indikáció, műtéti típus) segítségével kijelölhető alcsoportok műtéti túlélésének nyomon követését a regiszter a Kaplan-Meier-féle túlélési analízis automatikus, valós idejű ábrázolásával támogatja.

3.3. Marfan Biobank

A Marfan Regiszter átfogó képet ad a MMA által gondozott Marfan-szindrómások kórtörténetéről, kezeléséről, ám a klinikai adatokra alapozott kutatási eredményeink, tapasztalataink kiegészítésre szorultak a háttérben megbúvó genetikai,

génexpressziós eltérések, s a molekuláris patomechanizmus tekintetében. Ezen megválaszolatlan kérdések tisztázására 2011-ben az ETT-TUKEB engedély elnyerését követően munkacsoportunk elindította az úgynevezett Marfan Biobank kiépítését. A biobank létrehozása során a már meglévő adatbázisok (Swede H és mtsai 2007; Austin MA és mtsai 2003; Baranyai Z és mtsai 2011) példáját követve olyan rendszer kialakítására törekedtünk, mely a páciensek biológiai mintái, s azokhoz tartozó laboratóriumi vizsgálatok eredményei mellett összegzi a különböző szakterületeket érintő, kérdőívekkel gyűjtött paramétereket is, lehetővé téve egy valóban multidiszciplináris, átfogó kutatási program elindítását.

A mintavételek első hullámába azon pácienseket vontuk be, akiknél a Marfan Regiszter adatai alapján, az átdolgozott genti nozológia értelmében a szindróma egyértelműen megállapítható volt, s a páciens vagy családtagja már átesett szívsebészeti beavatkozáson. Célunk volt továbbá, hogy családi halmozódás esetén lehetőség szerint az összes érintett családtagnál megtörténjen a mintavétel remélve, hogy az így kapott eredmények elősegítik a szindróma – gyakran családon belül is megfigyelhető – változó expresszivitásában közreműködő tényezők megértését. Az invazív mintavételi eljárásra való tekintettel a vizsgálatba felnőtt pácienseket vontunk be, ez alól kivételt csak az jelentett, ha a 18 év alatti Marfan-szindrómás valamely családtagját kiválasztottuk. Ezekben az esetekben a kiskorú egyéneknél szájnyalkahártya mintavétel történt.

Az így kiválasztott 55 Marfan-szindrómás közül 52 esetben vérmintát, 3 páciensnél pedig szájnyalkahártya mintát gyűjtöttünk. A vérminták feldolgozásával genomi DNS, RNS (cDNS) és szérum mintákhoz jutottunk, míg a szájnyalkahártya-minták DNS mintát szolgáltatnak. A mintákat a szakmai előírások szerint -20 °C-on tároljuk. A nyert szérummintákból jelen dolgozatunk írásának idejéig a TGF- β szint meghatározása történt meg, melyet a *Human TGF-beta 1 Quantikine ELISA Kit* segítségével végeztünk.

Egy 26 oldalas kérdőív sorozat segítségével a páciensek fizikai aktivitására, táplálkozására, pszichológiai jellemzőire vonatkozó adatokat vettünk fel. A fizikai aktivitás témakörében a mindennapi tevékenységeket jellemző MET (metabolic equivalent) értékeket, a korábbiakban és a vizsgálat idejében folytatott sporttevékenységet, s az ez utóbbira motiváló tényezőket vettük számba az International

Physical Activity Questionnaire (IPAQ; Craig CL és mtsai 2003), az Exercise Motivations Inventory (EMI; Ingledew DK és mtsai 1998), valamint a Lifetime Physical Activity Questionnaire (Friedenreich CM és mtsai 1998) magyar adaptációinak felhasználásával. A lelki egészséget, a mentális állapotot, s a szorongást a rövidített Beck-depresszióskálával, a Spilberger féle STAI, a Diener-féle élettel való elégedettség, valamint a Berni Szubjektív Jólét Kérdőívvel vizsgáltuk. A táplálkozási szokásokat és a tápláltsági állapotot a validált MNA (Mini Nutritional Assessment) kérdőív és táplálkozási napló segítségével mértük fel. Nők esetében a szülészeti-nőgyógyászati anamnézist megvilágító kérdéseket is feltettünk szintén kérdőív formájában további egy oldal terjedelemben. Az egyes kérdőívek kiválasztását, kiértékelését az adott téma szakértői végezték, akik a multidiszciplináris megközelítés jegyében szintén csatlakoztak munkacsoportunkhoz.

A mintavétel során a Marfan Regiszterben tárolt összes testalkatra vonatkozó paramétert, illetve a genti diagnosztikus kritériumokat újból felvettük minden megjelent páciens esetében ellenőrizve a meglévő adatok pontosságát, s pótolva az esetleges hiányosságokat. Amennyiben a legfrissebb echocardiographiás vizsgálat egy évnél régebbi volt, TTE vizsgálatot is végeztünk. Mindez lehetőséget adott az újonnan kialakult manifesztációk rögzítésére is. Az ilyen módon frissített adatok felhasználásával újra számítottuk a testalkatra jellemző származtatott értékeket, illetve a módosított genti nozológia iránymutatása alapján a szisztémás pontszámot.

4. A Marfan-szindrómában végzett aortagyök rekonstrukciós beavatkozások indikációjával kapcsolatos eredményeink

60 éves korukig a Marfan-szindrómások közel 100%-nál jön létre a felszálló aorta dilatációja, s hozzávetőlegesen a páciensek háromnegyed részében válik szükségessé az aortagyök rekonstrukciós beavatkozás, a műtéti indikációban szereplő aortaátmérő elérése, illetve a Stanford klasszifikáció szerinti „A” típusú dissectio miatt (Détaint D és mtsai 2010).

4.1. A Marfan-szindróma aortaérintettségének természetes lefolyására vonatkozó hipotézisünk

A tünetegyüttes kardiovaszkuláris manifesztációinak műtéti kezelésével kapcsolatos 1988 és 2010 között a Városmajori Szívsebészeti Klinikán felhalmozott tapasztalatait munkacsoportunk vezetője, Dr. Szabolcs Zoltán habilitációs téziseiben tette közzé 2010-ben.

A megfigyelések között szerepel, hogy az acut „A” típusú aorta dissectio miatt aortagyök rekonstrukción átesett páciensek átlagéletkora (31,6 év; $n = 16$) szignifikánsan alacsonyabb ($p < 0.01$), mint az aorta-annuloectasia indikációjával műtéten átesett Marfan-szindrómásoké (40,7 év; $n = 30$). A bulbus aortae átmérőjének átlaga a két csoport esetében közel azonos volt (61,45 mm vs. 61,15 mm). A profilaktikus aortagyök rekonstrukciós beavatkozások esetében ($n = 19$) az átlagéletkor 26,9 év volt, míg az aorta bulbusának átmérője átlagosan 48,8 mm volt. A krónikus, illetve szubakut dissectio miatt műtött páciensek ($n = 11$) átlagosan 36,5 évesek voltak 85,0 mm-es átlagos főütőér-átmérővel. A fenti adatok figyelembe vételével feltételezzük (5. ábra), hogy a Marfan-szindrómások esetében az aorta patológiás elváltozásai két patogenetikai útvonalon progrediálhatnak:

1. Egyrészt létrejöhet a főütőér fokozatos tágulásával járó, a Jakob Erdeim-féle (Savunen T és mtsai 1985; Segura AM és mtsai 1998) cysticus medianecrosis-sal jellemezhető felszálló aorta dilatáció. Ez fiatal Marfan-szindrómások esetén

tünetmentes, csak kardiológiai vizsgálat során felismerhető elváltozás. Idősebb korban azonban a fentihez hasonló, myxoid hisztopatológiai eltérés műtéti minták szövettani vizsgálata szerint (Segura AM és mtsai 1998) megjelenik az aortabillentyű lemezeiben is, miközben az elasztikus rostok mennyisége jelentősen csökken (Roberts WC és mtsai 2011). Feltételezhetően ennek eredményeképpen jön létre az aorta-annuloectasia, vagyis az az állapot, melyben az aorta asecendens mellett az aortagyök is tágult súlyos fokú aortabillentyű elégtelenség klinikai képét eredményezve. Minthogy ez az elváltozás már panaszokat okoz, az esetek legnagyobb részében sor kerül az aorta-annuloectasia indikációjával végzett aortagyök rekonstrukcióra.

