

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Veronika Vašíčková

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Marfanův syndrom

Bakalářská práce

2023

Veronika Vašíčková

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Marfan syndrome

Bachelor thesis

2023

Veronika Vašíčková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Veronika Vašíčková**
Osobní číslo: **C20369**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Marfanův syndrom**
Téma práce anglicky: **Marfan Syndrome**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se Marfanova syndromu
2. V úvodu uvést historii poznání tohoto syndromu
3. Další kapitoly věnovat příčinám vzniku, popisu klinických příznaků a diagnostice
4. V závěru popsat terapeutické možnosti a prognózu

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.
Rozsah grafických prací: dle potřeby
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: 23. prosince 2022
Termín odevzdání bakalářské práce: 30. června 2023

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji:

Práci s názvem Marfanův syndrom jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 20.6.2023

Veronika Vašíčková

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za čas, který věnovala čtení a kontrole této práce. Za její odborné vedení, zkušenosti, ochotu a vstřícnost mi kdykoli pomoci a poradit.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou Marfanova syndromu. Začátek popisuje historii poznání tohoto onemocnění. Poté se zabývá prevalencí a symptomy syndromu. V další části se zabývá kvalitou života a příčinami vzniku onemocnění. A v poslední části se zabývá diagnostikou, léčbou a managementem Marfanova syndromu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Marfanův syndrom, genetické onemocnění, pojivová tkáň, multisystémové onemocnění, beta blokátory

TITLE

Marfan syndrome

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with the issue of Marfan syndrome. The beginning describes history of this disease. Then it deals with prevalence and symptoms of the syndrome. The next part deals with quality of life and causes of this disease. And the last part deals with diagnosis, treatment and management of Marfan syndrome.

KEY WORDS

Marfan syndrome, genetic disease, connective tissue, multisystem disease, beta blockers

OBSAH

SEZNAM TABULEK	10
SEZNAM ILUSTRACÍ	10
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	11
ÚVOD	13
1 HISTORIE VÝZKUMU MARFANOVA SYNDROMU	14
1.1 Objevení Marfanova syndromu, Loys-Dietzova syndromu, Shprintzen-Goldbergova syndroma a prolapsu mitrální chlopně	14
1.2 Genetické průlomky	15
2 PREVALENCE A SYMPTOMY MARFANOVA SYNDROMU	17
2.1 Prevalence Marfanova syndromu.....	17
2.2 Symptomy Marfanova syndromu.....	17
2.2.1 Muskuloskeletární projevy	17
2.2.2 Oční a kraniofaciální projevy	18
2.2.3 Neurologické, plicní a kožní projevy.....	19
2.2.4 Kardiovaskulární projevy	19
3 KVALITA ŽIVOTA S MARFANOVÝM SYNDROMEM	21
3.1 Charakterizace bolesti, invalidity a psychické zátěže	21
3.2 Kvalita života u dětí a mladých dospělých s Marfanovým syndromem	21
3.3 Kvalita života u dospělých s Marfanovým syndromem.....	22
3.4 Komplikace v těhotenství spojené s Marfanovým syndromem	22
4 PŘÍČINY VZNIKU MARFANOVA SYNDROMU	24
4.1 Genetika Marfanova syndromu.....	24
4.2 Patofyziologie Marfanova syndromu	25
4.2.1 Signální dráha TGF- β	26

4.3 Neonatální Marfanův syndrom	27
5 DIAGNOSTIKA MARFANOVA SYNDROMU	30
5.1 Gentská nosologie Marfanova syndromu – diagnostika jednotlivých systémů	32
5.1.1 Deformity rukou a nohou	32
5.1.2 Deformace hrudní stěny	33
5.1.3 Durální ektázie	33
5.1.4 Protrusio Acetabuli	34
5.1.5 Skolióza a deformace páteře	34
5.1.6 Kraniofaciální deformace	35
6 LÉČBA A MANAGEMENT MARFANOVA SYNDROMU	37
6.1 Kosterní komplikace	37
6.1.1 Nussova operace – plastika hrudní stěny	37
6.2 Management očních komplikací	39
6.3 Onemocnění hrudní aorty	39
6.3.1 Farmakologická terapie	40
6.3.2 Chirurgická terapie	41
6.4 β -blokátory	42
6.5 Budoucí použití Losartanu?	43
ZÁVĚR	44
POUŽITÁ LITERATURA	45

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Revidovaná gentská nosologie	30
Tabulka 2 Skóre systémových funkcí – revidovaná gentská nosologie	31

SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1 Schematické znázornění organizace fibrinu	24
Obrázek 2 Schematické znázornění hlavních kroků tvorby mikrofibril a elastických vláken přítomných například v oku, aortě a kůži.	25
Obrázek 3 Znázornění klasické a nekanonické dráhy signalizace TGF- β	27
Obrázek 4 Karikatura oblasti FBN1 s identifikovanými mutacemi způsobujícími neonatální Marfanův syndrom.....	29
Obrázek 5 Fixace tyče při Nussově operaci	38
Obrázek 6 Aneurysma kořene aorty a akutní disekce aorty u pacientů s MFS.....	40

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

Co-Smad – mediátor Smad (cofactor Smad)

CT – počítačová tomografie (computer tomography)

CVG – kompozitní náhrada štěpu aortální chlopně (composite aortic valve graft replacement)
del – delece

EGF – epidermální růstový faktor (epidermal growth factor)

FBN1 – fibrin-1

HRQOL – hodnota kvality života související se zdravím (health-related quality of life)

CHOPN – chronická plicní nemoc

ins – inzerce (insertion)

LAP – peptid asociovaný latencí (latency associate peptides)

LDS – Loeys-Dietzův syndrom

LLC – velký latentní komplex (large latent complex)

LTBP – latentní proteiny vázající růstový faktor (latent TGF- β binding proteins)

MCI – metakarpální index (metacarpali index)

MFS – Marfanův syndrom

mis – missence

MPA – hlavní plicní arterie (main pulmonary artery)

MRI – magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)

nMFS – neonatální Marfanův syndrom

P38 MAPK – mitogenem aktivovaná proteinkináza p38 (p38 mitogen-activated protein kinases)

PC – pectus carinatum

PE – pectus excavatum

PEARS – personalizovaná externí podpora kořene aorty (personalised external aortic root support)

PedsQL – pediatrický inventář kvality života (pediatric quality of life inventory)

PMCH – prolaps mitrální chlopně

R-Smad – receptorem aktivovaný Smad (receptor activated Smad)

SGS – Shprintzen-Goldebergův syndrom

SLC – malý latentní komplex (small latent complex)

TGF- β – transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta)

TRAF6 – receptor faktoru nekrózy nádorů (TNF receptor associated factor 6)

VSRR – procedura náhrady kořene šetřící chlopně (valve-sparing root replacement)

ÚVOD

Marfanův syndrom je vzácné autozomálně dominantní onemocnění pojivové tkáně. Rozlišujeme různé stupně Marfanova syndromu, z toho nejzávažnější je neonatální Marfanův syndrom. Jediná prevence MFS spočívá v důkladném provedení prenatálně diagnostických vyšetření a v poskytování genetického poradenství při výskytu onemocnění v rodině.

Jedná se o nevléčitelné onemocnění postihující pojivovou tkáň nemocného. Léčba se zaměřuje na potlačení příznaků a prodloužení doby dožití při současném zachování co nejvyšší kvality života.

Cílem této práce je seznámení s onemocněním Marfanova syndromu, jeho závažnosti a poskytnutí přehledu klinických příznaků a příčin. Je uveden i popis současných léčebných a diagnostických postupů a možné budoucnosti léčby.

1 HISTORIE VÝZKUMU MARFANOVA SYNDROMU

1.1 Objevení Marfanova syndromu, Loys-Dietzova syndromu, Shprintzen-Goldbergova syndromu a prolapsu mitrální chlopně

V roce 1896 francouzský pediatr Antoine-Bernard Marfan poprvé popsal kosterní abnormality – přerůstání a ochablost kloubů. Tyto znaky charakterizují dědičnou chorobu pojivové tkáně, která byla po tomto lékaři také pojmenována – Marfanův syndrom (MFS). (Verstraeten, et al, 2016)

Do této doby bylo s tímto onemocněním spojeno mnoho dalších klinických projevů, včetně fenotypů oka (ectopia lentis, myopie), kůže (striae) a kardiovaskulárních fenotypů (aneurysma kořene aorty, prolaps mitrální chlopně). Tyto příznaky jsou hlavními viníky vysoké nemocnosti a mortality. Odhadovaná incidence onemocnění se pohybuje mezi 1:5000 a 1:10000 živě narozených dětí. Zatím nebyly hlášeny žádné genderové či etnické předsudky. (Verstraeten, et al, 2016)

MFS je klinicky heterogenní a mezi další projevy systémového onemocnění pojivové tkáně patří Loeys-Dietzův syndrom (LDS), Shprintzen-Goldbergův syndrom (SGS) a fenotyp PMCH (prolaps mitrální chlopně), vykazují významný klinický přesah. (Verstraeten, et al, 2016)

Přibližně před 17 lety byl LDS poprvé rozpoznán jako samostatné onemocnění. Rysy LDS zahrnují hypertelorismus, kraniosynostózu, bifidní uvulu, rozštěp patra a arteriální tortuozitu, také aneurysma a ruptury. Pokud srovnáváme LDS s MFS a SGS, kardiovaskulární projevy jsou závažnější, disekce a ruptury se vyskytují i u aort s menším průměrem, a to již v mladším věku. Ectopia lentis není klinickým rysem LDS. (Adès, et al, 2006)

SGS byl popsán na počátku 80. let pány Shprintzenem a Goldbergem. Toto onemocnění se projevuje poruchami učení, kraniosynostózou a hypotonií kosterního svalstva. Společné projevy pro MFS, LDS a SGS jsou kraniofaciální, kosterní, kožní a kardiovaskulární symptomy. Většina postižených jedinců má však pouze mírnou vaskulární patologii, bez arteriální tortuozity nebo rizika rozvoje aneurysmatu nebo disekce (kromě kořene aorty). (Adès, et al, 2006)

V 80. letech 20. století byl zlomek dospělých, kteří byli vyšetřeni na podezření na MFS, zcela nesplňovali kritéria diagnostické nosologie MFS a poprvé tak byl klasifikován PMCH syndrom. Syndrom PMCH znamená krátkozrakost, prolaps mitrální chlopně, mírnou

a neprogresivní dilataci aorty, nespecifické kožní onemocnění a kosterní marfanoidní rysy a je těmito symptomy charakterizován. Toto fenotypové označení je platné pouze v nepřítomnosti ectopia lentis. Syndrom PMCH nelze snadno odlišit od „vznikajícího“ MFS v dětství, lze diagnózu stanovit pouze u jedinců ve věku 20 let nebo starších. (Adès, et al, 2006)

V roce 2010 byla definována nová diagnostická kritéria MFS, známá jako revidovaná gentská nosologie, aby se přesněji vyrovnala s tímto překryvem v klinických projevech. Ve srovnání s předchozími doporučeními přikládají větší váhu přítomnosti/nepřítomnosti dilatace aorty a ectopia lentis. Dále se zaměřují na dosažení vyšší diagnostické senzitivity a specifity integrací genetického testování do diagnostických kritérií. (Adès, et al, 2006)

1.2 Genetické průlomky

MFS, LDS, PMCH, SGS jsou multisystémové genetické poruchy, které se segregují autozomálně dominantním způsobem. Zatímco asi u 25 % probandů s MFS vzniká onemocnění mutací *de novo*, u zbývajících, tedy většiny pacientů je zřetelná rodinná anamnéza. (Chiu, et al, 2022)

Za posledních 10 let bylo identifikováno 6 genů LDS: TGFBR1 (2005), TGFBR2 (2005), SMAD2 (2015), SMAD3 (2011), TGFB2 (2012) a TGFB3 (2015). Tyto objevy významně zlepšily naše poznatky o klinické i genetické heterogenitě LDS a podnítily rozdělení klinického kontinua LDS do více tříd onemocnění (LDS1-5). Je zajímavé, že existující jedinci s rozlišujícími rysy LDS jsou bez mutací v kterémkoli ze šesti známých genů. Zbývá tedy identifikovat další geny LDS. (Chiu, et al, 2022))

V roce 2007 proběhla studie 300 osob (150 mužů a 150 žen, průměrný věk 35 ± 13 let) s podezřením na MFS, či s již prokázaným MFS. V této studii byly vyšetřeny různé genotypy: genotyp Marfan (ohodnocen molekulární analýzou genů TGFBR1 a TGFBR2 bez mutace genu FBN1), Ghent-2 (biometrická predikace ve čtyřech změnách nukleotidové sekvence FBN1). A dále vyšetření fenotypů – Ghent-1 (osoby s postižením 2 orgánů s přítomností hlavních kritérií u osob bez rodinné anamnézy MFS) a Ghent-2 (přítomnost kombinované dilatace kořene aorty a ektopie lentis, nebo s přítomností kombinované dilatace kořene aorty). Rodinná anamnéza byla považována za pozitivní, pokud rodič, dítě nebo sourozenec také splňovali diagnostická kritéria Ghent-1 a Ghent-2. (Sheikhzadeh, et al, 2011)