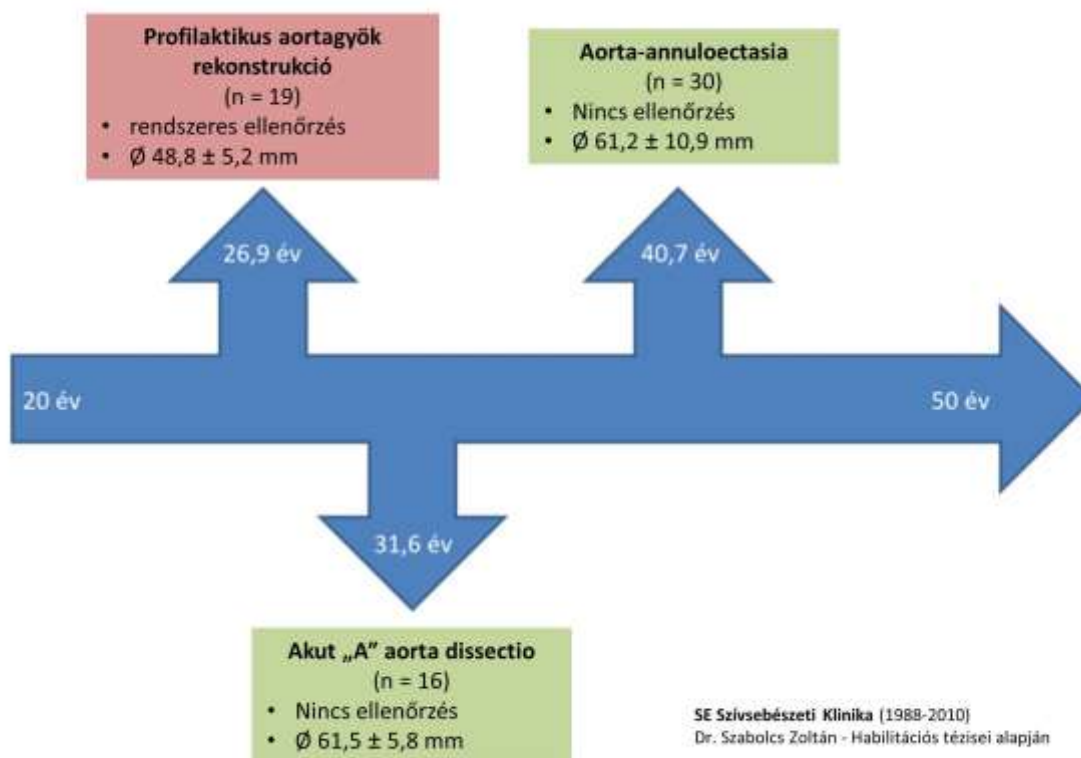
2. Az aorta előzőnél nagyobb ütemű tágulása előzi meg az aorta acut dissectióját, mely a dissectio kialakulásáig szintén tünetmentes marad, s így az esetek döntő többségében nem kerül felismerésre. Az aorta dissectio az aorta-annuloectasiánál közel 10 évvel korábban jelentkezik. Paradox módon tehát a súlyosabb, életet fenyegető, a szövetek sokkal nyilvánvalóbb destrukciójával járó elváltozás szignifikánsan alacsonyabb életkorban lép fel, mint az enyhébb elváltozás. Amennyiben az elváltozás nem vezet a létfontosságú szervek perfúziójának elégtelenségéhez, úgy a tünetek enyhébbek lehetnek, s lehetőség nyílik a konzervatív kezelésre, előkészítve a krónikus/szubakut aorta dissectio miatti műtéti kezelést.

Mindezek alapján feltételezzük, hogy az aortadilatáció, illetve az aorta dissectio hátterében álló molekuláris biológiai és szövettani eltérések nemcsak mennyiségi jellemzőik tekintetében, hanem minőségileg is különböznek.

Feltesszük továbbá, hogy az aortagyök profilaktikus rekonstrukcióján átesett páciensek csoportja inhomogén, amennyiben az magában foglalja azon egyéneket is, akik esetében a beavatkozás hiányában átlagosan 40 éves korban létrejönne az aortabillentyű elégtelensége, illetve azokat, akiknél 30-as éveikben kialakulna az aorta dissectiója. A szívsebészeti kezelés ezen formája ugyanis mindkét elváltozás későbbi megjelenését megakadályozza. Nem zártuk ki annak lehetőségét sem, hogy ezt az inhomogenitást tovább növeli egy harmadik alcsoport létezése. Ebben az alcsoportban sem aorta dissectio, sem aorta-annuloectasia nem jönne létre a beavatkozás hiányában,

vagyis ezeknél a pácienseknél az ideális műtéti típus az aortabillentyű megtartó eljárás lenne.

A fenti feltételezéseink igazolására a biobankban összegyűjtött adatok felhasználásával olyan tényezőket kerestünk, melyek előre jelezhetik, hogy egy adott páciens esetében a fenti két (esetleg három) patogenetikai útvonal közül melyik a valószínűbb. Ugyanakkor ezek a paraméterek a kardiovaszkuláris eltérések szintjén túl is igazolhatják a csoportok közötti éles, a patomechanizmust érintő különbségek meglétét.



5. ábra A Marfan-szindrómában jelentkező, műtéti indikációt képező aorta elváltozások Dr. Szabolcs Zoltán Habilitációs tézisei (2010) nyomán. Zöld színnel a profilaktikus aortagyök rekonstrukció hiányában kialakuló elváltozásokat jelöltük. A megadott átmérők a bulbus aortaera vonatkoznak. Jól látható, amint a súlyos aortfal destrukcióval jár aorta dissectio hozzávetőlegesen 10 évvel korábban jelentkezik, mint az aorta-annuloectasia.

4.2. Az aorta dissectiót előrejelző paraméterek

Irodalmi adatok

Az „A” típusú aorta dissectio kialakulásában független prediktor az életkor. 70 éves kor felett a műtéti mortalitás szignifikánsan nő. 80 éves kor alatt a kórházi mortalitás szignifikánsan csökken. (Trimarchi S és mtsai 2010)

Egy másik publikáció kapcsán került leírásra, hogy a Marfan szindrómás betegek esetében a megnövekedett aorta átmérő 14-szeresére növeli a dissectio kialakulásának esélyét, ellenben a nem marfanos csoporttal, ahol az 55 mm-nél kisebb aortaátmérő független prediktorként szerepelt a dissectio kialakulásában aortatágulat esetén. (Pape LA és mtsai 2007)

A fent említett eredmények mellett szól az is, amit Nollen GJ és munkacsoportja írt le 2004-ben. Vizsgálatuk során következtetésként levonták, hogy a Marfan szindrómás betegekben az aorta tágulat progressziójának független prediktora az aorta átmérője és az aorta disztenziibilitása.

Egy koreai vizsgálat kapcsán közel ötven marfan szindrómás és négyszáz nem marfan szindrómás aorta dissectio-t hasonlítottak össze. Az igazoltan marfan szindrómás csoportban szignifikánsan fiatalabb korban alakult ki a dissectio-k, átlag 25 évvel korábban, mint a másik csoportban. Az átlagéletkor 33 év volt, de a legfiatalabb Marfan szindrómás, aki dissectio-n esett át csupán 23 éves volt. (Kim EK és mtsai 2012)

A marfanos betegek csoportjában gyakrabban fejlődött ki aortadilatáció és kiterjedt dissectio és nagyobb volt a reoperációs ráta, viszonyítva a nem marfanos csoporthoz. Következtetésként levonták, hogy a marfanos betegek túlélése és gyógyulása nehezebb és összetettebb.

Vizsgált populáció, módszerek

Kutatásunkhoz a Marfan Biobank kialakításának első hullámában részt vevő 55 fős csoportból azon 32 Marfan-szindrómás egyént választottuk ki, akik aortagyök

rekonstrukciós beavatkozásokon estek át. Három alcsoportot alakítottunk ki a műtéti indikáció szerint (profilaktikus aortagyök rekonstrukció, aorta dissectio, aorta-annuloectasia). Tekintettel a közös patomechanizmusra az akut (n = 5) és krónikus (n = 3) aorta dissectio miatt operáltakat azonos alcsoportba soroltuk. A csoportok alapadatait a 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat

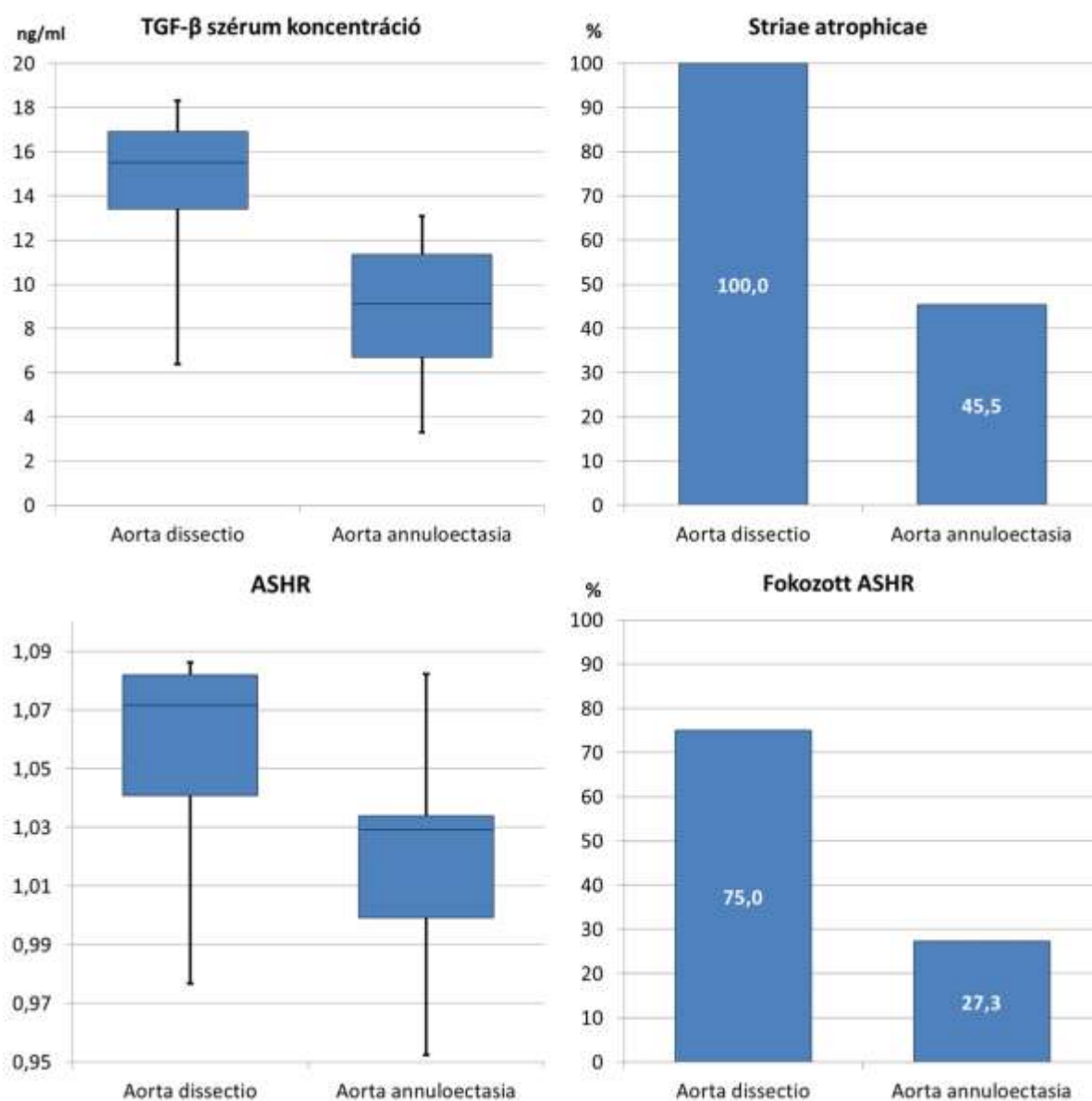
	Profilaktikus aortagyök rekonstrukció	Aorta dissectio	Aorta-annuloectasia
Alapadatok			
Létszám (n)	13	8	11
Átlagéletkor (év)	28 ± 9	41 ± 12	37 ± 13
Nő	4	5	3
Férfi	9	3	8
A műtéti indikációt képező echocardiographiás paraméterek			
Sinus valsalva átmérő (mm)	48,69 ± 5,14	67,43 ± 27,95	62,64 ± 14,40
AI 0	5	2	2
AI I.	4	0	1
AI II.	4	1	1
AI III.	0	0	2
AI IV.	0	5	5
Elsődleges műtéti típus			
Bentall-DeBono	11	8	9
Tirone David	2	0	2
Másodlagos műtéti típus			
Aortaív csere	1	2	0

Kutatásunk homlokterében az aorta dissectió és az aorta-annuloectasiás csoport adatainak összevetése állt, ám az összehasonlítást elvégeztük a másik két lehetséges párosításra vonatkozóan is. Kutatásunk során a testalkat jellemzőit, az azokból számított származtatott paramétereket, a genti kritériumok meglétét vagy hiányát, a szisztémás pontszámot, a nemet, az életkort, a családi halmozódást, a kérdőívekkel gyűjtött MET értékeket, továbbá a szérumban TGF- β szinteket vizsgáltuk. A folytonos, normáloszlású paraméterek esetében kétmintás t-próbát, nem normális eloszlású változóknál Mann-Whitney-féle U-tesztet, dichotomikus paraméterek esetén pedig, a kis elemszámokra való tekintettel Fisher-egzakt próbát végeztünk. Szignifikancia szintnek a nemzetközileg elfogadott 0,05-nél alacsonyabb valószínűséget választottuk ($p < 0,05$).

Nullhipotézisünket, miszerint nincs számottevő különbség a fenti paraméterek tekintetében az összehasonlított csoportok között, három változó esetén vetettük el.

Eredményeink: a szérumban TGF- β szint, a karfeszta-volság-testmagasság arány, s a striák, mint prognosztikus faktorok

Az egyes paraméterek összevetéséből származó eredményeinket a 2. és a 3. táblázatban mutatjuk be, a szignifikáns eltérést mutató változókat grafikusán a 6. ábrán szemléltetjük.



6. ábra A szignifikáns különbséget mutató szérumban TGF- β szint, striae atrophicae és karfeszta-volság testmagasság arány (ASHR folytonos változóként; és fokozott ASHR, mint a genti nozológia kritériuma) összevetése az aorta dissectió és az aorta annuloectasiás csoportra vonatkozóan.

Figyelemfelkeltő ezek közül, hogy a TGF- β szérumszintje az aorta dissectio indikációjával operált betegek esetében jelentősen magasabb volt, mint az aorta-annuloectasiás csoportban (14,31 vs. 8,82 ng/ml; $p = 0,022$). Több kutatási eredmény támasztja alá (Matt P és mtsai 2009; Ahimastos AA és mtsai 2010), hogy a Marfan-szindrómások szérumszintje szignifikánsan magasabb a tünetegyüttesben nem érintett egyénekéhez képest, ami a hibás FBN-1 fehérjetermék csökkent LLC szekvesztráló képességére vezethető vissza (Ramirez F és mtsai 2009). A TGF- β szérumszint és az aorta átmérők közötti korrelációt már igazolták a tünetegyüttesben (Ahimastos AA és mtsai 2010), azonban a dissectio veszélye és a TGF- β szint közötti összefüggésről mindeztáig nem számoltak be.

2. táblázat A demográfiai, klinikai és testalkatot jellemző adatok összevetése az aorta dissectió és az aorta annuloectasiás csoportok esetében.

	Aorta dissectio	Aorta-annuloectasia	p
Alapadatok			
Férfi (%)	37,50	72,73	0,181
Pozitív családi anamnézis (%)	50,00	54,54	1,000
Életkor a műtét idején	40,75 $\pm$ 11,34	36,91 $\pm$ 12,59	0,503
Testalkat (mért)			
Testmagasság	179,5 $\pm$ 10,23	186,73 $\pm$ 11,79	0,182
Alsó szegment (LS; cm)	94,38 $\pm$ 8,93	101,55 $\pm$ 12,00	0,173
Kar fesztávolság (AS; cm)	189,38 $\pm$ 12,52	190,09 $\pm$ 15,83	0,917
Lábméret	43,0 $\pm$ 2,4	44,0 $\pm$ 3,3	0,476
Testtömeg (kg)	74,5 $\pm$ 10,2	78,0 $\pm$ 15,3	0,581
Testalkat (számított)			
Felső szegment (US)	85,13 $\pm$ 6,01	85,18 $\pm$ 10,04	0,989
Testtömeg index (BMI; kg/m ²)	23,22 $\pm$ 3,51	22,24 $\pm$ 3,24	0,538
Testfelület (BSA - Mosteller szerint; m ²)	1,92 $\pm$ 0,16	2,01 $\pm$ 0,25	0,431
Felső szegment - alsó szegment arány (USLS)	0,91 $\pm$ 0,01	0,85 $\pm$ 0,16	0,400
Kar fesztávolság-testmagasság arány (ASHR)	1,06 $\pm$ 0,04	1,02 $\pm$ 0,04	0,048
Fizikai aktivitás			
MET munka	6750 $\pm$ 6584	4923 $\pm$ 7240	0,827
MET közlekedés	598 $\pm$ 390	2147 $\pm$ 3596	0,222
MET háztartás	3699 $\pm$ 3880	1863 $\pm$ 776	0,137
MET sport	1184 $\pm$ 1065	789 $\pm$ 1002	0,837
MET ülés	630 $\pm$ 187	618 $\pm$ 348	0,931
MET összes	1076 $\pm$ 1023	1140 $\pm$ 1410	0,914
TGF-beta (ng/ml)	14,31 $\pm$ 4,30	8,82 $\pm$ 3,50	0,022

3. táblázat Az átdolgozott genti nozológia paramétereinek összevetése az aorta dissectiós és az aorta annuloectasiás csoportok esetében.

	Aorta dissectio	Aorta- annuloectasia	p
Gent nozológia (%)			
A mitralis billentyű prolapsusa	62,50	63,64	1,000
Aorta descendens érintettség	12,50	0,00	0,421
Pectus carinatum	37,50	63,64	0,370
Műtéti beavatkozást igénylő pectus excavatum	12,50	9,09	1,000
Csökkent felső szegment-alsó szegment arány	37,50	45,45	1,000
Fokozott karfeszttávolság – testmagasság arány	87,50	27,27	0,020
Csukló tünet	100,00	63,64	0,103
Hüvelykujj tünet	87,50	72,73	0,603
20°-nál nagyobb scoliosis vagy spondylolisthesis	87,50	54,55	0,177
Súlyos scoliosis	62,50	36,36	0,370
A könyök csökkent feszíthetősége	25,00	9,09	0,546
A malleolus medialis pes planust okozó medialis elmozdulása	37,50	27,27	1,000
Sarok deformitás	0,00	18,18	0,485
Mérsékelten súlyos pectus excavatum	25,00	18,18	1,000
Aszimmetrikus mellkas	37,50	36,36	1,000
Ízületek hypermobilitása	75,00	36,36	0,170
Magasan ívelt, gótikus szájpád összezsúfolt fogakkal	62,50	36,36	0,370
A syndroma valamely megnyilvánulása az arcon	50,00	9,09	0,111
Dolichocephalia	25,00	18,18	1,000
Enophtalmus	0,00	9,09	1,000
Retrognathia	37,50	0,00	0,058
Ectopia lentis	25,00	27,27	1,000
3 dioptriát meghaladó myopia	12,50	18,18	1,000
A szemgolyó megnövekedett axiális átmérője	0,00	9,09	1,000
Spontán pneumothorax	0,00	9,09	1,000
Striae atrophicae	100,00	45,45	0,018
Szisztémás pontszám	7,25	5,91	0,351

Szintén számottevő különbséget találtunk a karfeszttávolság-testmagasság arány összevetése során a dissectiós és az aorta-annuloectasiás csoport között. Ez a paraméter ugyancsak a dissectio miatt operált páciensek esetében volt magasabb (1,055 vs. 1,017; $p = 0,048$). Az összehasonlítást az emelkedett ($> 1,05$) karfeszttávolság-testmagasság arány meglétére vagy hiányára, mint a genti nozológia egyik kritériumára vonatkozóan is elvégeztük. Ez esetben is szignifikáns, az előzőnél erősebb probabilitású eredményt

kaptunk ($p = 0,020$). Ez arra utal, hogy az arányaiban hosszú karok előre jelezhetik az aorta dissectio kialakulását.