Z 300 osob mělo 140 osob genotyp Marfan, 139 osob fenotyp Ghent-1 a 124 fenotyp Ghent-2. MFS byla potvrzena u 94 osob a vyloučena u 129 osob, u 77 byla klasifikace nesouhlasná. Kombinovanou informací o genotypu bylo nakonec potvrzeno MFS u 126 osob

s Ghent-1 a u 125 osob Ghent-2 ze 140 osob s genotypem Marfan. Po sekvenování genů došlo ke změnám konečných diagnóz podle nosologie Ghent-1 u 22 osob (7 %) a podle Ghent-2 u 32 osob (11 %). Analýza 19 osob s genotypem Marfan identifikovala 5 jedinců s Ghent-1, kde nosologie Ghent-2 zůstala pod diagnostickým prahem, 4 osoby s fenotypem Ghent-2, kde nosologie Ghent-1 zůstala pod diagnostickým prahem. 10 osob s Marfanovým genotypem vykazovalo klinické Marfanovy rysy, které nestačily ke splnění kritérií v žádné z obou nosologií. U 4 těchto osob zůstala kauzalita mutace FBN1 při analýze programu biometrické predikce sporná. Mezi 24 osobami bez genotypu Marfan mělo 5 osob fenotyp Ghent-1 bez fenotypu Ghent-2 a 3 osoby vykazovaly fenotyp Ghent-2 bez fenotypu Ghent-1 a 16 osob vykazovalo fenotyp Ghent-1 i Ghent-2. Sekvenování genů TGFBR1/2 přineslo negativní výsledky u 18 z těchto osob. (Sheikhzadeh, et al, 2011)

2 PREVALENCE A SYMPTOMY MARFANOVA SYNDROMU

2.1 Prevalence Marfanova syndromu

Marfanův syndrom je dědičnou poruchou s výraznou inter- a intrafamiliární variabilitou vyskytující se v celosvětové populaci jeden na 3000 až 5000 jedinců. Navíc se vyskytuje s podobnou frekvencí ve všech zemích, rasách a pohlavích. (Baylow, et al, 2022)

Prevalence Marfanova syndromu se vyskytuje od 1,5 do 17,2 na 100 000 jedinců a fenotyp je charakterizován především kardiovaskulárními, očními a kosterními projevy. Asi u jedné třetiny pacientů je příčinou onemocnění mutace *de novo*. (Mesteeer, et al, 2017)

U MFS můžeme sledovat frekvenci dilatace hlavní plicní arterie (MPA) u dospělých na základě echokardiografie. MFS vykazuje vysokou prevalenci MPA dilatace a aneurysmatu. Echokardiografií byla stanovena horní normální hodnota echokardiografického průměru MPA 2,6 cm a 1,05 cm pro poměr MPA. Prevalence dilatace MPA je 69,4 % a prevalence aneurysmatu MPA je 15,3 %. Pacienti však mohou vyžadovat operaci MPA pouze ve vzácných případech, nejpravděpodobněji proto, že tvorba výrazného aneurysmatu MPA může vyžadovat dysfunkci levé komory a zvýšený systolický tlak v plicní tepně. (Sheikhzadeh, et al, 2014)

2.2 Symptomy Marfanova syndromu

MFS může postihnout mnoho částí těla, včetně očí, kostry, srdce a krevních cév. Mezi hlavní fenotypové znaky, které pozorujeme u pacientů s MFS jsou: kosterní rysy, vlastnosti oka, kardiovaskulární rysy a další. Kosterní rysy mohou zahrnovat vysokou postavu s neúměrně dlouhými končetinami a prsty, skoliózou nebo zakřivením páteře, protlačený či vyčnívající hrudník, ploché nohy a vysoko klenuté patro. Oční vady zahrnují krátkozrakost, dislokaci oční čočky a odchlípení sítnice. Kardiovaskulární poruchy zahrnují dilataci aorty, aneurysmata nebo disekce aorty, prolapsy mitrální chlopně (PMCH) a abnormální srdeční rytmy. Další vlastnosti mohou zahrnovat snadno natahující se kůži se sklonem k tvorbě strií, abnormality tvrdé pleny mozku a míchy. (Sohn, et al, 2011)

2.2.1 Muskuloskeletární projevy

Muskuloskeletární abnormality jsou často prvním nálezem, který vyvolává podezření na MFS. Klasický fenotyp MFS zahrnuje přehnaný růst dlouhých kostí doprovázený skoliózou, deformitami hrudníku a zvýšenou laxitou kloubů. Dysregulovaná osteogeneze a osteoklastická aktivita vedou k nadměrnému růstu jak dlouhých kostí, tak axiálního skeletu. Nadměrná délka žeber vede k přednímu nebo zadnímu posunutí hrudní kosti, což způsobuje deformity hrudníku.

Dysregulovaný kosterní růst vede k dalším běžným muskuloskeletárním nálezům u MFS, včetně zvětšeného rozpětí paží, *pes planus*, znaku na zápěstí a znaku palce. (Zeigler, et al, 2021)

Pacienti s MFS také vykazují vyšší četnost zlomenin, pravděpodobně v důsledku osteopenie kombinované s nestabilitou kloubu a deformitami, které se s věkem zhoršují. Skolióza u pacientů s MFS je poměrně častá a může být jak invalidizující, tak bolestivá. Chirurgická oprava deformací páteře však přináší vyšší riziko komplikací ve srovnání s nepostíženými pacienty. (Trifiró, et al, 2020)

I když se předpokládá, že pacienti s MFS jsou vysocí a štíhlí, není to vždy pravda. Abnormální výška by měla být vyhodnocena ve vztahu k nepostíženým členům rodiny. Kromě toho mohou koexistovat projevy obezity u MFS, což může přispět ke zhoršení kloubních a páteřních deformit. (Zeigler, et al, 2021)

2.2.2 Oční a kraniofaciální projevy

Poruchy zraku jsou u MFS běžné, souvisejí s abnormální morfologií oční bulvy a s volností podpůrných struktur čočky a sítnice. Oční bulva může být prodloužena s plošší, tenčí rohovkou, která často vykazuje zadní posunutí v rámci orbity, v důsledku změn v objemu bulvy (tzv. endoftalamus) spolu se zvětšenou vzdáleností mezi očima (hypertelorismus). (Child, 2017)

Předpokládá se, že jeden z nejčastějších projevů spojených s MFS a možná první identifikovatelný, je způsoben oslabenými strukturálními vlákny v oční čočce, pravděpodobně v důsledku přítomnosti mutovaného proteinu fibrillinu-1. To predisponuje pacienty k ektopii lentis, dislokaci nebo posunutí přirozené krystalické čočky mimo hyalinní jamku, volně se vznášející ve sklivci, přítomné v přední komoře nebo ležící přímo na sítnici. Přibližně u 30 % pacientů s MFS se vyvine ektopie lentis, která je zřídka pozorována mimo tuto poruchu, ale může být důsledkem traumatu obličeje. Krátkozrakost a astigmatismus jsou další velice časté běžné projevy a lze je snadno korigovat čočkami. Odchlípení sítnice se vyskytuje asi u 15 % pacientů s MFS. Většina oftalmologických problémů se projevuje před 30. rokem věku a doporučuje se pečlivé sledování již od dětství. (Chandra, et al, 2014)

Další kraniofaciální nálezy mohou zahrnovat stav, kdy je hlava delší vzhledem k její šířce (tzv. dolichocefalie), dolů šikmé palpebrální štěrbinu oka, maloinkluze maxily nebo mandibuly (tzv. retrognathie), vysoké klenuté patro a nedostatečně vyvinutá horní čelist (malární hypoplazie). (Ziegler, et al, 2021)

2.2.3 Neurologické, plicní a kožní projevy

Mezi neurologické projevy patří *Dural Ectasia* neboli dilatace neurálního kanálu, obvykle v lumbosakrální oblasti míchy. Dilatace může vést ke ztenčení kůry obratlových těl a pediklů a zvětšení neurálních foramin neboli přední menigokély. Tyto změny často vedou k chronickým bolestem zad nebo k posturálním bolestem hlavy, související s intrakraniální hypotenzí. (Lundby, et al, 2009)

Spontánní pneumotorax je hlavní plicní manifestací MFS a na rentgenovém zobrazení jsou vidět váčky. Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) se může objevit sekundárně k oslabené průdušnici (tracheomalacie) a je spojována se zvýšenou signalizací TGF- β (transformující růstový faktor beta) v plicích pacientů s MFS. Může se také objevit obstrukce horních cest dýchacích a obstrukční spánková apnoe související s abnormální anatomí orofaryngu. Restriktivní plicní onemocnění se může zhoršit na pozadí těžké kyfózy nebo pectus excavatum, které jsou často spojené s MFS. (Neuville, et al, 2015)

Strie na kůži (*striae atrophicae*) se mohou objevit u každého v důsledku rychlého růstu a dospívání, těhotenství nebo s výrazným přibýváním nebo úbytkem hmotnosti. Pacienti s MFS jsou však často náchylní ke vzniku strií, často v raném věku a bez změn hmotnosti. Tyto strie, často pozorované na trupu pacientů s MFS, mají tendenci se objevovat v blízkých částech těla vystavených stresu, jako jsou ramena, boky a spodní část zad. (Ziegler, et al, 2021)

2.2.4 Kardiovaskulární projevy

Kardiovaskulární onemocnění je primární determinantou délky života u pacientů s MFS. Fenotyp se značně liší podle věku prezentace a závažnosti onemocnění. Spektrum kardiovaskulárních onemocnění souvisejících s MFS zahrnuje aneurymatickou dilataci kořene aorty a proximálních plicních tepen, disekci a aneurysma hrudní aorty, prolaps mitrální a trikuspidální chlopně, kardiomyopatii a supraventrikulární arytmie. Z nichž aneurysma a disekce aorty jsou bezprostředně život ohrožující. (Takeda, et al, 2016)

Klasické aneurysma aorty spojené s MFS je popsáno jako „anuloaortální ektázie“, aortální anulus a sinus Valsalva jsou dilatovány. Nekorigování může vést k aortální insuficienci, disekci aorty a městnavému srdečnímu selhání. Ve většině případů si ascendentní aorta a oblouk zachovávají své normální rozměry, což vede k aneurysmatu ve tvaru „Erlenmeyerovy baňky“ pocházejícím z anulu aortální chlopně. Jak se aorta rozšiřuje zvyšuje se riziko ruptury a disekce aorty. Není jasné, proč jsou sinusy Valsalvy náchylnější k časné dilataci než jiné segmenty aorty. (Yerman, et al, 2011)

Disekce mitrální chlopně byla nejčastějším kardiovaskulárním projevem MFS. Myxomatózní ztlustění a prodloužení cípů mitrální chlopně se běžně vyskytuje u pacientů s MFS jako odpověď na mutace v FBN1. Prolaps předního cípu nebo prolaps bileafletu jsou častější u MFS než u populace s degenerativní regurgitací mitrální chlopně. (Judge, et al, 2011)

Kardiovaskulární projevy u novorozenců jsou méně časté, avšak u zvláště agresivních forem MFS jsou postiženy těžkou mitrální a trikuspidální chlopenní regurgitací, často vedoucí k srdečnímu selhání a smrti. Tento fenotyp je běžně nazýván „neonatální Marfanův syndrom“ (viz kapitola 4.3 Neonatální Marfanův syndrom). (Hennekam, 2005)

3 KVALITA ŽIVOTA S MARFANOVÝM SYNDROMEM

3.1 Charakterizace bolesti, invalidity a psychické zátěže

Multisystémové poruchy související s MFS mají hluboké následky včetně snížené kvality života, upraveného životního stylu, předčasného odchodu do důchodu a těžké únavy. Kardiovaskulární projevy jsou potenciálně život ohrožující, a proto byly primárně zaměřeny při výzkumu MFS. Chirurgické pokroky ve zdravotnictví mohou vést k prodloužení délky života až o 30 let. Výzkumné úsilí se zaměřilo na zátěž MFS na každodenní fungování. (Speed, et al, 2017)

Příznaky bolesti jsou u MFS běžné. Většina jedinců s MFS má každodenní bolesti, které jsou často nedostatečně léčeny. Bolest se může objevit od začátku MFS a často postupuje po celém těle. Starší pacienti uvádějí větší závažnost bolesti a sníženou fyzickou funkci. Bolest způsobená muskuloskeletálními projevy MFS je často považována za chronickou. Vzhledem k podstatným důkazům, že bolest přispívá ke snížení fyzického a duševního zdraví u MFS, by měla být bolest hodnocena při diagnóze a nepřetržitě monitorována v průběhu MFS. Léčba bolesti a psychologické intervence jsou důležitými faktory v péči o pacienty s MFS a měly by být zahrnuty do multidisciplinárního přístupu v této populaci pacientů. (Velvin, et al, 2015)

Pacienti s MFS často pociťují únavu a ta je výraznější u pacientek s MFS. Znamky úzkosti byly významně spojeny s chronickou bolestí. Příznaky deprese se objevují častěji u starších pacientů s MFS, se závažnějším kardiovaskulárním fenotypem, chronickou bolestí a zvýšenou mírou nezaměstnanosti. (van Andel, et al, 2022)

3.2 Kvalita života u dětí a mladých dospělých s Marfanovým syndromem

Průměrné skóre PedsQL (Pediatrický inventář kvality života) u dětí (5–18) let s MFS bylo nižší než normy zdravé populace pro fyzickou ($P \leq 0,003$) a psychosociální ($P < 0,001$) doménu; průměrné psychosociální skóre u dospělých (19–25 let) bylo vyšší než zdravé normy ($P < 0,001$). Hodnota kvality života související se zdravím (HRQOL) ve více doménách nepřímo koreluje s frekvencí pacientem hlášených symptomů ($r = 0,30–0,38$, $P < 0,0001$). Osoby mladší 18 let s neurovývojovými poruchami (poruchy učení, pozornosti/hyperaktivitou), měly nižší průměrné skóre PedsQL (5,5–7,4 nižší, $P < 0,04$). (Handisides, et al, 2019)

Děti a dospívající s MFS jsou vystaveni vysokému riziku poruchy HRQOL. S nižší HRQOL byly spojeny symptomy hlášené pacientem a neurovývojové poruchy, nikoli však léčba nebo závažnost fyzických nálezů souvisejících s MFS. (Handisides, et al, 2019)

Děti s MFS často vypadají starší, než je jejich chronologický věk a často se s nimi zachází v souladu s jejich vzhledem, spíše než s jejich skutečným věkem. Zažívají dřívější a delší vrcholový růst kostry a mnoho z nich je v raném dospívání vyšší než jejich vrstevníci. Časný růst v adolescenci může vést k tomu, že pacienti s MFS jsou často léčeni jako starší než 11, 12 let. Jedinci s MFS jsou často šikanováni a stigmatizováni ve škole, místním prostředí a později i ve svém profesním životě. (Rand-Hendriksen, et al, 2010)

3.3 Kvalita života u dospělých s Marfanovým syndromem

Dopad MFS na jednotlivé dospělé pacienty se může lišit jak mezi rodinami, tak v rámci jedné rodiny. Protože onemocnění aorty může vést k předčasné smrti, někteří pacienti se musejí vyrovnat s hrozícím život ohrožujícím stavem. Dislokace čočky může způsobit snížení zrakové ostrosti a zvyšuje riziko odchlípení sítnice, které může vést ke slepotě. U pacientů s MFS byla také zjištěna ortostatická bolest hlavy v důsledku mozkomíšní hypotenze, byly hlášeny problémy se spinální a epidurální anestezí. Kosterní abnormality mohou vést ke zvláštnímu vzhledu, který vyvolává nežádoucí pozornost. (Rand-Hendriksen, et al, 2010)

Na klinikách osoby s MFS obvykle uvádějí málo, pokud vůbec nějaké fyzické omezení vyplývající z jejich kardiovaskulárního systému. Na druhé straně lékaři často doporučují abstinenci od namáhavého cvičení a předepisují beta-blokátory ke snížení srdeční frekvence, krevního tlaku a afterloadu levé komory se záměrem oddálit dilataci aorty a snížit riziko disekce aorty. Ke snížení rizika disekce aorty, dislokace čočky a odchlípení sítnice se pacientům doporučuje neúčastnit se kontaktních sportů a nosit brýle při sportu s malými míčky. Z klinických zkušeností vyplývá, že doporučená omezení často vedla k pasivitě a sedavému životu s rostoucí velikostí těla. (Peters, et al, 2005)

Klinicky není zjištěna zvýšená prevalence deprese a schizofrenie u pacientů s MFS, ovšem je zde vysoká úroveň únavy korelující se zvýšeným psychickým stresem. Pacienti s MFS jsou více ovlivněni fyzicky než psychicky. (Peters, et al, 2005)

3.4 Komplikace v těhotenství spojené s Marfanovým syndromem

Těhotenství vyvolává hemodynamické změny v reakci na zvýšené metabolické nároky matky a plodu. Tyto změny vedou k celkovému hyperdynamickému a hypervolemickému kardiovaskulárnímu stavu, který začíná v prvních dvou trimestrech a dosahuje maxima ve třetím trimestru, během porodu a v poporodním období. Zejména mateřská aorta je vystavena velkému napětí stěny a smykovým silám intimy. V těhotenství vyvolané změny hladin estrogenu a progesteronu vedou k významným histologickým změnám v mikrostruktuře

aortálního média, které způsobují zvýšenou náchylnost k hemodynamickému stresu. Aorta dosahuje maximální velikosti během třetího trimestru u těhotných žena a zůstává zvětšena v průměru o 1 mm 6 týdnů po porodu. (Toprak, et al, 2020)

Během těhotenství a poporodního období by měla být často prováděna echokardiografie v závislosti na rozsahu počáteční dilatace kořene aorty, aby bylo možné sledovat kardiovaskulární systém a možnou progresivní dilataci aorty. Pro co nejlepší vedení porodu u pacientek s MFS je jasné, že primárním cílem je snížení kardiovaskulárního stresu a císařský řez se často provádí jako prevence kardiovaskulárních komplikací. Císařský řez je preferován u pacientek s kořenem aorty > 4 cm, protože riziko srdeční dekompenzace je extrémně vysoké. (Pepe, et al, 2017)

Celková anestezie způsobuje změny krevního tlaku během intubace; periferní anestezie se proto zdá být vhodnější kvůli pomalému nástupu a postupné progresi epidurálního bloku. Protože spontánní porod určuje zvýšení krevního tlaku během kontrakcí, použití epidurální analgezie snižuje bolest, krevní tlak a srdeční frekvenci. Kombinovaná spinálně-epidurální anestezie je u pacientek s MFS preferována před celkovou anestézií u císařského řezu, protože poskytuje vynikající hemodynamickou stabilitu a epidurální analgezií lze dosáhnout adekvátní kontroly pooperační bolesti. (Pepe, et al, 2017)

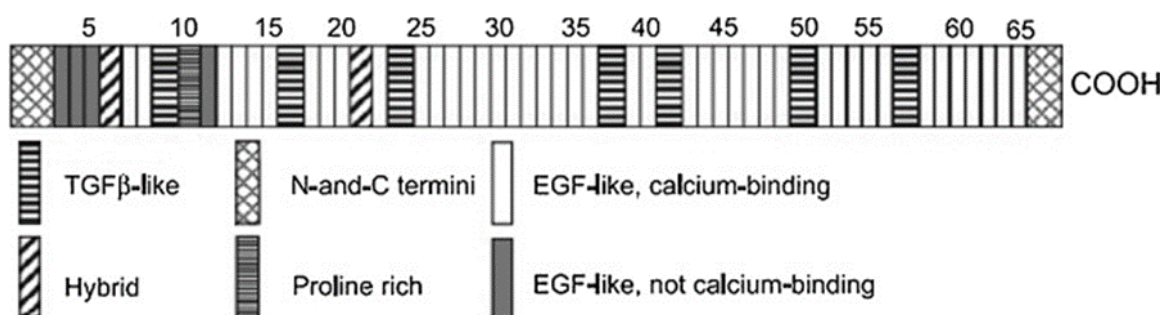
U těhotných žen s MFS jsou podávány aortoprotektivní medikace. Sestupná aorta je často dilatovaná. Prolaps mitrální chlopně je přítomný až u 34 % těhotných pacientek. U těchto pacientek je zvýšené okamžité aortální riziko. Komplikace při porodu jsou velice časté. Ženy s MFS se často rozhodují zůstat bezdětné, kvůli rizikům spojeným s těhotenstvím. (Cox, et al, 2010)

4 PŘÍČINY VZNIKU MARFANOVA SYNDROMU

4.1 Genetika Marfanova syndromu

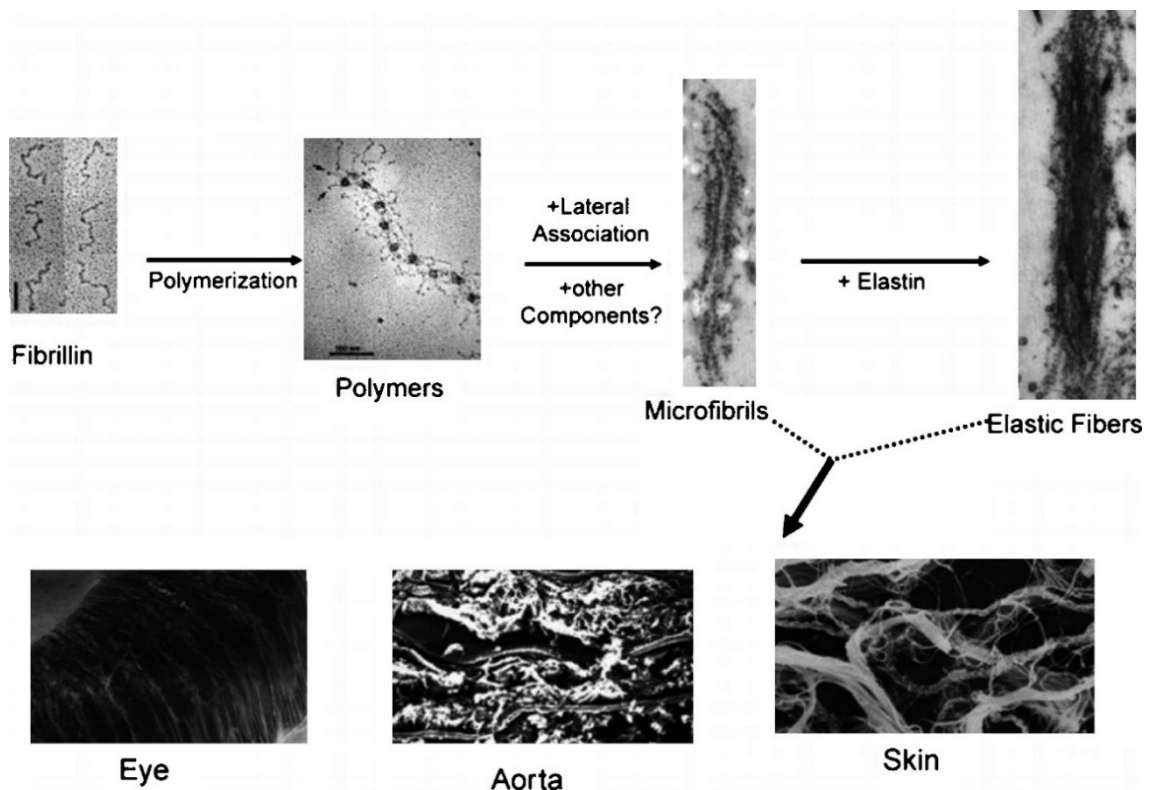
Marfanův syndrom je vzácná autozomálně dominantní porucha pojivové tkáně, která je způsobena mutacemi v genu pro fibrin-1. Devadesát pět procent probandů MFS má mutaci v genu FBN1, existuje však velký počet unikátních mutací (více než 1800), které komplikují pokusy o stanovení jakýchkoli fenotypově-genotypových korelací pro toto onemocnění. Podle aktuálně nejrozsáhlejší databáze FBN1, jsou missense mutace pozorovány přibližně u 60–70 % z celkově hlášených mutací, přičemž 75 % těchto mutací ovlivňují buď doménu epidermálního růstového faktoru (EGF) vázající vápník, nebo doménu protein vázajícího TGF- β . 10–15 % hlášených mutací jsou nesmyslné mutace sestávající z malých inzercí, delecí a duplikací. Dalších 10–15 % hlášených mutací jsou mutace v místě sestřihu. Vysoký stupeň intra- a interfamiliární variability naznačuje, že faktory prostředí, stochastické faktory nebo dokonce přítomnost modifikujících genů ovlivňují fenotypovou expresi onemocnění. (Coelho, Almeida, 2020)

Gen FBN1 se nachází na chromozomu 15q21.1 a je organizován do 65 exonů (Obrázek 1) a kóduje glykoprotein FBN1, což je hlavní složkou mikrofibril extracelulární matrix. Gen FBN1 je přítomen v kůži, plicích, ledvinách, krevních cévách, chrupavkách, šlachách, svalech, rohovce a ciliárních zonulech. Skládá se z opakování 47 homologních domén s epidermálním růstovým faktorem, z nichž 43 domén epidermálního růstového faktoru je vázaných na vápník (cbEGF). Každá doména obsahuje 6 cysteinových zbytků, které tvoří 3 sulfidové vazby mezi C1 a C3, C2 a C4, C5 a C6, které zajišťují stabilitu její trojrozměrné konformace. Domény cbEGF hrají důležitou roli při ochraně proti proteolýze FBN1. Podporují také interakci mezi monomery FBN1 a dalšími složkami mikrofibril a stabilizují strukturu mikrofibril. FBN1 také obsahuje 7 domén homologních proteinů LTBP a hybridní modul s charakteristikami domén cbEGF a LTBP. (Gao, et al, 2010)



Obrázek 1 Schematické znázornění organizace domény fibrillinu-1. (Nollen, Mulder, 2004)

Mutace genu FBN1 zvyšují náchylnost k proteolýze, což vede k fragmentaci mikrofibril a následné dezorganizaci elastických vláken v tunica media aorty (Obrázek 2) – histologický charakteristický znak Realimentačního syndromu, je známý jako degenerace média. Toto neuspořádání a fragmentace elastických vláken v tunica media vyvolává zvýšení tuhosti a snížení elasticity/roztlačnosti stěny aorty, což jsou prediktory dilatace a disekce aorty. (Jones, Ikonomidis, 2010)



Obrázek 2 Schematické znázornění hlavních kroků tvorby mikrofibril a elastických vláken přítomných například v oku, aortě a kůži. (Ramirez, et al, 2004)

4.2 Patofyziologie Marfanova syndromu

Degenerace FBN1 a následné zhoršení vnitřní nebo vnější elastické laminy stěny aorty podporuje chemotaxi makrofágů s infiltrací zánětlivých buněk do tunica media. Dochází ke zvýšení aktivity proteolytických enzymů, které zintenzivňují elastolýzu, přispívající ke strukturálnímu kolapsu stěny aorty a následné tvorbě aneurysma a disekci aorty. (Coelho, Almeida, 2020)

Monomery fibrinu se samovolně skládají do makroagregátů, ty tvoří základní struktury, na které jsou z tropoelastinových podjednotek syntetizována zralá elastická vlákna. Hypotézou je, že mutace FBN1 v aortě mají za následek neuspořádanou tvorbu elastických vláken a také narušení mikrofibrilové sítě spojující elastické lamely se sousedními intersticiálními buňkami.