Eredményeink szerint az atrophias striák megléte is hasonló faktor lehet. A striák ugyanis szignifikánsan nagyobb arányban voltak jelen a dissectiós csoportban a fentieknek megfelelő összehasonlítás során ($p = 0,018$). Megjegyezzük, hogy a vizsgált populációban az aorta dissectio miatt operáltak 100,0%-nál jelen voltak az atrophias striák, szemben az aorta-annuloectasiás csoporttal, ahol ez az arány 45,5% volt.

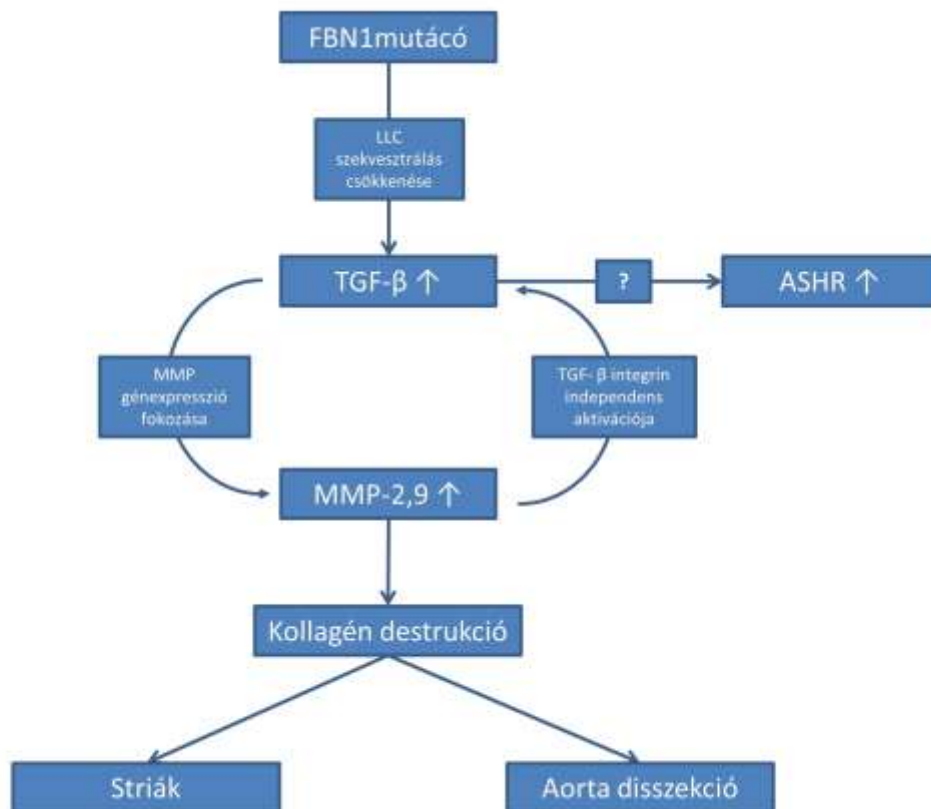
A Marfan-szindrómás fenotípus egyes megnyilvánulásainak ilyen jellegű együttállásaira vonatkozó információkat nem találtunk a tünetegyüttes nemzetközi irodalmában.

Következtetések, távlati célkitűzések

Kutatásunk során három változóra vonatkozóan bizonyítottuk be, hogy szignifikáns eltérést mutatnak az aorta dissectio, illetve az aorta-annuloectasia miatt operáltak csoportja között. Feltételezésünk szerint Marfan-szindrómásoknál az aorta dissectio kialakulásában olyan molekuláris útvonalak játszanak szerepet, melyek nem figyelhetők meg vagy csak kis aktivitással vannak jelen az aorta-annuloectasiás csoport esetében. A TGF- β szérumszintben megfigyelhető szignifikáns különbség arra utal, hogy a TGF- β szignalizációnak fontos szerepe lehet a tünetegyüttesben kialakuló aorta dissectio molekuláris patogenezisében. Több egéren, illetve humán műtési mintákon végzett kutatás eredménye utal arra, hogy a TGF- β célgének közé tartozó MMP-2 és MMP-9 expressziója fokozott a Marfan-szindrómás aortafalban (Segura AM és mtsai 1998; Chung AW és mtsai 2007; Xiong W és mtsai 2008), míg azok inhibitorai (TIMP-1, TIMP-2) csökkent mennyiségben vannak jelen. Laboratóriumi vizsgálatok támasztják alá azt, hogy a fibrillin-1 által kötött, nagy látens komplex formájában szekvesztrált TGF- β aktiválása jelentős részben köthető a fent említett zselatinázok aktivitásához (Yu Q és mtsai 2000). Így az emelkedett TGF- β szint és az MMP-k mintegy pozitív feedback kört alkotva vezethetnek az aortafal destrukciójához, s végül az aorta dissectiójához (7. ábra).

Kutatásunk következő szakaszában a Marfan Biobank bővítése során további pácienseket bevonva, s újabb paramétereket vizsgálva (beleértve a FBN1 és más gének

szekvenálását, génpolimorfizmusok keresését, szérumszint-, illetve génexpressziós mérések elvégzését) igyekszünk újabb bizonyítékokkal alátámasztani hipotézisünket. A kapott eredmények elemzésével törekedni fogunk a molekuláris patomechanizmus felderítésére is.



7. ábra A Marfan-szindrómában létrejövő aorta dissectio és az azt kísérő kardiovaszkuláris rendszeren kívüli fenotípusos eltérések kialakulására vonatkozó hipotézisünk szemléltetése, kiemelve a TGF-β – zselatináz feedback kört.

További célunk, hogy a folyamatban lévő laboratóriumi vizsgálatok eredményeit is felhasználva egy olyan többváltozós modellt dolgozzunk ki, mely – kalkulátor vagy score formájában átültetve a klinikai gyakorlatba – segíthet annak megítélésében, hogy egy adott páciens esetében melyik feltételezett patogenetikai útvonal dominál. Amennyiben a modell szerint magas az aorta dissectio kockázata, az aortagyök rekonstrukciós beavatkozást az eddig alkalmazott 40-50 mm-es aorta átmérő limit helyett már alacsonyabb diaméter mellett is célszerű lenne elvégezni. Ilyen módon minimálisra lehetne csökkenteni annak veszélyét, hogy az aorta dissectio kialakuljon,

melynek akut szívsebészeti kezelése több tanulmány szerint is (Gott VL és mtsai 1999; Song HK és mtsai 2012) a mortalitás és a műtéti szövődmények szignifikánsan magasabb kockázatával jár az elektíven végzett beavatkozásokhoz viszonyítva.

Azoknál a pácienseknél azonban, akikre az aortadilatáció fokozatos, lassú progressziója jellemző, s minimális a dissectio rizikója, szoros vérnyomáskontroll mellett a kardiológiai obszerváció időszakát akár több évvel is meg lehetne hosszabbítani. Ezekben az esetekben ugyanis a műtéti indikáció kialakításakor az aorta átmérő határérték tartományán belül érdemes lenne a magasabb értékek felé elmozdulni. Kellő tapasztalat felhalmozását követően a panaszt és súlyos volumenterhelést még éppen nem okozó mértékű aortabillentyű regurgitáció megjelenését lehetne műtéti indikációnak tekinteni. Így a sebészi beavatkozással együtt, annak – a Marfan-szindrómások esetén egyébként is gyakrabban jelentkező (pl. posztoperatív keringési elégtelenség) – szövődményeit is későbbi életkorra lehetne áttenni, ami összességében a tünetegyüttesben szenvedők várható élettartamát és életminőségét egyaránt javítaná.