Nedávné důkazy však naznačují, že MFS je způsoben více než jen neuspořádanou mikrofibrilovou maticí. Kromě řízení elastogeneze a zajištění strukturální integrity elastických lamel, se domény 8-cys/TB fibrillinu podílejí na sekvestraci latentního transformujícího růstového faktoru TGF- β . (Jones, Ikonomidis, 2010)

TGF- β je syntetizován jako prepolypeptid, který je štěpen v post-Golgiho kompartmentu za vzniku zralé molekuly růstového faktoru a neaktivního fragmentu štěpení, nazývaného peptid asociovaný s latencí (LAP). Homodimery zralého TGF- β a LAP se pak jedinečně spojují a tvoří těsný biologicky neaktivní komplex, nazývaný malý latentní komplex (SLC). SLC se pak kovalentně váže na latentní proteiny vázající růstový faktor (LTBP), vytvořením disulfidových vazeb mezi cysteinovými zbytky v LAP a motivem bohatým na cystein ve LTBP. Tento velký latentní komplex (LLC) je pak vylučován z buňky a funguje tak, že zacílí latentní TGF- β do extracelulární matrix, konkrétně na fibrillinové mikrofibrily a 8cys/TB. LAP sekvestruje aktivní TGF- β , čímž jej učiní neaktivní, a tím zabrání neregulované aktivaci signální dráhy TGF- β . LLC interakcí s mikrofibrilárními proteiny lokalizuje a koncentruje latentní TGF- β na kritických signálních místech v extracelulární matrix, takže je okamžitě dostupný pro uvolnění a aktivaci. (Kucich, et al, 2002)

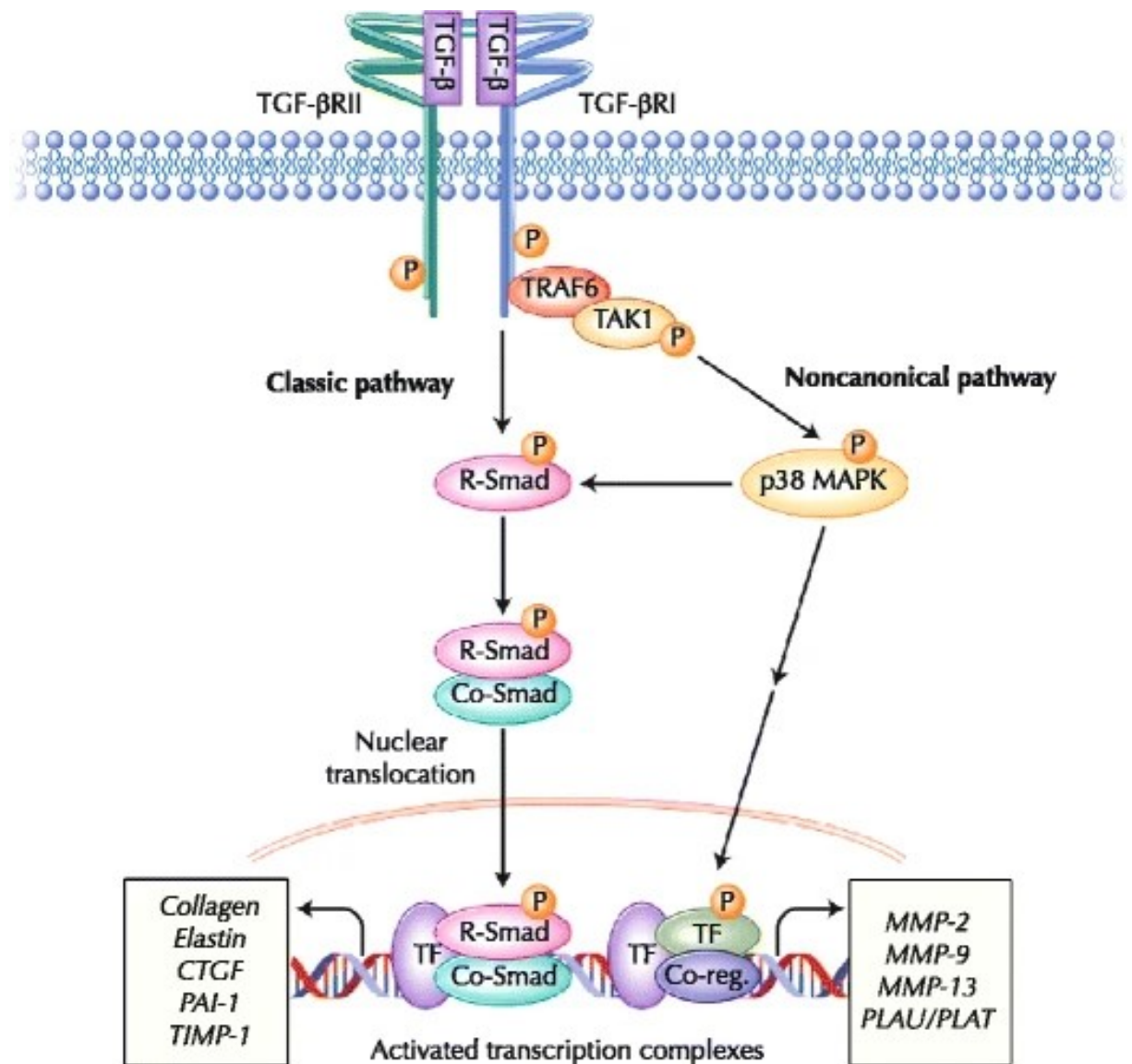
4.2.1 Signální dráha TGF- β

TGF- β je rozpustný peptidový růstový faktor, produkováný různými typy buněk v cévní stěně a je zapojen do mnoha odlišných buněčných procesů, včetně proliferace, angiogeneze, diferenciaci, apoptózy, hojení ran a dále má roli při regulaci struktury a složení vaskulární extracelulární matrix. Signální dráhy TGF- β jsou dvě, klasická a nekanonická (Obrázek 3). (Moustakas, Heldin, 2005)

Klasická signalizace je zahájena po navázání ligandu na receptor TGF- β typu II. Tento receptor je autofosforylován a tím získáváme a dále transfosforylujeme receptor TGF- β I typu. Aktivovaný receptor typu I zase fosforyluje a aktivuje receptorem aktivovaný Smad (R-Smad), ten pak váže společný mediátor Smad (co-Smad) a translokuje se do jádra. V jádře váže transkripční faktory a vytváří aktivovaný transkripční komplex, který je schopný vyvolat transkripci profibrotických genů. (Konrad, et al, 2009)

Při nekanonické signalizaci se faktor 6 spojený s receptorem faktoru nekrózy nádorů (TRAF6) spojuje s receptorem TGF- β typu I. Dochází k aktivaci TGF- β -asociovanou kinázu-1 (TAK-1), která dále aktivuje mitogenem aktivovanou proteinkinázu p38 (p38 MPAK). R-Smad je poté aktivován p38 MPAK nezávisle na aktivitě kinázy receptoru TGF- β . Alternativně může

p38 MPAK iniciovat signální kaskádu vedoucí ke změně transkripce prostřednictvím jiných mediátorů, které pak vedou ke zvýšené degradaci matrice. Obě TGF- β signální dráhy nadměrně regulují vylučování TGF- β , a to pak způsobuje klinické projevy MFS. (Konrad, et al, 2009)



Obrázek 3 Znáornění klasické a nekanonické dráhy signalizace TGF- β . (Jones, 2010)

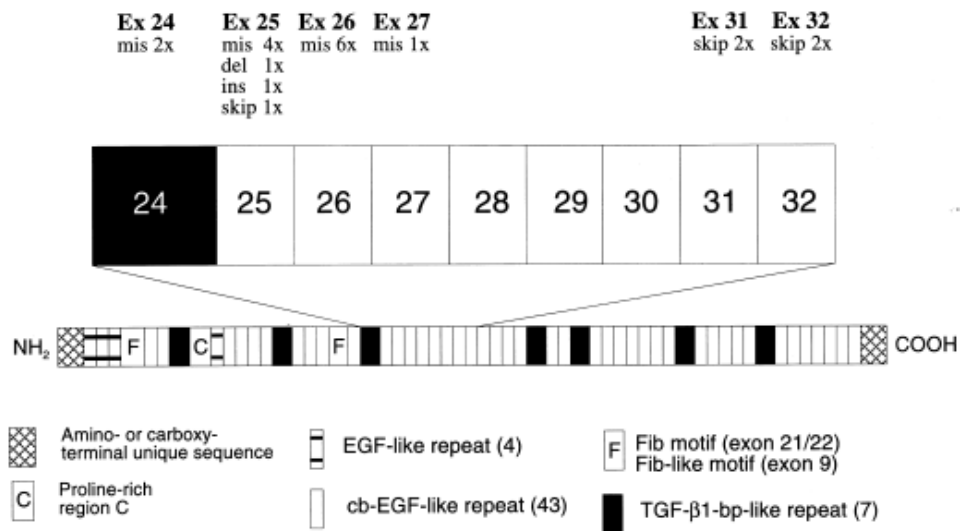
4.3 Neonatální Marfanův syndrom

Ačkoli bylo zaznamenáno překvapivě široké spektrum závažnosti MFS, zdá se, že na závažném konci spektra existuje výrazný neonatální fenotyp, který je charakterizován nejen závažností projevů, ale také řadou vzácných znaků. Tyto vzácné znaky zahrnují zmačkané uši, fleční kontraktury, plicní emfyzémy a uvolněnou kůži vedoucí ke stařeckému vzhledu, jsou typické pro neonatální MFS (nMFS). Zatímco asi 25 % všech případů klasického MFS je způsobeno sporadicky se vyskytujícími se mutacemi, všechny hlášené případy nMFS

vykazovaly negativní rodinou anamnézu. Hlavní příčinou úmrtí pacientů s nMFS je městnavé srdeční selhání spojené s mitrální a trikuspidální regurgitací. Pacienti s nMFS často umírají během několika prvních měsíců života a téměř vždy do 24 měsíců, ačkoli bylo popsáno přežití dětí se stigmaty typickými pro pravý nMFS do třetího roku života. Pokud jsou děti s MFS diagnostikovány v dětství (do tří let), tak mají diagnózu neonatálního MFS, i když nemají tak těžký průběh onemocnění. Revidovaná diagnostická kritéria pro MFS neposkytují kritéria pro rozlišení mezi neonatálním a klasickým MFS. (Šípek, et al, 2014)

Je nám již známo, že mutace v genu kódujícím fibrillin-1 na chromozomu 15q21.1 způsobují MFS. FBN1 obsahuje 65 exonů a kóduje pro fibrillin-1, 230 kDa glykoprotein, který je zpracován na fibrillin-1, hlavní složkou extracelulárních mikrofibril nalezených v tkáních postižených MFS, včetně aorty, kůže, peristu a ciliárních zonul. Protein je charakterizován opakovanými motivy, včetně 47, které vykazují homologii s EGF. Tento motiv obsahuje 6 cysteinových zbytků, které dohromady tvoří tři disulfidové vazby. Čtyřicet tři z těchto motivů také obsahuje konsenzuální sekvenci vázající vápník a jsou nazývány cbEGF. Podél proteinu je rozptýleno sedm motivů s homologií s proteinem vázající se na nádorový růstový faktor p1. Monomery fibrillinu podléhají polymeraci v průběhu tvorby mikrofibril a u mnoha FBN1 se předpokládá dominantní negativní mechanismus patogeneze mutace. Interakce mezi mutantním monomermem a produktem divokého typu z neovlivněné alely vede k tvorbě abnormálních multimerů, a tím k fenotypu onemocnění. (Postma, et al, 2021)

Doposud bylo identifikováno 20 mutací. Převažují typy mutací missence a malé in-frame inserce v exonech 24–27, dále mutace přeskočení exonu ovlivňujících exony 31 a 32 jsou obzvláště běžné. Neonatální oblast zahrnuje exony 24–32 genu FBN1 (Obrázek 4). Ovšem výzkumy naznačují existenci dvou „horkých míst“ v oblasti exonů 24–27, kde byly u pacientů s nMFS detekovány missence mutace, stejně jako malé delece nebo inserce a mutace přeskočení exonu. Dosud nebyly popsány žádné mutace v exonech 28–30 pro nMFS. (Tekin, et al, 2007)



Obrázek 4 Karikatura oblasti FBN1 s identifikovanými mutacemi způsobujícími neonatální Marfanův syndrom. Missence (mis), delece (del), inzerce (ins), přeskočení (skip). (Booms, et al, 1991)

5 DIAGNOSTIKA MARFANOVA SYNDROMU

Kritéria pro diagnostiku MFS se od doby, kdy byla poprvé rozpoznána, podstatně vyvíjela v souladu s naším lepším porozuměním a jejím genetickým a patofyziologickým rysům. Včasné stanovení diagnózy je zásadní pro zajištění toho, že postižení jedinci budou začleněni do pravidelného přezkumu, aby se zmírnilo riziko akutní disekce aorty a progresivního onemocnění srdeční chlopně. Je také důležité odlišit onemocnění jiných poruch s podobnými projevy, jako Loeys-Dietzův syndrom a vaskulární Ehlersův-Dansonův syndrom, také se musíme vyhnout nesprávné diagnóze u jedinců s neprůkaznými rysy MFS. V souladu s tím se používá revidovaná tzv. gentská nosologie, která dává důraz na kardiovaskulární projevy MFS a identifikaci patogenních mutací FBN1. Dva základní klinické příznaky, ektopie lentis a dilatace kořene aorty, však samy o sobě nestačí k potvrzení diagnózy. Diagnostika se spíše provádí pomocí kombinace znaků stratifikovaných podle přítomnosti a nepřítomnosti rodinné anamnézy MFS (známé nebo předpokládané) (viz Tabulka 1 – veškerá diagnostika je bez diskriminačních rysů syndromu Shprintzen Goldberg, Loys Dietz nebo vaskulárního syndromu Ehler – Dansova; Z skóre je populační skóre upravené pro povrch těla). Proto musíme použít nové skóre pro systémové znaky (systémové skóre), které zahrnuje muskuloskeletární aspekty MFS (viz Tabulka 2). (Loeys, et al, 2010)

Tabulka 1 Revidovaná gentská nosologie (Převzato, upraveno, Pollock, et al, 2021)

Absence rodinné anamnézy	V přítomnosti rodinné anamnézy	Další související podmínky
Dilatace aorty (Z skóre ≥ 2 SD) a ektopie lentis	Ektopie lentis	Syndrom ektopie lentis (izolovaná ektopie lentis bez nebo s mutací FBN1, není spojena s dilatací aorty)
Dilatace aorty (Z skóre ≥ 2 SD) a mutace FBN1	Systémové skóre ≥ 7 bodů	Fenotyp PMCH (stabilní mírná ortická dilatace, kožní strie, alespoň 1 skeletární rys bez ektopie lentis)
Dilatace aorty (Z skóre ≥ 2 SD) a systémové skóre ≥ 7 bodů	Dilatace aorty (Z skóre ≥ 2 SD ve věku nad 20 let, ≥ 3 SD ve věku pod 20 let)	Tělesný habitus podobný MFS (systémové skóre ≥ 7 bez jakýchkoli dalších rysů MFS)
Ektopie lentis a mutace FBN1 spojená se známou dilatací aorty		

Další přehled (Tabulka 2) pochází od multidisciplinárního týmu MFS v Oxfordu, který provozuje klinickou genetiku, kardiologii a revmatologii a je podporován týmy odborníků zahrnující radiologii, spinální a kardiotorakální chirurgii. Dohromady mají zkušenosti s více než 200 rodinami pacientů s MFS a vidí kolem 100 jedinců ročně, u kterých zjišťují nové diagnózy MFS. Většina z nich má řadu muskuloskeletárních rysů MFS (často se systémovým skóre 5); pouze malá část z nich je formálně diagnostikována s MFS. U těch, u kterých je stanovena diagnóza MFS, bude jejich péče zahrnovat rutinní echo monitorování (obvykle jednou ročně) a přezkoumávání kostních projevů a symptomů po mnoho desetiletí. (Pollock, et al, 2021)

Tabulka 2 Skóre systémových funkcí – revidovaná gentská nosologie (Převzato, upraveno, Docimo, 2013)

Systémové funkce	Skóre systémových funkcí
Znak zápěstí a palce	3 (znak zápěstí); 1 (znak palce)
Deformita pictus carinatum	2 (pictus excavatum); 1 (asymetrie hrudníku)
Deformita zadní nohy	2; 1 (prostý ples planus)
Pneumotorax	2
Durální ektázie	2
Protrusio acetabuli	2
Zmenšený horní segment/dolní segment a zvýšená paže/výška a závažná skolióza	1
Skolióza nebo torakolumbální kyfóza	1
Snížené prodloužení lokte	1
Obličejové rysy (3/5)	1 (dolichocefalie, enophthalmus, sestupné palpebrální štěrby, malární hypoplazie, retrognatie)
Kožní strie	1
Myopie >3 dioptrie	1

5.1 Gentská nosologie Marfanova syndromu – diagnostika jednotlivých systémů

5.1.1 Deformity rukou a nohou

Váha přiřkládaná deformitám rukou a nohou při výpočtu systémového skóre pro MFS odráží důležitost těchto znaků jako součásti fenotypu, celkem lze získat 5 bodů, pokud jsou dodrženy všechny charakteristické znaky. Na ruce se znaménka zápěstí a palce vzájemně doplňují, přičemž bodují 3 body, pokud jsou přítomny současně, nebo 1 bod, pokud je nalezen pouze jeden znak. Na chodidle se udělují 2 body za deformitu zadní nohy, konkrétně „valgozitu zadní nohy v kombinaci s abdukací přední části nohy a snížením střední části nohy“, zatímco jednoduchá plochá noha (*pes planus*), která je u běžné populace považována za relativně běžné onemocnění, má skóre pouze 1 bod. (Grahame, Hakim, 2013)

Arachnodaktylie není zahrnuta v gentské nosologii, se týká dlouhých, štíhlých prstů na rukou a nohou, a jsou charakteristické pro fenotyp MFS a lze ji hodnotit mnoha způsoby. Historicky byl metakarpální index (MCI) vypočítáván z rentgenových snímků rukou, aby se získala představa průměrného poměru délky k šířce. Bylo však zjištěno, že tento poměr je spíše nespecifický a stal se zastaralým po širokém přijetí znaků na zápěstí a palci, které je mnohem pohodlnější klinicky vyhodnotit a vyhnout se zbytečné radiační expozici. Arachnodaktylie je často klinicky snadno rozpoznatelná. (Meester, et al, 2017)

Znak palce, někdy označovaný jako Steinbergův, se projeví, když pacient sevře pěst přes sevřený palec a celá distální falanga palce vyčnívá za ulnární hranici dlaně. Navzdory omezeným údajům o prevalenci tohoto znaku mezi zdravými jedinci a jedinci s MFS zůstal populární díky své jednoduchosti. Totéž platí pro znak zápěstí známý jako Walker-Murdochův znak, kdy pacient obkrouží jedno zápěstí, proximálně od výběžku styloidu, palcem a malíčkem druhé ruky. Pozitivita je identifikována, když je palec schopen zakrýt celý nehet malíčku. To odráží jak délku prstů, tak úzké zápěstí, označované jako dolichostenomelie. Snížená extenze lokte je také hodnocena jedním bodem v systémovém skóre i když není běžně pozorována v populaci s MFS. (Pollock, et al, 2021)

Deformity nohou pozorované u MFS, jmenovitě deformita zadní nohy nebo jednoduché ploché nohy. Nebyly tak široce studovány jako jiné aspekty onemocnění, ale mohou být pro pacienty problematické. Plochá noha byla definována >24 % tělesné hmotnosti přenášené přes střední část nohy, což vykazovalo dobrou specifitu, protože tato kritéria dosáhla pouze 2,5 % normální populace. Poskytuje odhad 25 % prevalence mezi pacienty s MFS, což dobře

korelovalo s klinickým dojmem při vyšetření. Mechanismus, který je základem deformity nohou u MFS je často připisován generalizované „vazivové laxitě“, ale neexistuje důkaz, který by to podporoval. U MFS se můžou objevit deformity prstů, jako jsou dráповé a kladívkové prsty, což pacientům s MFS znesnadňuje nalezení dobře padnoucí obuvi, pro jejich dlouhá, úzká chodidla. (De Maio, et al, 2016)

5.1.2 Deformace hrudní stěny

Deformace hrudní stěny se vyskytují až u 70 % případů, obvykle se projevují více v obdobích zrychleného růstu v dospívání. Deformity zahrnují buď pectus carinatum (PC), klasický výčnělek napodobující kýl lodí, také označován jako „holubí hrudník“, nebo pectus excavatum (PE), jde od depresi hrudní kosti, také označována jako trychtýřovitý hrudník. Nález PC je hodnocen 2 body, zatímco nález PE nebo nižší stupeň asymetrie hrudníku přispívá k systémovému skóre 1 bodem. To zdůrazňuje skutečnost, že PC je považováno za diagnosticky specifitější pro MFS než PE. PE může způsobit dušnost, bolesti na hrudi (zejména při námaze) a sníženou toleranci cvičení. (Desmarais, Keller, 2013)

MRI (magnetická rezonance) hrudníku se stále více používá při hodnocení deformit pectus. Dynamické filmové zobrazování může také přidat diagnosticky užitečné informace ve vztahu ke kinetice hrudní stěny a také vymezit morfologii PE nebo PC. (Pollock, et al, 2021)

5.1.3 Durální ektázie

Durální ektázie je rozšíření durálního vaku, nejčastěji v lumbosakrální páteři, s přidruženými změnami na přilehlých obratlích. Durální ektázie má v gentské nosologii váhu 2 bodů. K identifikaci durální ektázie se používá MRI a CT (počítačová tomografie), ačkoli MRI je lepší pro zobrazení durálního vaku, a proto je obecně preferovanou zobrazovací modalitou. Byla navržena různá diagnostická kritéria, kvalitativní a kvantitativní, a doporučuje se kombinace obou přístupů. MRI nálezy zahrnují přední meningokély, dilataci pouzdra nervového kořene, širší durální vak na úrovni S1 ve srovnání s L4 a zvýšený poměr durálního vaku který hodnotí vztah mezi průměrem durálního vaku a průměrem obratlového těla na stejné úrovni obratle. (Lundby, et al, 2009)

Pacienti s MFS uvádějí řadu neurologických symptomů, které mohou souviset s durální ektázií, včetně bolesti zad, radikulární bolesti ve stehnech a hýždích, bolesti genitálií a konečníku, bolesti hlavy, a dokonce i neurologické deficity. Definitivní přisouzení těchto příznaků je komplikováno četností výskytu příznaků zad v běžné populaci. Mezi další hlášené komplikace durální ektázie, které si zaslouží další zkoumání, patří problémy s podáváním

spinálních anestetik a shromažďování/ředění intratekálních léků v důsledku zvýšeného objemu mozkomíšního moku. (Söylen, et al 2009)

5.1.4 Protrusio Acetabuli

Protrusio acetabuli je deformita mediální stěny acetabula, která umožňuje hlavici femuru progresivně migrovat směrem k pánevní dutině. Systémové skóre má váhu 2 bodů. V běžné klinické praxi se diagnóza acetabuli obvykle stanovuje, pokud je vidět, že acetabulární linie leží mediálně k ilioischiální linii (tzv. Kohlerova linie), na prostém rentgenovém zobrazení. (Pollock, et al, 2021)

Donedávna byly předozadní rentgenové snímky pánve jedinou metodou používanou k identifikaci protrusio acetabuli. Nová metoda využívá CT skenování, kde může být náklon pánve korigován před provedením hodnocení protrusie. Tato metoda odhaluje velmi vysoké odhady frekvence protrusie u pacientů s MFS. Navzdory potenciálním přínosům se zdá být použití CT v diagnostice sporné. Použití výčnělku jako diagnostické pomůcky u MFS bylo vyvinuto z prostého radiografického vyšetření. Pokud neexistuje jasné klinické zdůvodnění dodatečného ozáření, zdá se sporné vystavovat mladé pacienty mimořádnému riziku pro čistě diagnostické účely. (Richards, et al, 2009)

5.1.5 Skolióza a deformace páteře

Skolióza spočívá v laterální deviaci páteře v kombinaci s axiální rotací a zaklíněním obratlového těla. Může to být jeden z nejzávažnějších a nejnápadnějších kostních projevů MFS, ale k systémovému skóre přispívá pouze jedním bodem, pravděpodobně pro to, že idiopatická skolióza je v populaci bez MFS relativní častá (úhel $>10^\circ$). (Glard, et al, 2009)

Torakolumbální kyfóza, může být také projevem deformace páteře a také získává 1 bod. Skolióza postihuje více než 50 % pacientů s MFS. Nosologie však naznačuje, že skolióza u MFS by měla být definována jako úhel $>20^\circ$, aby se zvýšila specifita. U MFS je také zvýšená tendence k hyperkyfóze ($>50^\circ$), zatímco u idiopatické skoliózy je častěji hypokyfóza. (Billar, et al, 2021)

Rozdíly v typu skoliózy mohou odrážet obecnější variace v morfologii páteře u jedinců s MFS. Existují důkazy, že jedinci s MFS mají zvýšený počet přechodných obratlů, zmenšenou šířku pediklu, zmenšenou laminární tloušťku a zvětšené interpedikulární vzdálenosti. Tyto a další rozdíly v oblasti bederní páteře mohou přímo souviset se současným výskytem durální ektázie u MFS, která má dopad na anatomii kosti (snížená denzita kostí). (Gjolaj, et al, 2012)

5.1.6 Kraniofaciální deformace

Při výpočtu systémového skóre jsou také zahrnuty rysy obličeje, považované za charakteristické pro MFS. Jedná se o dolichocefalii (poměrně dlouhá lebka), enoftalmus (abnormální zpětně umístěná bulva vzhledem ke kostěné orbitě), dolů skloněné palpebrální štěrbiny (externí palpebrální štěrbina leží pod vnitřní úrovní), malární hypoplazie (nevyvinuté lícní kosti) a retrognatie (spodní čelist je posazena více dozadu než horní čelist). Aby pacient získal 1 bod, musí vykazovat alespoň tři z pěti uvedených znaků. (Pollock, et al, 2021)

Klinická užitečnost rysů obličeje při detekci MFS přirozeně závisí na zkušenostech vyšetřujícího lékaře. Zkušení lékaři dokážou rozlišit mezi pacienty a kontrolami s celkovou mírou přesnosti cca 70 %, ale ti s omezenou klinickou expozicí MFS nedosahují stejné přesnosti. Kliničtí lékaři prokazují vyšší přesnost, senzitivitu a specifitu ve věkové skupině 0–10 let, což ukazuje na větší klinickou užitečnost pro rozlišování rysů obličeje u dětí. (Ting, et al, 2010)

Nové techniky, např. 3D technologie analýz obličeje, mohou pomoci dále charakterizovat obličejové rysy u MFS a časem mohou navýšit jejich klinickou užitečnost v diagnostice. Digitální stereogrammetrické techniky mapují orientační body v měkkých tkáních obličeje pro měření lineárních vzdáleností a úhlů mezi těmito body, které lze použít k výpočtu Z-skóre pro srovnání pacientů s MFS s referenční skupinou. Pacienti s MFS mají výrazně sníženou divergenci obličeje (úhel mezi střední a dolní čelistí), která je u pacientů s retrognatismem změněna. Mohou mít také snížený index výšky obličeje, což přispívá k dolichocefalii. Tyto rysy nebyly konkrétně srovnávány s těmi, které jsou zmíněny v gentské nosologii. Tato technika má výhodu v tom, že nepoužívá záření. (Docimo, 2013)

U MFS jsou hlášeny i další kraniofaciální rysy, které jsou vyloučeny ze systémového skóre, zejména ortodontické změny, jako je vysoké klenuté a úzké patro. Navzdory důkazům, že u velké části pacientů s MFS je přítomno vysoce klenuté patro a související shlukování zubů, byl tento rys ze současné nosologie odstraněn kvůli „nedostatku vnímané specifity“. Ačkoli nepatří mezi formální gentskou nosologii systémového skóre, v kombinaci s dalšími hlášenými ortodontickými rysy, jako je zkřížený skus, molární okluze II třídy a potenciální zvýšené riziko zubního kazu, se zdá, že orální projevy MFS jsou často identifikované při rutinním vyšetření. Povědomí o těchto rysech mezi zubními lékaři a ortodontisty je užitečné pro zvýšení podezření na MFS vzhledem k riziku bakteriální endokarditidy u pacientů s postižením srdeční chlopně, což může vyžadovat antibiotickou profylaxi. (Child, 2017)

V literatuře jsou uváděny i další kraniofaciální rysy MFS. Zahrnují zvýšený odpor nosních dýchacích cest, pravděpodobně v důsledku zúžení maxilárního oblouku, což může u některých pacientů přispívat ke spánkové apnoe. Pacienti s MFS mají také zvýšenou prevalenci poruch temporomandibulárního kloubu. (Cistulli, Sullivan, 2009)