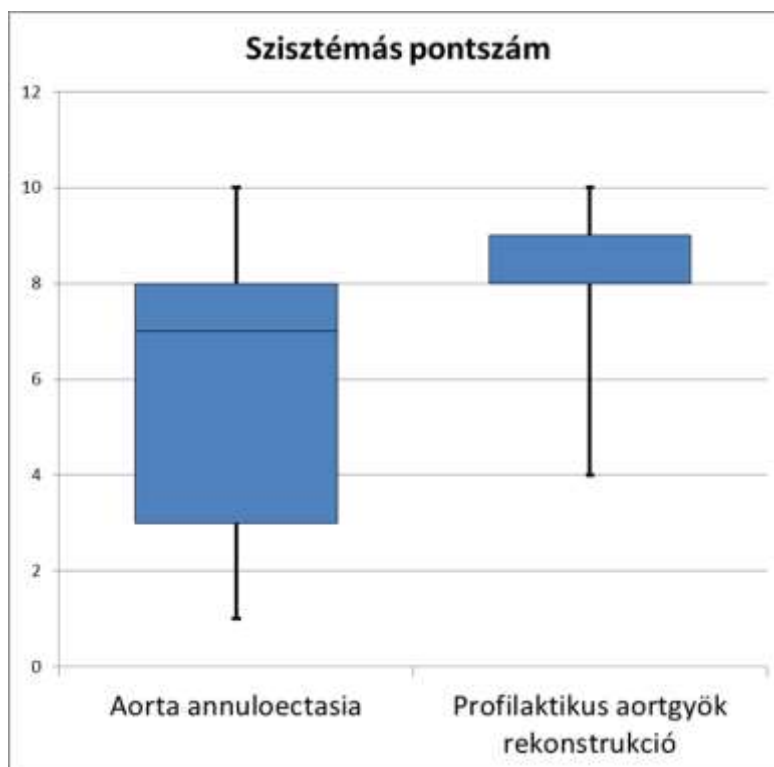
4.3. Az aortabillentyű megtartó és a billentyűcserével egybekötött eljárások indikációjának optimalizálása

A fentiekben bemutatott hipotézisünk szerint a profilaktikus aortagyök rekonstrukció indikációjával operált Marfan-szindrómások csoportja igen inhomogén: műtét nélkül az aortaérintettség progrediálhat dissectio vagy aorta-annuloectasia irányába is. Nem zárható ki az sem, hogy egyes egyéneknél a szívsebészeti beavatkozás hiánya ellenére sem alakulna ki panaszokat okozó billentyűelégtelenség. A profilaktikus beavatkozásokon átesetteknél az aortaregurgitáció legtöbbször hiányzik, vagy I-II. fokú, vagyis a legtöbb elektív beavatkozás billentyűmegtartó módszerrel is elvégezhető lenne. Problémát jelent azonban a műtétet követően évekkel kialakuló aorta-billentyű elégtelenség. Ezért kutatásunk során arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy mely változók mutatnak asszociációt a későbbi aortainsufficiencia kialakulásával.

Eredményeink és következtetéseink

A Marfan-szindrómában végzett aortagyök rekonstrukciós beavatkozások indikációjával kapcsolatos kutatásunk során az elemzett két csoportra jellemző

paramétereket összevetettük a profilaktikus műtéten átesettek adataival is. Az összehasonlítást tehát az alcsoportok mindhárom lehetséges párosításra vonatkozóan elvégeztük. azoknál, akiknek a külsejében kevesebb jellegzetes eltérést hoz létre a tünetegyüttes.



8. ábra Az aorta annuloectasiás csoport és a profilaktikus aortagyök rekonstrukción átesett Marfan-szindrómások szisztémás pontszáma (átdolgozott genti nozológia; Loeys BL és mtsai 2010) közötti szignifikáns különbség szemléltetése.

Az átdolgozott genti nozológia fontos elemét képező szisztémás pontszám (Loeys BL és mtsai 2010) a profilaktikus aortagyök rekonstrukció indikációjával operáltak esetében szignifikánsan magasabbnak bizonyult az aorta-annuloectasiás csoporthoz viszonyítva (8. ábra). Tekintettel arra, hogy a másik két összehasonlítás során nem találtunk számottevő eltérést ebben a paraméterben, illetve hogy irodalmi adatok sem állnak rendelkezésre ebben a kérdésben, két lehetséges magyarázatot vázoltunk fel.

A szisztémás pontszám legnagyobb részben a Marfan-szindróma vázrendszerben, s az arcon megnyilvánuló manifesztációiból tevődik össze. Így nem vethetjük el azon feltevésünket, hogy a talált különbség arra vezethető vissza, hogy az

emelkedett szisztémás pontszám esetén a szindróma kórisméje, mintegy „blikk diagnózisként” már akár az inspekció során is megszülethet. A korai diagnózis lehetőséget ad a rendszeres kardiológiai obszervációra, s megfelelő kritériumok teljesülése esetén a korán elvégzett profilaktikus beavatkozásra. Ezen elképzelésünk szerint a magas szisztémás score-ral rendelkező Marfan-szindrómásoknál a profilaktikus beavatkozás pusztán azért gyakoribb, mert a diagnózis előbb megszülethet.

A második lehetséges magyarázatunk illeszkedik a Marfan-szindrómás aortaérintettség patogenezisére vonatkozó hipotézisünkbe. Feltételezzük ugyanis, hogy a profilaktikus csoport összetettsége nemcsak az aorta dissectióra, illetve az aorta-annuloectasiára hajlamosak jelenlétéből következik, hanem a csoportnak olyan tagjai is lehetnek, akik esetében a szisztémás pontszám ugyan magas – vagyis a szindróma külsődleges jegyei, szemérintettsége erőteljes – ám súlyos aorta érintettség a lassú, fokozatos táguláson kívül nem jelentkezik az esetükben.

Azt, hogy melyik feltételezés helytálló a már említett, folyamatban lévő laboratóriumi vizsgálatok eredményeivel végzett további kutatások során kívánjuk tisztázni. Amennyiben a második elképzelésünk bizonyul helyesnek, s lehetővé válik a feltételezett harmadik csoport elkülönítése, úgy kezelésükben egyértelműen a billentyűmegtartó eljárásokat kell preferálni.

5. A Marfan-szindrómában jellemző primer myocardialis érintettség, mint a közvetlen posztoperatív időszak súlyos keringési szövődményeinek előidézője

Ugyan az utóbbi két évben megjelent közlemények (Marfan cardiomyopathia fejezet) egyértelmű bizonyítékokat felsorakoztatva tettek pontot a Marfan cardiomyopathia létezésével kapcsolatos több évtizedes vita végére, a primer myocardialis érintettség klinikai jelentősége mind a mai napig tisztázatlan.

Dr. Szabolcs Zoltán habilitációs tézisében említést tesz arról, hogy 29 elektív aortagyök rekonstrukciós beavatkozáson átesett Marfan-szindrómás közül 4 páciens esetében 2-48 hónappal a műtétet követően a dilatatív cardiomyopathia echocardiographiás képét mutató, súlyos szívelégtelenség alakult ki. Közülük ketten a kezelés ellenére meghaltak. Ilyen jellegű szövődmény a Városmajori Szívsebészeti Klinikán azonos típusú szív műtéten átesett nem Marfan-szindrómás betegek esetében egyszer sem alakultak ki. Kézenfekvőnek tűnik tehát az összefüggés a Marfan-szindrómában megfigyelhető intrinsic myocardialis érintettség és a szövődmények között.

5.1. Vizsgált populáció, módszerek

Az ismertetett klinikai tapasztalatok objektivizálása érdekében 43 Marfan-szindrómás és 42 egyéb etiológiájú – többek között bicuspidalizált aortabillentyű, hypertonia által létrejött – felszálló aortatágulat miatt 1990 és 2010 között a Városmajori Szívsebészeti Klinikán aortagyök rekonstrukción átesett páciens echocardiographiás paramétereit hasonlítottuk össze egy retrospektív tanulmány keretei között. Mindkét csoportot három-három alcsoportra osztottuk az aortabillentyű elégtelenség foka alapján, hogy kiküszöböljük a különböző preoperatív volumenterhelésből következő eltéréseket. Az egyes alcsoportok alapadatait, a műtét lefolyását jellemző paramétereket az 4. táblázatban ismertetjük.

4. táblázat Az összehasonlított csoportok demográfiai, testalkatot jellemző és műtéti adatai

	Marfan-szindrómás	Nem Marfan-szindrómás (Kontroll)	p
Alapadatok			
Létszám (n)	43 fő	42 fő	
Nő	10 fő	7 fő	0,45
Férfi	33 fő	35 fő	
Kor (év)	32,4 ± 12,5	53,4 ± 13,3	<0,001
Testmagasság (m)	1,89 ± 0,11	1,74 ± 0,10	<0,001
Testtömeg (kg)	79,7 ± 10,7	86,4 ± 15,0	0,02
Testfelület (m ²)	2,04 ± 0,25	2,04 ± 0,21	1
Aorta ascendens (mm)	55,4 ± 10,2	60,5 ± 9,6	0,05
Műtéti típus			
Bentall-DeBono	39 (90,7%)	41 (97,6%)	0,36
Cabrol	0 (0,0%)	1 (2,4%)	0,49
Tirone David	4 (9,3%)	0 (0,0%)	0,12
MVR (másodlagos)	7	0	0,01
CABG (másodlagos)	3	1	0,62
Műtéti adatok			
Graft átmérő (mm)	26,5 ± 1,8	26,4 ± 1,7	0,81
Műtéti idő (min)	252,6 ± 61,6	225,4 ± 37,5	0,11
Teljes perfúziós idő (min)	166,2 ± 42,4	146,6 ± 27,4	0,09
Aorta lefogás ideje (min)	124,1 ± 35,7	108,5 ± 15,4	0,1
Aorta insufficiencia			
Nincs	7	1	0,06
I. fokú	8	0	0,006
II. fokú	8	6	0,59
III. fokú	5	8	0,34
IV. fokú	15	27	0,007
Mitralis insufficiencia			
Nincs	27	29	0,65
I. fokú	6	7	0,73
II. fokú	3	5	0,48
III. fokú	1	1	1
IV. fokú	6	0	0,03

Az összesen 695 transthoracalis echocardiographiás vizsgálat kiértékelése során az egymásnak megfelelő alcsoportok végdiasztolés és végszisztolés bal kamra átmérőit hasonlítottuk össze kétmintás t-próbával. Az összevetést a közvetlen posztoperatív időszakra, a korai és a késői utánkövetés periódusára vonatkozóan végeztük el. Annak érdekében, hogy a testalkat jelentős eltéréseinek a bal kamra kiterjedéseiben is megnyilvánuló hatását kizárjuk, az egyes átmérőket a preoperatív érték százalékában adtuk meg. Ez egyúttal lehetőséget teremtett a billentyű elégtelenséggel együtt a volumenterhelést is megszüntető operációt követően kialakuló bal kamra átmérő csökkenés ütemének, dinamikájának nyomon követésére is.