6 LÉČBA A MANAGEMENT MARFANOVA SYNDROMU

U MFS je zásadní zvládnout riziko akutních disekcí aorty u pacientů, což vyžaduje rutinní zobrazení aorty, medikace ke zpomalení růstu aorty a včasnou chirurgickou opravu rozšířené aorty nebo aneurysmatu, když průměr dosáhne 5,0 cm u dospělého pacienta. Rutinní vyšetření jsou také nutná k prevenci očních komplikací a kosterní komplikace se léčí, jakmile se objeví. (Milewicz, et al, 2021)

6.1 Kosterní komplikace

Hlavní kosterní problémy, které vyžadují časté zásahy, jsou deformity přední části hrudníku a páteře. Pectus excavatum (deprese hrudní kosti) je častá a často asymetrická. Jak žebra rostou, deformace může postupovat a po dokončení růstu se stává nevratnou. Indikacemi pro chirurgickou opravu jsou, klinicky významné snížení kapacity plic (dušnost při námaze), komprese kardiovaskulárních struktur nebo potřeba opravy ascendentní aorty. Minimálně invazivní přístup (Nussova procedura) je u většiny pacientů úspěšný, ale u nejzávažnějších deformit je třeba zavést substernální tyč až do úplného zhojení kosti. (Redlinger, et al, 2010)

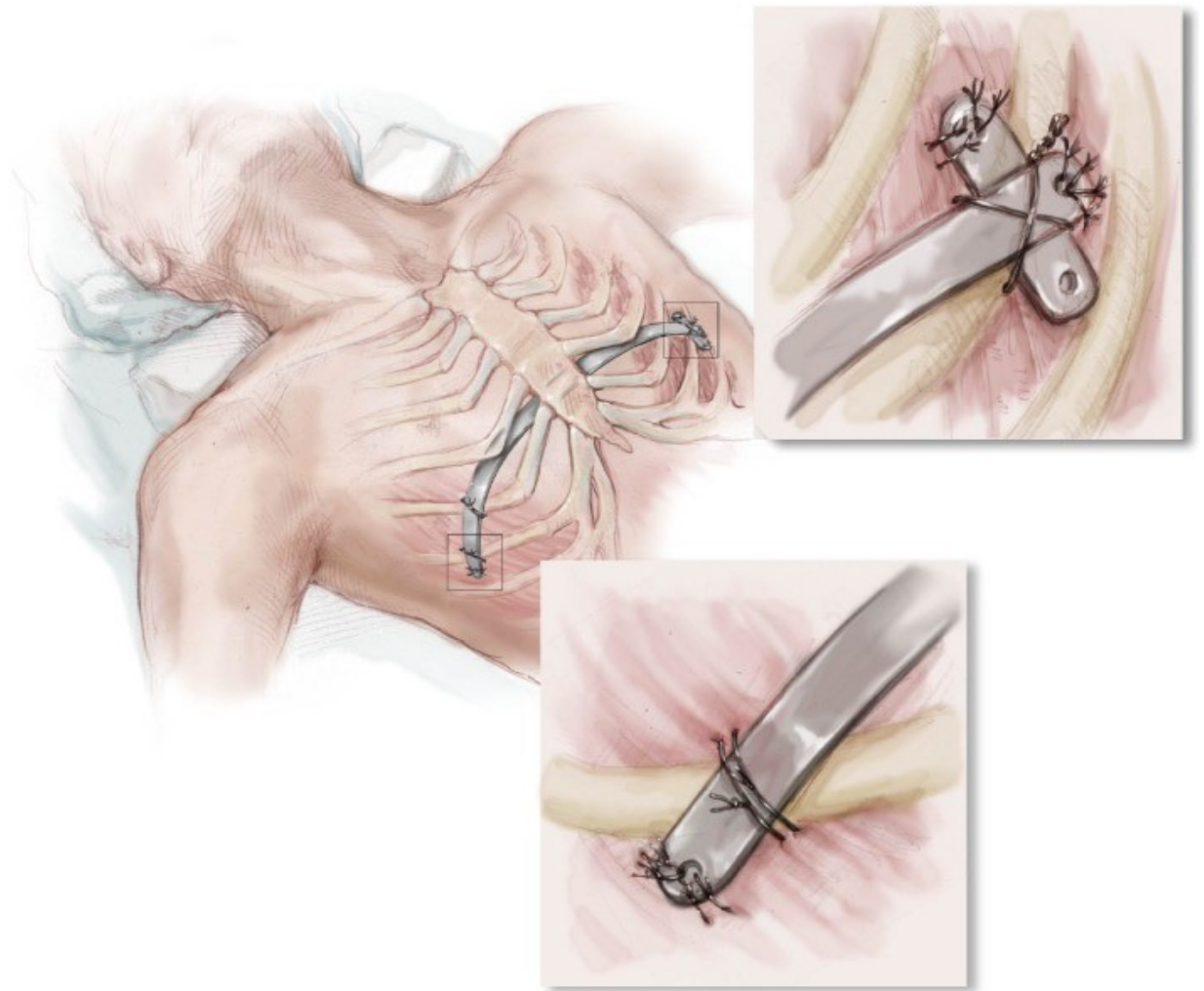
U lidí bez poruchy pojivové tkáně deformace páteře (skolióza, abnormální kyfóza nebo lordóza) postupuje během růstu kostry a obvykle se stabilizuje s dospělostí. U MFS je deformita páteře běžná a může postupovat po zralosti skeletu. Tento postup je zvláště pravděpodobný u jedinců s těžkou deformitou (např. křivky skoliózy $>30^\circ$). Jedním z důsledků je rozdíl v délce nohou. U dětí s těžkým nebo rychle postupujícím zakřivením páteře je třeba zvážit zevní ortézu. Chirurgická stabilizace deformity páteře by měla být zvážena při progresi křivky nad 40° a nyní ji lze provádět u dětí a dospívajících pomocí roztažitelných tyčí. (Eardley-Harris, et al, 2015)

6.1.1 Nussova operace – plastika hrudní stěny

Je to neinvazivní typ operace, při které se spravuje pectus excavatum. Používá se k tomu kovová tyč, která je ohnutá do hladkého konvexního tvaru tak, aby pohodlně přiléhala na kůži, přičemž uprostřed zůstala 2–4 cm plochá část pro podporu hrudní kosti. Tyč se prostrčí mezi žebra a pod hrudní kostí v místě propadu hrudní kosti. U mladších pacientů s ještě ohebným hrudníkem je elevace hrudní kosti pomocí vakuového zvonu. Dále máme ještě třetí možnost, kdy k elevaci hrudní kosti používáme retraktor. (Rygl, et al, 2014)

Jakmile je zavaděč na svém místě, je zvednut na obou stranách v předním směru, aby se zvedala hrudní kost z její stlačené polohy, přičemž současně tlačí na spodní hrudní stěnu

a na všechny nerovné výčnělky. Tento proces formování se několikrát opakuje ve snaze remodelovat hrudní kost tím, že se předkloní. Manévr zvedání a tvarování snižuje riziko posunutí tyče a potřebu přetvarování tyče po rotaci. Jakmile je tyč na místě a na každé straně vyčnívá stejná část tyče, otočí se o 180° pomocí nástroje pro převrácení tyče. Poté co se otočí do správné polohy, měla by být vyhodnocena, zda správně přiléhá k hrudní stěně, a podle potřeby upravena. Tyč se zafixuje vstřebatelnými stehy, a také absorbovatelnými monofilamentními stehy k alespoň dvěma samostatným žebřům (viz Obrázek 5). Fixace tyče je nezbytná pro zabránění posunutí a provádí se aplikací stabilizátoru na levé straně a několika perikostálními stehy na pravé straně. Stabilizátor je připevněn k tyči drátěnými nebo vláknitými stehy. Stehy jsou umístěny mezi otvory ve stabilizátoru a před svalovou fascií. Kolem tyče a žebér na pravé straně v místě, kde tyč protíná žebro, je umístěno více perikostálních stehů s nulovým PDS. (Nuss, et al, 2016)



Obrázek 5 Fixace tyče při Nussově operaci. (Nuss, et al, 2016)

6.2 Management očních komplikací

Diagnostika a léčba očních rysů MFS se v posledních desetiletích výrazně zlepšily díky DNA diagnostice MFS a zdokonalení oční technologie. (Milewicz, et al, 2021)

Dislokace čočky u MFS je často asymetrická, což vede k rozdílům v ostrosti a lomu u obou očí a k rozvoji amblyopie. Této komplikaci lze předejít, pokud je diagnostikována včas a je předepsána vhodná refrakce. Pokud je čočka dislokována do té míry, že vidění nelze korigovat přes čočku, je třeba zvážit riziko, přínos a načasování odstranění dislokované čočky. Je třeba zvážit lensektomii a zavedení umělé čočky. Tato operace je zaměřena na funkční nekorigované vidění a může být obvykle odložena, dokud oko plně nevyroste, nebezpečí pro oko kvůli vykloubené čočce nehrozí. Pupilární blok je velmi vzácný a úplně dislokována čočka ve sklivcové dutině je dobře snášena, nicméně fakolytický (způsobený prosakující zralou nebo hyperzralou kataraktou) glaukom se může vyvinout, pokud úplně dislokována čočka zůstane ve sklivcové dutině po mnoho desetiletí a bude vyžadovat odstranění čočky. (Milewicz, et al, 2021)

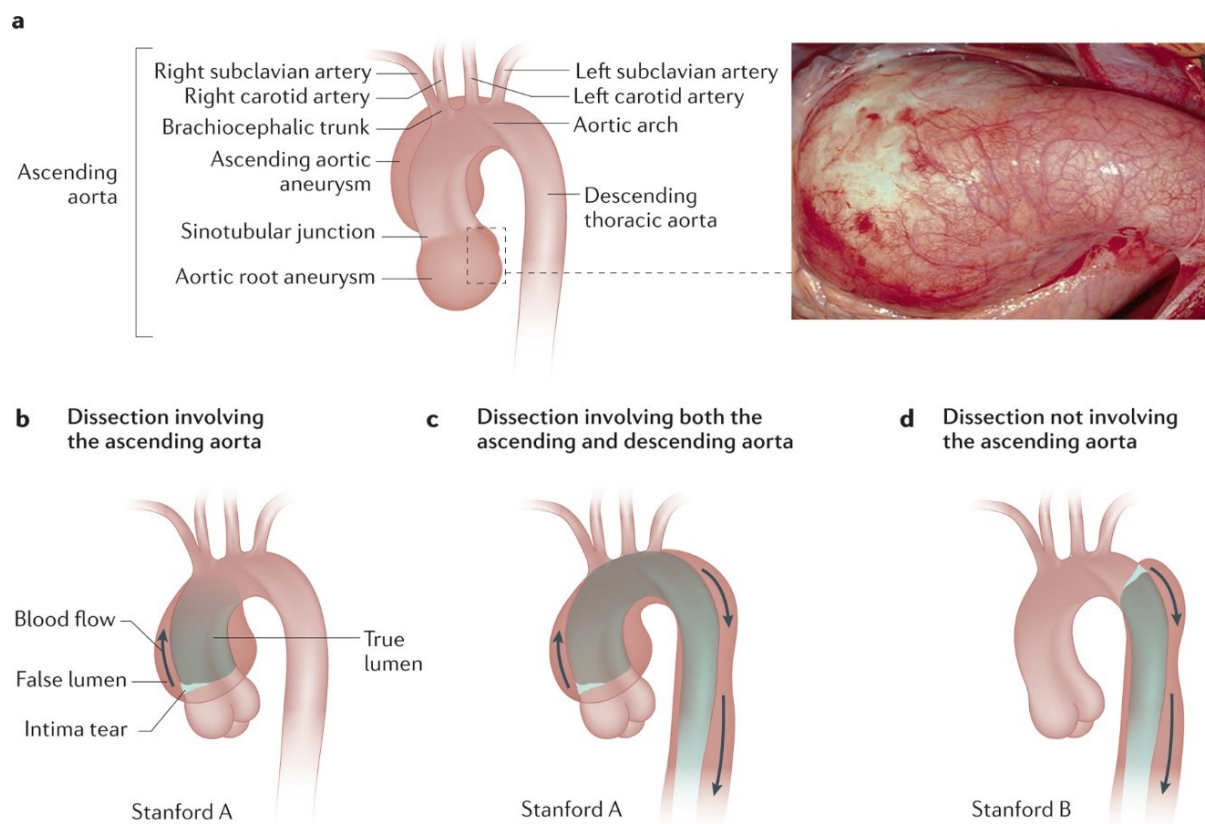
Až u 10 % všech pacientů s MFS se rozvine odchlípení sítnice, které může být sekundární k prodloužení bulvy v důsledku snížení fibrillinu-1 ve bělmu. Odchlípení sítnice je třeba včas diagnostikovat a lze jej zvládnout laserovou operací, vitrektomií nebo sklerální sponou. Úspěšnost operace opětovného připojení sítnice je vysoká (>85 %). (Sharma, et al, 2002)

Dalším závažným onemocněním je rozvoj glaukomu, který se během života vyskytuje u 30 % pacientů. Glaukom je třeba agresivně řešit. Může se vyvinout v každém věku. Pokud se objeví známky nitroočního zánětu, je třeba čočku vyjmout, protože může být příčinou fakolytického glaukomu. (Xu, et al, 2017)

6.3 Onemocnění hrudní aorty

Aneurysmata aorty postupující do akutní disekce aorty typu A (Obrázek 6) jsou hlavní příčinou mortality u MFS, může se ale také vyskytovat onemocnění aorty typu B. Pravidelné zobrazování a úprava životního stylu jsou prvním krokem k ochraně aorty. Rekreační cvičení, které zahrnuje nízkou až střední úroveň aerobního cvičení, je důležité pro fyzické a duševní zdraví všech lidí, včetně těch s MFS. Obecně platí, že většina jedinců s MFS by měla pravidelně cvičit prostřednictvím nízkointenzivních (aerobních) pohybových aktivit s nízkým dopadem, které mohou být přizpůsobeny jejich specifickým potřebám. Doporučuje se nesoutěživé cvičení a fyzická aktivita prováděná v nezatěžujícím tempu nebo s přibližně 50 % kapacity. Doporučuje

se také vyhýbat kontaktním sportům, intenzivnímu posilování nebo izometrickému cvičení. (Braverman, et al, 2015)