5.2. Eredményeink

A kiértékelés során kapott adatokat a 9. ábrán összegeztük. Kutatásunk során egyértelmű tendenciákat csak a végdiasztolés (5. táblázat) értékek kapcsán sikerült megfigyelnünk.

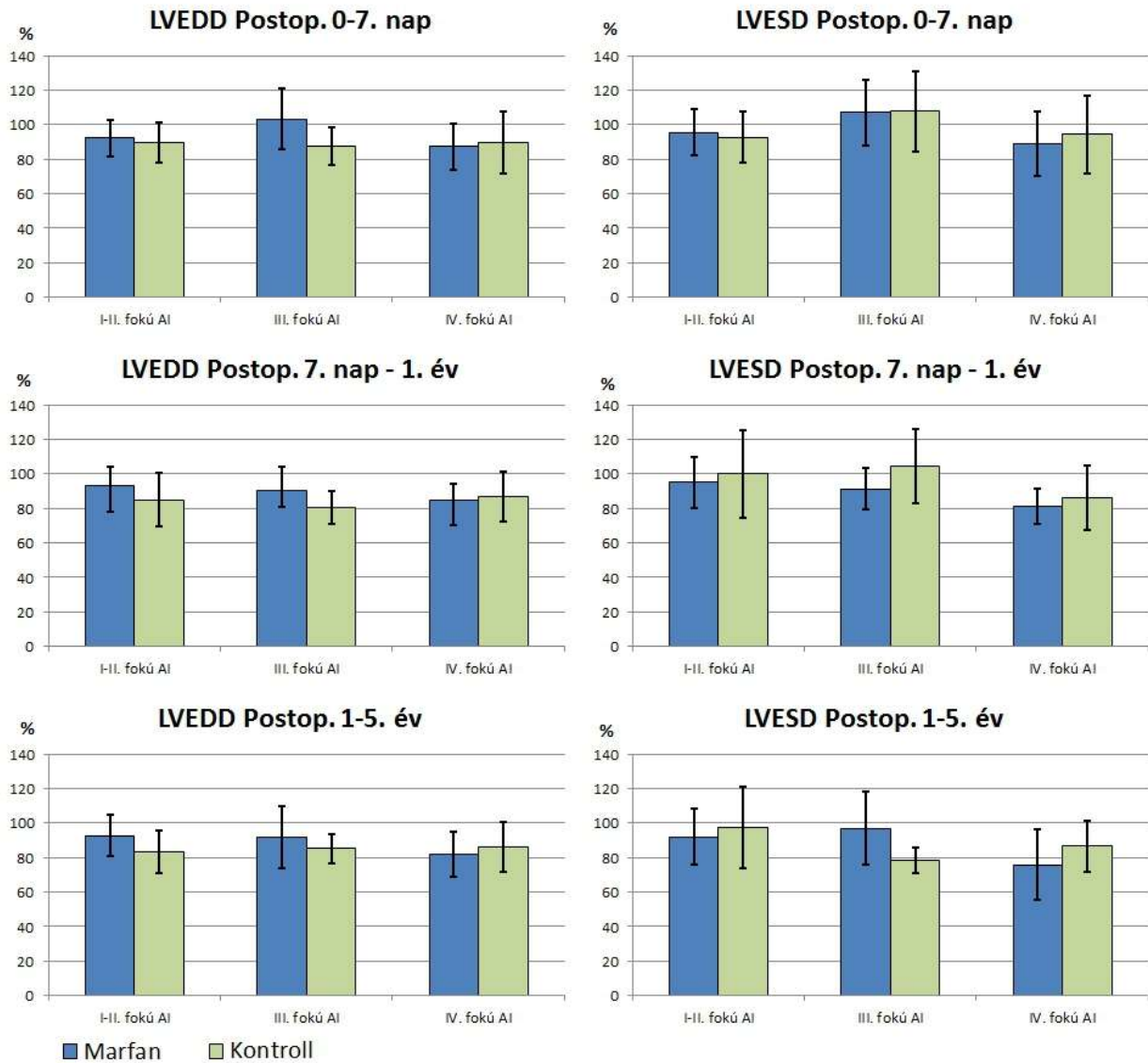
A közvetlen posztoperatív időszakban – tehát a műtétet követő első 7 napban – a Marfan-szindrómások bal kamrai végdiasztolés átmérője szignifikánsan magasabb volt a III. fokú aortainsufficienciával rendelkező alcsoport esetében (103,3% vs. 87,5% $p = 0,043$). Az ennél kisebb aortainsufficienciával jellemezhető alcsoportban az eltérés azonos irányú volt, ám nem bizonyult szignifikánsnak (92,4% vs. 89,7% $p = 0,266$), míg a harmadik (AI IV.) alcsoportban a különbség ellentétes előjelű volt.

A III. fokú és annál kisebb billentyű elégtelenséggel műtétet követő első év során a bal kamrai végdiasztolés átmérők tekintetében a különbségek azonos irányúak voltak, ám a probabilitás nem sokkal a szignifikancia szint alatt maradt.

Az utánkövetés 1. és 5. éve közötti időszakban is folytatódott a végdiasztolés átmérőkre vonatkozó tendencia. Itt a legkisebb aorta insufficienciával jellemezhető alcsoport esetében a differencia számottevőnek bizonyult.

A végszisztolés bal kamrai átmérők (6. táblázat) esetében csak egy összevetésben találtunk jelentős különbséget a két csoport között. A késői utánkövetés alatt ugyanis a nem Marfan-szindrómás kontroll csoport végszisztolés bal kamra

átmérője szignifikánsan magasabb volt, mint a Marfan-szindrómás csoporté (75,7% vs. 86,7% $p = 0,015$).



9. ábra A végdiasztolés (LVEDD) és a végszisztolés (LVESD) bal kamra átmérők az utolsó preoperatív érték százalékában az egyes időszakokra vonatkozóan, az alcsoportok szerint rendezve.

5. táblázat Bal kamrai végdiasztolés (LVEDD) értékek a preoperatív érték százalékában kifejezve

LVEDD		Marfan	Kontroll	p
Postop. 0-7. nap	I-II. fokú AI	92,4 ± 10,6	89,7 ± 11,5	0,503
	III. fokú AI	103,3 ± 17,6	87,5 ± 11,2	0,044
	IV. fokú AI	87,2 ± 13,4	89,5 ± 18,1	0,698
Postop. 7. nap - 1. év	I-II. fokú AI	93,5 ± 10,6	85 ± 15,3	0,065
	III. fokú AI	90,3 ± 13,7	80,5 ± 9,3	0,143
	IV. fokú AI	84,8 ± 9,1	86,8 ± 14,7	0,541
Postop. 1- 5. év	I-II. fokú AI	92,7 ± 12,15	83,3 ± 12,15	0,045
	III. fokú AI	91,9 ± 18	85,1 ± 8,6	0,521
	IV. fokú AI	82,1 ± 13	86,1 ± 14,5	0,279

6. táblázat Bal kamrai végszisztolés (LVESD) értékek a preoperatív érték százalékában kifejezve

LVESD		Marfan	Kontroll	p
Postop. 0-7. nap	I-II. fokú AI	95,6 ± 13,7	92,8 ± 14,6	0,589
	III. fokú AI	107 ± 18,9	107,7 ± 23,1	0,951
	IV. fokú AI	88,6 ± 18,7	94,4 ± 22,5	0,445
Postop. 7. nap - 1. év	I-II. fokú AI	95 ± 15	99,9 ± 25,1	0,465
	III. fokú AI	91,4 ± 11,7	104,3 ± 21,6	0,19
	IV. fokú AI	80,9 ± 10,3	85,9 ± 18,7	0,219
Postop. 1- 5. év	I-II. fokú AI	91,9 ± 16,2	97,4 ± 23,8	0,4
	III. fokú AI	97 ± 21,4	78,4 ± 7,6	0,153
	IV. fokú AI	75,7 ± 20,4	86,7 ± 14,8	0,015

5.3. Következtetések, távlati célkitűzések

Összefoglalva látható, hogy az aortagyök rekonstrukciót megelőzően IV. fokúnál kisebb aorta insufficienciával rendelkező Marfan-szindrómások bal kamrai végdiasztolés átmérői mind a közvetlen posztoperatív időszakban, mind az utánkövetés során meghaladták a nem Marfan-szindrómás kontrollcsoport tagjainál mért értékeket. Az ezt bizonyító 6 adatból 2 szignifikáns eltérést mutat. Az eredményeink mindemellett egybevágnak a F. Alpendurada és mtsai. által közölt adatokkal, miszerint Marfan-szindrómások esetében elsősorban a végdiasztolés kamra térfogatok, illetve átmérők emelkedettek. Az eltérést csak egyes alcsoportoknál figyelhetjük meg, ami arra utal,

hogyan a primer myocardialis érintettség a szindróma többi manifesztációjához hasonlóan változó expresszivitást mutat.

A kapott eredmények értékelésekor nem feledkezhettünk meg arról a tényről sem, hogy a Marfan-szindrómás csoport átlagéletkora a műtét idején szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoporté (4. táblázat). Fiatal páciensek esetében ugyanis sokkal erőteljesebb bal kamra átmérő redukción várhatunk a volumenterhelés megszűnését követően. Eredményeink mégis ennek ellenkezőjét igazolják, ami további érv lehet a Marfan-szindrómához köthető primer myocardialis érintettségnek a keringési szövődmények kialakulásában játszott szerepét illetően.

Vizsgálatunk tehát objektív bizonyítéka a posztoperatív időszakban jelentkező, bal kamra dilatációval járó, egyes esetekben súlyos szívelégtelenségig fokozódó szövődményekre vonatkozó klinikai tapasztalatoknak, s újabb érv a Marfan cardiomyopathia létezésére, s változó expresszivitására mellett.

Célunk, hogy a Marfan cardiomyopathia kutatását is komplex megközelítésben folytatva (MR vizsgálatok, szívűtétek során vett myocardialis biopszia, a Marfan Biobank adatainak felhasználása) felderítsük az esetleges prognosztikai faktorokat, a molekuláris eltéréseket, s a patomechanizmusban szerepet játszó szignalizációs útvonalakat. További törekvésünk annak tisztázása, hogy a losartan, melyről állatkísérletekben bizonyították, hogy enyhítheti a szindróma egyes tüneteit, lehet-e szerepe a posztoperatív keringési elégtelenség megelőzésében.

6. Összefoglalás

Jelen dolgozatunkban bemutattuk a Marfan-szindrómában végzett aortagyök rekonstrukciós beavatkozások speciális kérdéseinek tisztázására irányuló két kutatási programunk eredményeit.

A nemrégiben felállított Marfan Biobank adatait felhasználva három egyszerűen mérhető paraméterről (TGF- β szérumszint, karfeszávolság-testmagasság arány, striák) igazoltuk, hogy értéke illetve előfordulása szignifikáns eltérést mutat az aortadissectió átesettek, s az aorta-annuloectasia miatt operáltak esetében. A kapott eredmények illeszkednek hipotézisünkbe miszerint a Marfan-szindrómások aortaérintettsége legalább két egymástól élesen elkülönülő útvonalon (fokozatos aorta dilatáció, aorta dissectio az átmérők rapid fokozódásával) progrediálhat. Az egyes patogenetikai útvonalakban részt vevő molekuláris eltérések felderítésére, s a domináns útvonal előrejelzését elősegítő pontrendszer kidolgozására a folyamatosan bővülő biobank adatainak elemzésével keressük majd a választ kutatásunk következő szakaszában.

Bizonyítottuk továbbá, hogy a Marfan-szindrómások egy, jelenleg még kevésbé körülhatárolható alcsoportja esetében a posztoperatív bal kamra végdiasztolés átmérő csökkenés elmarad a nem Marfan-szindrómás etiológiával operált, szignifikánsan idősebb populáció hasonló értékeitől. A tendencia a közepes, vagy annál kisebb preoperatív aorta insufficienciával rendelkezők csoportjában egyértelmű volt az utánkövetés öt éve alatt, s a hat összehasonlítás közül kettő esetben a különbség szignifikánsnak bizonyult. Retrospektív kutatásunk eredményei megnyitják az utat azon myocardialis biopsziára, szív MRI vizsgálatokra, s molekuláris biológiai mérésekre épülő kutatásunk előtt, melynek során a súlyos posztoperatív keringési elégtelenségre való hajlamot előrejelző tényezőket, illetve a patomechanizmust kívánjuk jobban megismerni.

A két kutatási irányvonal merőben más megközelítést alkalmazott. Míg az egyik a műtét előtti obszerváció, a műtéti indikáció kérdéseire koncentrált, a másik középpontjában a sebészeti beavatkozást követő szövődmények álltak. Cél azonban mindkét esetben ugyanaz volt: felismerni azokat a tünetegyüttesre specifikus

tényezőket, melyek növelik a Marfan-szindrómában végzett szívsebészeti beavatkozások kockázatát, hogy ilyen módon a műtéti indikáció, s a posztoperatív ellátás optimalizálásával tovább lehessen javítani a Marfan-szindrómában szenvedők várható élettartamát és életminőségét.

Irodalomjegyzék

Ahimastos AA, Aggarwal A, Savarirayan R, Dart AM, Kingwell BA. **A role for plasma transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases in aortic aneurysm surveillance in Marfan syndrome?** *Atherosclerosis* 2010 Mar; 209(1):211-4.

Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, Banya W, Child A, Prasad SK, Pennell DJ, Mohiaddin RH. **Evidence for Marfan cardiomyopathy.** *Eur. J. Heart Fail.* 2010 Oct; 12(10):1085-91.

Austin MA, Harding S, McElroy C. **Genebanks: a comparison of eight proposed international genetic databases.** *Community Genet* 2003 ; 6(1):37-45.

Baranyai Z, Mersich T, Dede K, Besznyák I, Zaránd A, Teknos D, Nagy P, Salamon F, Nagy P, Nagy Z, Kótai Z, Szász M, Lukács L, Szállási Z, Jósa V, Jakab F. **[From project-based sample collection to biobank].** *Orv Hetil* 2011 Apr; 152(15):606-9.

Baumgartner C, Mátyás G, Steinmann B, Eberle M, Stein JJ, Baumgartner D. **A bioinformatics framework for genotype-phenotype correlation in humans with Marfan syndrome caused by FBN1 gene mutations.** *J Biomed Inform* 2006 Apr; 39(2):171-83.

Chatrath R, Beauchesne LM, Connolly HM, Michels VV, Driscoll DJ. **Left ventricular function in the Marfan syndrome without significant valvular regurgitation.** *Am. J. Cardiol.* 2003 Apr; 91(7):914-6.

Chaudhry SS, Cain SA, Morgan A, Dallas SL, Shuttleworth CA, Kielty CM. **Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1.** *J. Cell Biol.* 2007 Jan; 176(3):355-67.

Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, Judge DP, Dietz HC, van Breemen C. **Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome.** *Circ. Res.* 2007 Aug; 101(5):512-22.

Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. **International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity.** *Med Sci Sports Exerc* 2003 Aug; 35(8):1381-95.

Das BB, Taylor AL, Yetman AT. **Left ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with Marfan syndrome.** *Pediatr Cardiol* 2006 Mar; 27(2):256-8.

De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, François K, Gillebert TC, De Paepe AM, De Sutter J. **Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome.** *Int. J. Cardiol.* 2006 Oct; 112(3):353-8.

De Backer J. Cardiovascular characteristics in Marfan syndrome and their relation to the genotype. Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 2009 ; 71(6):335-71.

Dobaczewski M, Chen W, Frangogiannis NG. Transforming growth factor (TGF)- β signaling in cardiac remodeling. J. Mol. Cell. Cardiol. 2011 Oct; 51(4):600-6.

Dong Z, Fu W, Wang Y, Wang C, Yan Z, Guo D, Xu X, Chen B. Stent graft-induced new entry after endovascular repair for Stanford type B aortic dissection. J. Vasc. Surg. 2010 Dec; 52(6):1450-7.

Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Biquet C, Gautier E, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Stheneur C, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Plauchu H, Robinson PN, Kiotsekoglou A, De Backer J, Adès L, Francke U, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. Eur. Heart J. 2010 Sep; 31(18):2223-9.

Fomovsky GM, Thomopoulos S, Holmes JW. Contribution of extracellular matrix to the mechanical properties of the heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 2010 Mar; 48(3):490-6.

Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó G, García D, Sanz P, Gutiérrez L, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Cortina J, García-Dorado D. [Study of the efficacy and safety of losartan versus atenolol for aortic dilation in patients with Marfan syndrome]. Rev Esp Cardiol 2011 Jun; 64(6):492-8.

Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. The lifetime total physical activity questionnaire: development and reliability. Med Sci Sports Exerc 1998 Feb; 30(2):266-74.

Fujiseki Y, Okuno K, Tanaka M, Shimada M, Takahashi M, Kawanishi K. Myocardial involvement in the Marfan syndrome. Jpn Heart J 1985 Nov; 26(6):1043-50.

Gao LG, Luo F, Hui RT, Zhou XL. Recent molecular biological progress in Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. Ageing Res. Rev. 2010 Jul; 9(3):363-8.

Giusti B, Porciani MC, Brunelli T, Evangelisti L, Fedi S, Gensini GF, Abbate R, Sani G, Yacoub M, Pepe G. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. Possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism. Eur. Heart J. 2003 Nov; 24(22):2038-45.

Gomes LR, Terra LF, Wailemann RA, Labriola L, Sogayar MC. TGF- β 1 modulates the homeostasis between MMPs and MMP inhibitors through p38 MAPK and ERK1/2 in highly invasive breast cancer cells. BMC Cancer 2012 ; 12():26.

Gomez D, Coyet A, Ollivier V, Jeunemaitre X, Jondeau G, Michel JB, Vranckx R. Epigenetic control of vascular smooth muscle cells in Marfan and non-Marfan thoracic aortic aneurysms. Cardiovasc. Res. 2011 Feb; 89(2):446-56.

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 Apr; 340(17):1307-13.

Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, Zeeshan A, Bavaria JE, Gorman JH, Spinale FG, Gorman RC. **Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome.** Circulation 2006 Jul; 114(1 Suppl):I365-70.

Ingledeu DK, Markland D, Medley AR. **Exercise motives and stages of change.** J Health Psychol 1998 Oct; 3(4):477-89.