Obrázek 6 Aneurysma kořene aorty a akutní disekce aorty u pacientů s MFS – A. Ilustrace anatomie aorty s fotografií aneurysmatu kořene aorty; B, C. Pacienti s MFS mají aneurysmata kořene aorty, která predisponují k disekcím aorty typu A.; D. Disekce aorty typu B je také součástí spektra onemocnění. (Milewicz, et al, 2021)

6.3.1 Farmakologická terapie

Používá se medikace ke zpomalení růstu aorty a profylaktické operace aneurysmatu aorty k prevenci disekcí typu A, vedou ke zlepšení délky života u MFS. Léky buď ovlivňují inotropii myokardu (sílu kontrakce) a chronotropii (srdeční frekvenci), nebo cílí na signální dráhy. (Vanem, et al, 2018)

Blokátory beta-adrenergických receptorů mají hemodynamické účinky potenciálně prospěšné při onemocnění aneurysmatu hrudní aorty. Tyto látky snižují inotropní stav srdce, snižují sílu nárazu vypuzované krve na aortu a primárně se používají ke snížení srdeční frekvence a krevního tlaku. (Hiratzka, et al, 2010)

Léčba medikací je indikována u dětí, protože studie prokazují, že medikace zpomaluje dilataci aorty, a čím dříve je zahájena, tím větší je účinek. (Hascoet, et al, 2020)

6.3.2 Chirurgická terapie

Profylaktická operace aneurysmatu aorty k prevenci akutní disekce typu A je hlavním faktorem spojeným se zlepšením délky života u MFS. Cílem léčby je operace aneurysmatu aorty před disekcí nebo rupturou aorty. Chirurgický práh pro opravu aneurysmatu kořene aorty u MFS ovlivňuje mnoho faktorů, přičemž prvořadý je průměr aorty. Operace je doporučena, pokud průměr aorty dosáhne nebo překročí 5 cm. Efektivní náhrada kořene aorty u MFS prováděná zkušenými chirurgy je vysoce úspěšná a přináší nízké chirurgické riziko. (Hiratzka, et al, 2010)

Existuje několik indikací pro zvážení profylaktické operace aneurysmatu kořene aorty při průměru aorty <5 (ale $\geq 4,5$ cm). Tyto indikace mohou zahrnovat rodinou anamnézu disekce aorty při relativně malé velikosti aorty ($<5,0$ cm), rychlý růst aorty (>3 mm za rok), značnou aortální regurgitaci, požadavek na mitrální operace chlopně, předchozí disekce aorty typu B, přání otěhotnět a přání pacienta nebo chirurga (zejména při zvažování náhrady kořene šetřící chlopně). Věk, pohlaví, tělesná velikost a výška pacienta mohou být také důležitými faktory, které je třeba vzít v úvahu při rozhodování o načasování náhrady kořene aorty. (Hiratzka, et al, 2010)

Chirurgie k náhradě kořene aorty u MFS obvykle zahrnuje jeden ze dvou hlavních postupů: kompozitní štěp aortální chlopně (CVG; také známý jako Bentallova procedura) a procedura náhrady kořene šetřící chlopně (VSRR) s použitím techniky reimplantace. Ideální pacienti pro VSRR mají relativně malý kořen aorty (<55 mm), ne více než mírnou aortální regurgitaci a normálně se objevující hrbolky při chirurgickém vyšetření. Náhrada aortální chlopně může být výhodnější, pokud mají cípy velké fenestrace nebo silnou kalcifikaci. Pokud nepovažujeme VSRR za vhodné, použije se CVG. (David, et al, 2015)

CVG zahrnuje nahrazení aortální chlopně protetickou chlopní (typicky mechanickou chlopní) a protetickým polyethylentereftalátovým (obchodní název Dacron) štěpem s reimplantací mobilizovaných koronárních tepen do štěpu. Aorta je typicky nahrazena od chlopně ke střední až distální ascendentní aortě. Hlavní výhodou tohoto postupu je vynikající, dlouhodobá životnost chlopně a štěpu. Při použití mechanické aortální chlopně je nutná celoživotní antikoagulační léčba warfarinem ke zvládnutí dlouhodobých rizik, jako je trombóza nebo embolie souvisejících s chlopní, riziko krvácení související s antikoagulací a infekční endokarditidou. (Milewicz, et al, 2021)

VSRR používající reimplantační techniku je chirurgický zákrok, při kterém je nahrazena aorta a protetický štěp vsít do výtokové dráhy levé komory zasahující do ascendentní aorty a nativní aortální chlopeč je znovu implantována do štěpu. Koronární tepny jsou mobilizovány a vsity do štěpu. Výhodou VSRR je, že není nutná antikoagulační medikace. Hlavním problémem VSRR je trvanlivost opravy a potenciál rozvoje regurgitace aortální chlopně vyžadující reoperaci. (Coselli, et al, 2014)

Byla také vyvinuta nová technika pro posílení (spíše než nahrazení) aneurysmatu kořene aorty u MFS známá jako personalizovaná externí podpora kořene aorty (PEARS). Procedura PEARS zahrnuje chirurgickou implantaci individuální podpory sít'kou (specifické pro pacienta) kolem kořene aorty a vzestupné aorty, aby se zabránilo dalšímu zvětšení, disekcím nebo rupturám. Štěp je zajištěn proximálně ke koronárním tepnám a vzestupné aortě, kardiopulmonální bypass není typicky vyžadován. Tato technika je ale stále v testování a zatím se v praxi nevyužívá. (Treasure, et al, 2014)

Po efektivní náhradě kořene aorty u MFS pokračuje dlouhodobá léčba farmakologicky a rutinní zobrazování celé aorty. Pacienti zůstávají v riziku onemocnění distální aorty, a to jak disekce typu B, tak tvorba aneurysmatu. Po akutní disekci typu A nebo B pokračuje dlouhodobá léčba terapií β -blokátorem a rutinní zobrazování aorty. Je běžné, že pacienti s MFS vyžadují vícenásobné opravy aorty po disekci typu A, která se rozšiřuje dolů po descendentní aortě, nebo po izolované disekci aorty typu B. Tyto operace aorty jsou nutné vzhledem k tomu, že chronicky disekovaná aorta degeneruje a postupně se zvětšuje. (Franken, et al, 2017)

6.4 β -blokátory

Beta blokátory, skupina léčiv používaných ke snížení krevního tlaku, byly doporučeny jako první linie léčby MFS. Obecně snižují rychlost zvětšování průměru aorty. (Koo, et al, 2017)

Prvním cílem farmakologické terapie MFS je zpomalit rychlost dilatace aorty s cílem oddálit nebo předejít komplikacím a chirurgickým zákrokům. Strategie beta-blokády začala v roce 1971, kdy Halpern a kolegové navrhli, že snížení rychlosti nárůstu aortálního tlaku v průběhu času je důležitým faktorem ke snížení samotného krevního tlaku při snižování hemodynamického stresu na proximální aortě. Beta-blokátory se staly a zůstaly standartní preventivní léčbou od poloviny 90. let, kdy jedna randomizovaná kontrolovaná studie (Shores, 1994) dospěla k závěru, že profylaktická beta-degenerní blokáda propranolem zpomalila rychlost aortální dilatace a snížila rozvoj aortálních komplikací u lidí s MFS. Navzdory

nedostatku přesvědčivých důkazů bylo doporučeno, aby lidem s MFS a aneurysmatem aorty byly předepisovány beta-blokátory ke snížení rychlosti dilatace, pokud nejsou kontraindikovány. (Gersony, et al, 2007)

Mezi současné používané beta-blokátory patří propranolol, atenolol a metoprolol. Atenolol je v současné době lékem volby, protože má delší poločas, je kardioselektivnější než propranolol a má méně vedlejších účinků. Dávkování léků se upravuje podle srdeční frekvence s cílem udržet frekvenci 60–70 tepů za minutu v klidu a méně než 100 tepů za minutu po submaximálním cvičení. Beta-blokátory mají významný profil vedlejších účinků a zdokumentovaných nežádoucích účinků zahrnující bronchospasmus, nesnášenlivost cvičení, únavu, depresi a srdeční blok prvního a třetího stupně. (Forteza, et al, 2016)

Dalšími antihypertenzní léky, jako jsou beta-blokátory, jsou blokátory kalciových kanálů, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu a nověji blokátory receptorů pro angiotenzin. (Gao, et al, 2011)

6.5 Budoucí použití Losartanu?

V roce 2010 začala 3letá studie o použití Losartanu u progresivní dilatace aorty u MFS v Nizozemí. Do této studie bylo zařazeno 330 pacientů s MFS, kteří byli náhodně přiřazeni k podávání losartanu nebo k placebo. Na konci studie byly změřeny průměry aorty pomocí MRI. (Radonic, et al, 2010)

Bylo zjištěno, že blokátor receptoru angiotensin II typu 1, losartan, je potenciálně užitečný u MFS, protože vede k antagonismu TGF- β na zvířecích modelech chronické renální insuficience a kardiomyopatie. Četné studie popisují schopnost losartanu dosáhnout klinicky relevantní inhibice TGF- β . To vedlo k předpokladu, že losartan může léčit nebo dokonce předcházet některým rysům MFS. (Habashi, et al, 2006)

Tato studie poskytuje důležité důkazy o účincích léčby losartanem u dospělých pacientů s MFS. Losartan významně snížil výskyt a progresi dilatace aorty. Dále zkoumá široké spektrum klinických, genetických a biochemických účinků losartanu s cílem poskytnout další pohled na patogenezi a léčbu MFS. (Radonic, et al, 2010)

Zdá se, že pacienti s MFS s haploinsuficientními mutacemi FBN1 lépe reagovali na léčbu losartanem pro inhibici rychlosti dilatace kořene aorty ve srovnání s dominantně negativními pacienty. U pacientů s MFS s dominantními negativními mutacemi FBN1 jsou zapotřebí další léčebné strategie. (Franken, et al, 2015)

ZÁVĚR

Tématem této bakalářské práce bylo onemocnění Marfanův syndrom. V úvodu jsme zjistili, že pod onemocnění bylo dříve řazeno více dalších nemocí, které se pouze podobaly MFS. Toto onemocnění není zcela běžné v populaci, ale má dost vysokou frekvenci na to, aby bylo známé.

Víme, že symptomy jsou viditelné na těle již při prvním pohledu, ale rovněž i skryté, které mohou mít vážné následky (např. kardiovaskulární choroby). Viditelné projevy mohou způsobovat společenské i sociální nepříjemnosti. Jelikož se projevy tohoto onemocnění manifestují již v nízkém věku, můžou být děti s tímto onemocněním šikanovány a zachází se s nimi jako se staršími, protože jsou vyšší než ostatní děti jejich věku – což může přispívat k vývoji depresí již v útlém věku. A pokud jste žena s tímto onemocněním, tak jako další komplikace je pro Vás těhotenství, které je náročné a nebezpečné pro Vás i dítě, nemluvě o samotném porodu, který musí proběhnout císařským řezem celkovou anestezií.

Z genetického hlediska už víme, že je toto onemocnění tkáně dědičné a ve většině případů jde o mutaci v genu FBN1. Gen FBN1 kóduje expresi fibrillinu 1 a proto může dojít, mimo normální MFS, i k závažnému Neonatálnímu MFS, který je ve většině případů smrtelný.

Hlavním diagnostickým systémem pro toto onemocnění je Gentská nosologie, která boduje fenotypové znaky, které určují, jestli se jedná o MFS a také jak závažné je onemocnění. Gentská nosologie hodnotí jednotlivé systémy lidského těla – ruce a nohy, kardiovaskulární systém, kraniofaciální systém, hrudní stěnu, durální vak, páteř, mediální stěnu acetabula.

V poslední části bakalářské práce jsem se zaměřila na léčbu a management Marfanova syndromu. Některé příznaky onemocnění se dají řešit farmakologicky, některé se ovšem musí řešit chirurgicky (např. Nussovou operací). Ovšem neexistuje léčba, která by tomuto onemocnění zabránila, pouze léčba eliminující příznaky, onemocnění je nevléčitelné.

Další výzkumy tohoto onemocnění, léčiv a postupů léčby, stále probíhají. Při správném managementu onemocnění, můžou pacienti žít normálním životem s minimem omezení.

POUŽITÁ LITERATURA

ADÈS, L. C., K. SULLIVAN, A. BIGGIN, et al. FBN1, TGFBR1, and the Marfan-craniosynostosis/mental retardation disorders revisited. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2006, **140A**(10), 1047-1058 [cit. 2023-02-17]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.31202.

BAYLOW, H. E., M. ESFANDIAREI a I. RATIU. Voice Symptoms and Quality of Life in Individuals With Marfan Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Journal of Voice* [online]. 2022 [cit. 2023-02-17]. ISSN 08921997. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvoice.2022.04.003.

BILLAR, R. J., W. MANOUBI, S. G. KANT, R. M. H. WIJNEN, S. DEMIRDAS a J. M. SCHNATER. Association between pectus excavatum and congenital genetic disorders: A systematic review and practical guide for the treating physician. *Journal of Pediatric Surgery* [online]. 2021, **56**(12), 2239-2252 [cit. 2023-03-25]. ISSN 00223468. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpedsurg.2021.04.016.

BOOMS, P., J. CISLER, K. R. MATHEWS, et al. Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: Two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome. In: *Clinical Genetics* [online]. Berlín: Wiley, 1999, s. 110-117 [cit. 2023-03-08]. ISSN 00099163. Dostupné z: doi:10.1034/j.1399-0004.1999.550207.x.