Jöbsis PD, Ashikaga H, Wen H, Rothstein EC, Horvath KA, McVeigh ER, Balaban RS. **The visceral pericardium: macromolecular structure and contribution to passive mechanical properties of the left ventricle.** Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007 Dec; 293(6):H3379-87.

Kalluri R, Han Y. **Targeting TGF-beta and the extracellular matrix in Marfan's syndrome.** Dev. Cell 2008 Jul; 15(1):1-2.

Kim EK, Choi ER, Ko SM, Jang SY, Choi SH, Ki CS, Choe YH, Kim WS, Sung K, Oh JK, Kim DK. **Comparison of aortic dissection in Korean patients with versus without the Marfan syndrome.** Am. J. Cardiol. 2012 Feb; 109(3):423-7.

Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, Itoh S, Okamura H, Yamaguchi A, Ino T, Adachi H. **Early- and long-term outcomes after surgery for acute type A aortic dissection in patients aged 45 years and younger.** Circ. J. 2011 ; 75(9):2135-43.

Kiotsekoglou A, Saha SK, Moggridge JC, Kapetanakis V, Bijmens BH, Mullen MJ, Camm J, Sutherland GR, Wilkinson IB, Child AH. **Effect of aortic stiffness on left ventricular long-axis systolic function in adults with Marfan syndrome.** Hellenic J Cardiol 2010 Nov; 51(6):501-11.

Kiotsekoglou A, Saha S, Moggridge JC, Kapetanakis V, Govindan M, Alpendurada F, Mullen MJ, Nassiri DK, Camm J, Sutherland GR, Bijmens BH, Child A. **Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients.** Echocardiography 2011 Apr; 28(4):416-30.

Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. **Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1).** Mol. Genet. Metab. 2000 Sep; 71(1-2):418-35.

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 Jul; 47(7):476-85.

Mariko B, Ghandour Z, Raveaud S, Quentin M, Usson Y, Verdeti J, Huber P, Kielty C, Faury G. **Microfibrils and fibrillin-1 induce integrin-mediated signaling, proliferation and migration in human endothelial cells.** Am. J. Physiol., Cell Physiol. 2010 Nov; 299(5):C977-87.

Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Van Erp C, Loch D, Carlson OD, Griswold BF, Fu Q, De Backer J, Loeys B, Huso DL, McDonnell NB, Van Eyk JE, Dietz HC. **Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome.** Circulation 2009 Aug; 120(6):526-32.

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 Mar; 95(6):795-7.

Mu Y, Gudey SK, Landström M. **Non-Smad signaling pathways.** Cell Tissue Res. 2012 Jan; 347(1):11-20.

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 Jul; 25(13):1146-52.

Nollen GJ, van Schijndel KE, Timmermans J, Groenink M, Barentsz JO, van der Wall EE, Stoker J, Mulder BJ. **Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion.** Heart 2002 May; 87(5):470-1.

Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'gara PT, Evangelista A, Fattori R, Meinhardt G, Trimarchi S, Bossone E, Suzuki T, Cooper JV, Froehlich JB, Nienaber CA, Eagle KA. **Aortic diameter $\geq$ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).** Circulation 2007 Sep; 116(10):1120-7.

Ramirez F, Rifkin DB. **Extracellular microfibrils: contextual platforms for TGFbeta and BMP signaling.** Curr. Opin. Cell Biol. 2009 Oct; 21(5):616-22.

Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM, Filardo G, Hebeler RF, Henry AC, Matter GJ, Hamman BL. **Comparison of the structure of the aortic valve and ascending aorta in adults having aortic valve replacement for aortic stenosis versus for pure aortic regurgitation and resection of the ascending aorta for aneurysm.** Circulation 2011 Mar; 123(8):896-903.

Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AM, Schad C, Treede H, Veldhoen S, Groene EF, Kühne 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 Oct; 106(7):1048-53.

Savolainen A, Nisula L, Keto P, Hekali P, Viitasalo M, Kaitila I, Kupari M. **Left ventricular function in children with the Marfan syndrome.** Eur. Heart J. 1994 May; 15(5):625-30.

Savunen T, Aho HJ. **Annulo-aortic ectasia. Light and electron microscopic changes in aortic media.** Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1985 ; 407(3):279-88.

Segura AM, Luna RE, Horiba K, Stetler-Stevenson WG, McAllister HA, Willerson JT, Ferrans VJ. **Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome.** Circulation 1998 Nov; 98(19 Suppl):II331-7; discussion II337-8.

Sengle G, Tsutsui K, Keene DR, Tufa SF, Carlson EJ, Charbonneau NL, Ono RN, Sasaki T, Wirtz MK, Samples JR, Fessler LI, Fessler JH, Sekiguchi K, Hayflick SJ, Sakai LY. **Microenvironmental regulation by fibrillin-1.** PLoS Genet. 2012 Jan; 8(1):e1002425.

Smith JA, Fann JJ, Miller DC, Moore KA, DeAnda A, Mitchell RS, Stinson EB, Oyer PE, Reitz BA, Shumway NE. **Surgical management of aortic dissection in patients with the Marfan syndrome.** Circulation 1994 Nov; 90(5 Pt 2):II235-42.

Song HK, Kindem M, Bavaria JE, Dietz HC, Milewicz DM, Devereux RB, Eagle KA, Maslen CL, Kroner BL, Pyeritz RE, Holmes KW, Weinsaft JW, Menashe V, Ravekes W, LeMaire SA. **Long-term implications of emergency versus elective proximal aortic surgery in patients with Marfan syndrome in the Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions Consortium Registry.** J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2012 Feb; 143(2):282-6.

Sun L, Li M, Zhu J, Liu Y, Chang Q, Zheng J, Qi R. **Surgery for patients with Marfan syndrome with type A dissection involving the aortic arch using total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation: the acute versus the chronic.** J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011 Sep; 142(3):e85-91.

Swede H, Stone CL, Norwood AR. **National population-based biobanks for genetic research.** Genet. Med. 2007 Mar; 9(3):141-9.

Takayama T, Miyata T, Nagawa H. **True abdominal aortic aneurysm in Marfan syndrome.** J. Vasc. Surg. 2009 May; 49(5):1162-5.

Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, Naylor M, Konno T, Gorham JM, Wolf CM, Kim JB, Schmitt JP, Molkentin JD, Norris RA, Tager AM, Hoffman SR, Markwald RR, Seidman CE, Seidman JG. **Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β .** J. Clin. Invest. 2010 Oct; 120(10):3520-9.

Treasure T, Crowe S, Chan KM, Ranasinghe A, Attia R, Lees B, Utley M, Golesworthy T, Pepper J. **A method for early evaluation of a recently introduced technology by deriving a comparative group from existing clinical data: a case study in external support of the Marfan aortic root.** BMJ Open 2012 ; 2(2):e000725.

Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Rampoldi V, Jonker FH, De Vincentiis C, Frigiola A, Menicanti L, Tsai T, Froehlich J, Evangelista A, Montgomery D, Bossone E, Cooper JV, Li J, Deeb MG, Meinhardt G, Sundt TM, Isselbacher EM. **Role of age in acute type A aortic dissection outcome: report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD).** J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010 Oct; 140(4):784-9.

Waller BF, Howard J, Fess S. **Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation--Part II.** Clin Cardiol 1995 Mar; 18(3):167-74.

Wang Y, Ait-Oufella H, Herbin O, Bonnin P, Ramkhelawon B, Taleb S, Huang J, Offenstadt G, Combadière C, Rénia L, Johnson JL, Tharaux PL, Tedgui A, Mallat Z. **TGF-beta activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II-infused mice.** J. Clin. Invest. 2010 Feb; 120(2):422-32.

Wu C, Orozco C, Boyer J, Leglise M, Goodale J, Batalov S, Hodge CL, Haase J, Janes J, Huss JW, Su AI. **BioGPS: an extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources.** Genome Biol. 2009 ; 10(11):R130.

Xiong W, Knispel RA, Dietz HC, Ramirez F, Baxter BT. **Doxycycline delays aneurysm rupture in a mouse model of Marfan syndrome.** J. Vasc. Surg. 2008 Jan; 47(1):166-72; discussion 172.

Yu Q, Stamenkovic I. **Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis.** Genes Dev. 2000 Jan; 14(2):163-76.

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 Dec; 97(24):2063-8.

Saját hivatkozott publikációk jegyzéke

Ágota A, Ágg B, Benke K, Joó JG, Langmár Z, Marosi K, Lelelovics Z, Deé K, Nagy P, Köles B, Horváth E, Crespo Z, Szabolcs Z, Nagy ZB. **Marfan-szindróma biobankjának létrehozása.** Orv Hetil 2012 Feb; 153(8):296-302.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnénk köszönetet mondani **Dr. Szabolcs Zoltán Tanár Úrnak**, a SE Városmajori Klinikai Tömb Szívsebészeti Profilvervezetőjének, aki lehetőséget adott a kutatási program kivitelezéséhez, és akitől a legmesszebb menő szakmai segítséget és támogatást kaptuk, ahhoz, hogy jelen dolgozatunk elkészülhessen.

Továbbá köszönetet illeti **Dr. Nagy Zsoltot** és a Nagy Géndiagnosztika Kft. munkatársait, munkacsoportunk tagjait, hogy molekuláris biológiai és kérdőíves vizsgálatainkat megvalósíthattuk.

És nem utolsósorban köszönettel tartozunk a **magyar Marfan-szindrómások közösségének**, melynek tagjai – szabadidejüket sem sajnálva – részt vettek a vizsgálatainkon.