BRAVERMAN, A. C., K. M. HARRIS, R. J. KOVACS a B. J. MARON. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2015, **66**(21), 2398-2405 [cit. 2023-04-01]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2015.09.039.

CISTULLI, P.A. a C. E. SULLIVAN. Influence of Maxillary Morphology on Nasal Airway Resistance in Marfan's Syndrome. *Acta Oto-Laryngologica* [online]. 2009, **120**(3), 410-413 [cit. 2023-03-25]. ISSN 0001-6489. Dostupné z: doi:10.1080/000164800750000658.

COELHO, S. G. a A. G. ALMEIDA. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic. *Revista portuguesa de cardiologia (English ed.)* [online]. 2020, **39**(4), 215-226 [cit. 2022-11-09]. Dostupné z: doi:10.1016/j.repc.2019.09.008.

COSELLI, J. S., I. V. VOLGUINA, S. A. LEMAIRE, et al. Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: A prospective, multicenter, comparative

study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* [online]. 2014, **147**(6), 1758-1767.e4 [cit. 2023-04-09]. ISSN 00225223. Dostupné z: doi:10.1016/j.jtcvs.2014.02.021.

COX, D. A., S. GINDE, R. S. KUHLMANN a M. G. EARING. Management of the pregnant woman with Marfan syndrome complicated by ascending aorta dilation. *Archives of Gynecology and Obstetrics* [online]. 2014, **290**(4), 797-802 [cit. 2023-02-25]. ISSN 0932-0067. Dostupné z: doi:10.1007/s00404-014-3307-4.

DAVID, T. E., C. M. DAVID, C. MANLHIOT, J. COLMAN, A. M. CREAM a T. BRADLEY. Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2015, **66**(13), 1445-1453 [cit. 2023-04-09]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2015.07.04.

DE MAIO, F., A. FICHERA, V. DE LUNA, F. MANCINI a R. CATERINI. Orthopaedic Aspects of Marfan Syndrome: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of Rare Diseases. *Advances in Orthopedics* [online]. 2016, **2016**, 1-6 [cit. 2023-03-25]. ISSN 2090-3464. Dostupné z: doi:10.1155/2016/8275391.

DESMARAIS, T. J. a M. S. KELLER. Pectus carinatum. *Current Opinion in Pediatrics* [online]. 2013, **25**(3), 375-381 [cit. 2023-03-25]. ISSN 1040-8703. Dostupné z: doi:10.1097/MOP.0b013e3283604088.

DOCIMO, R. Association between Oro-Facial Defects and Systemic Alterations in Children Affected by Marfan Syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [online]. 2013, **7**(4), 700-703 [cit. 2023-03-25]. ISSN 2249782X. Dostupné z: doi:10.7860/JCDR/2013/5656.2885.

EARDLEY-HARRIS, N., Z. MUNN, P. J. CUNDY a T. J. GIEROBA. The effectiveness of selective thoracic fusion for treating adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review protocol. *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* [online]. 2015, **13**(11), 4-16 [cit. 2023-04-01]. ISSN 2202-4433. Dostupné z: doi:10.11124/jbisrir-2015-2338.

FORTEZA, A., A. EVANGELISTA, V. SÁNCHEZ, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European Heart Journal* [online]. 2016, **37**(12), 978-985 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0195-668X. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehv575.

FRANKEN, R., A. W. DEN HARTOG, T. RADONIC, et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics* [online]. 2015, **8**(2), 383-388 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1942-325X. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.000950.

FRANKEN, R., G. TEIXIDO-TURA, M. BRION, et al. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart* [online]. 2017, **103**(22), 1795-1799 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1355-6037. Dostupné z: doi:10.1136/heartjnl-2016-310631.

GAO, L., F. LUO, R. HUI a X. ZHOU. Recent molecular biological progress in Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *Ageing Research Reviews* [online]. 2010, **9**(3), 363-368 [cit. 2023-03-04]. ISSN 15681637. Dostupné z: doi:10.1016/j.arr.2009.09.001.

GAO, L., Q. MAO, D. WEN, L. ZHANG, X. ZHOU a R. HUI. The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Acta Paediatrica* [online]. 2011, **100**(9), e101-e105 [cit. 2023-04-09]. ISSN 08035253. Dostupné z: doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02293.x.

GERSONY, D. R., M. A. MCCLAUGHLIN, Z. JIN a W. M. GERSONY. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology* [online]. 2007, **114**(3), 303-308 [cit. 2023-04-09]. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.116.

GJOLAJ, J. P., P. D. SPONSELLER, S. A. SHAH, P. O. NEWTON, J. M. FLYNN, P. R. NEUBAUER, M. C. MARKS a T. P. BASTROM. Spinal Deformity Correction in Marfan Syndrome Versus Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine* [online]. 2012, **37**(18), 1558-1565 [cit. 2023-03-25]. ISSN 0362-2436. Dostupné z: doi:10.1097/BRS.0b013e3182541af3.

GLARD, Y., V. POMERO, P. COLLIGNON, W. SKALLI, J. JOUVE a G. BOLLINI. Three-dimensional analysis of the vertebral rotation associated with the lateral deviation in Marfan syndrome spinal deformity. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* [online]. 2009, **18**(1), 51-56 [cit. 2023-03-25]. ISSN 1060-152X. Dostupné z: doi:10.1097/BPB.0b013e3283153fd5.

GRAHAME, R. a A. J. HAKIM. Arachnodactyly—a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue. *Nature Reviews Rheumatology* [online]. 2013, **9**(6), 358-364 [cit. 2023-03-25]. ISSN 1759-4790. Dostupné z: doi:10.1038/nrrheum.2013.24.

- HABASHI, J. P., D. P. JUDGE, T. M. HOLM, et al. Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science* [online]. 2006, **312**(5770), 117-121 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.1124287.
- HANDISIDES, J. C., D. HOLLENBECK-PRINGLE, K. UZARK, et al. Health-Related Quality of Life in Children and Young Adults with Marfan Syndrome. *The Journal of Pediatrics* [online]. 2019, (vol. 204), 250-255.e1 [cit. 2023-02-25]. ISSN 00223476. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.061.
- HASCOET, S., T. EDOUARD, J. PLAISANCIE, et al. Incidence of cardiovascular events and risk markers in a prospective study of children diagnosed with Marfan syndrome. *Archives of Cardiovascular Diseases* [online]. 2020, **113**(1), 40-49 [cit. 2023-04-09]. ISSN 18752136. Dostupné z: doi:10.1016/j.acvd.2019.09.010.
- HENNEKAM, R. C. M. Severe infantile Marfan syndrome versus neonatal Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2005, **139A**(1), 1-1 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.30979.
- HIRATZKA, L. F., G. L. BAKRIS, J. A. BECKMAN, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation* [online]. 2010, **121**(13), 266-369 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.
- CHANDRA, A, V. EKWALLA, A. CHILD a D. CHARTERIS. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmologica* [online]. 2014, **92**(1), e82-e83 [cit. 2023-03-16]. ISSN 1755375X. Dostupné z: doi:10.1111/aos.12175.
- CHILD, A. H. Non-cardiac manifestations of Marfan syndrome. *Annals of Cardiothoracic Surgery* [online]. 2017, **6**(6), 599-609 [cit. 2023-03-16]. ISSN 2225319X. Dostupné z: doi:10.21037/acs.2017.10.02.
- CHIU, H. An update of medical care in Marfan syndrome. *Tzu Chi Medical Journal* [online]. 2022, **34**(1), 44-48 [cit. 2023-02-17]. ISSN 1016-3190. Dostupné z: doi:10.4103/tcmj.tcmj_95_20.
- JONES, J. A. a J. S. IKONOMIDIS. The Pathogenesis of Aortopathy in Marfan Syndrome and Related Diseases. *Current Cardiology Reports* [online]. 2010, **12**(2), 99-107 [cit. 2023-03-04]. ISSN 1523-3782. Dostupné z: doi:10.1007/s11886-010-0083-z.

JUDGE, D. P., R. ROUF, J. HABASHI a H. C. DIETZ. Mitral Valve Disease in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Journal of Cardiovascular Translational Research* [online]. 2011, **4**(6), 741-747 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1937-5387. Dostupné z: doi:10.1007/s12265-011-9314-y.

KONRAD, L., J. A. SCHEIBER, L. SCHWARZ, A. J. SCHRADER a R. HOFMANN. TGF- β 1 and TGF- β 2 strongly enhance the secretion of plasminogen activator inhibitor-1 and matrix metalloproteinase-9 of the human prostate cancer cell line PC-3. *Regulatory Peptides* [online]. 2009, **155**(1-3), 28-32 [cit. 2023-03-04]. ISSN 01670115. Dostupné z: doi:10.1016/j.regpep.2009.04.012.

KOO, H., K. A. K. LAWRENCE a V. M. MUSINI. Beta-blockers for preventing aortic dissection in Marfan's syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017, **1**(11) [cit. 2023-04-09]. ISSN 14651858. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD011103.

KUCICH, U., J. C. ROSENBLOOM, W. R. ABRAMS a J. ROSENBLOOM. Transforming Growth Factor- β Stabilizes Elastin mRNA by a Pathway Requiring Active Smads, Protein Kinase C- δ , and p38. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* [online]. 2002, **26**(2), 183-188 [cit. 2023-03-04]. ISSN 1044-1549. Dostupné z: doi:10.1165/ajrcmb.26.2.4666.

LOEYS, B. L., H. C. DIETZ, A. C. BRAVERMAN, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics* [online]. 2010, **47**(7), 476-485 [cit. 2023-03-25]. ISSN 0022-2593. Dostupné z: doi:10.1136/jmg.2009.072785.

LUNDBY, R., S. RAND-HENDRIKSEN, J.K. HALD, et al. Dural Ectasia in Marfan Syndrome: A Case Control Study. *American Journal of Neuroradiology* [online]. 2009, **30**(8), 1534-1540 [cit. 2023-03-11]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A1620.

MEESTER, J. A. N., A. VERSTRAETEN, D. SCHEPERS, M. ALAERTS, L. VAN LAER a B. L. LOEYS. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Annals of Cardiothoracic Surgery* [online]. 2017, **6**(6), 582-594 [cit. 2023-02-17]. ISSN 2225319X. Dostupné z: doi:10.21037/acs.2017.11.03.

MILEWICZ, D. M., A. C. BRAVERMAN, J. DE BACKER, et al. Marfan syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2021, **7**(1) [cit. 2023-04-01]. ISSN 2056-676X. Dostupné z: doi:10.1038/s41572-021-00298-7.

MOUSTAKAS, A., C. H. HELDIN. Non-Smad TGF- β signals. *Journal of Cell Science* [online]. 2005, **118**(16), 3573-3584 [cit. 2023-03-04]. ISSN 1477-9137. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.02554.

NEUVILLE, M., G. JONDEAU, B. CRESTANI a C. TAILLÉ. Manifestations respiratoires du syndrome de Marfan. *Revue des Maladies Respiratoires* [online]. 2015, **32**(2), 173-181 [cit. 2023-03-11]. ISSN 07618425. Dostupné z: doi:10.1016/j.rmr.2014.06.030.

NOLLEN, G. J. a B. J. M. MULDER. What is new in the Marfan syndrome?. In: *International Journal of Cardiology* [online]. International Journal of Cardiology: Elsevier B.V, 2004, s. 103-108 [cit. 2022-11-09]. ISSN 01675273. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijcard.2004.08.014.

NUSS, D., R. J. OBERMEYER a R. E. KELLY. Nuss bar procedure: past, present and future. *Annals of Cardiothoracic Surgery* [online]. 2016, **5**(5), 422-433 [cit. 2023-04-01]. ISSN 2225319X. Dostupné z: doi:10.21037/acs.2016.08.05.

PEPE, F., M. STRACQUADANIO, F. DE LUCA, A. PRIVITERA, E. SANALITRO a P. SCARPINATI. Epidural Anesthesia for Cesarean Section in a Pregnant Woman with Marfan Syndrome and Dural Ectasia. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* [online]. 2017, **2017**, 1-5 [cit. 2023-02-25]. ISSN 2090-6684. Dostupné z: doi:10.1155/2017/2126310.

PETERS, K. F., K. A. APSE, A. BLACKFORD, B. MCHUGH, D. MICHALIC a B. B. BIESECKER. Living with Marfan syndrome: coping with stigma. *Clinical Genetics* [online]. 2005, **68**(1), 6-14 [cit. 2023-02-25]. ISSN 00099163. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-0004.2005.00446.x.

POLLOCK, L., A. RIDOUT, J. TEH, et al. The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Current Rheumatology Reports* [online]. 2021, **23**(11) [cit. 2023-03-25]. ISSN 1523-3774. Dostupné z: doi:10.1007/s11926-021-01045-3.

POSTMA, J. K., L. ALTAMIRANO-DIAZ, C. A. RUPAR a V. M. SIU. Symptomatic mosaicism for a novel FBN1 splice site variant in a parent causing inherited neonatal Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2021, **185**(8), 2507-2513 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.62339.

RADONIC, T., P. DE WITTE, M. J. H. BAARS, A. H ZWINDERMAN, B. J. M. MULDER a M. GROENINK. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the

multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* [online]. 2010, **11**(1) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1745-6215. Dostupné z: doi:10.1186/1745-6215-11-3.

RAMIREZ, F., L. Y. SAKAI, H. C. DIETZ a D. B. RIFKIN. Fibrillin microfibrils: multipurpose extracellular networks in organismal physiology. In: *Physiological Genomics* [online]. Physiological Genomics: American physiological society, 2004, s. 151-154 [cit. 2022-11-12]. ISSN 1094-8341. Dostupné z: doi:10.1152/physiolgenomics.00092.2004.

RAND-HENDRIKSEN, S., H. JOHANSEN, S. O. SEMB, O. GEIRAN, J. K. STANGHELLE a A. FINSET. Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genetics in Medicine* [online]. 2010, **12**(8), 517-524 [cit. 2023-02-25]. ISSN 10983600. Dostupné z: doi:10.1097/GIM.0b013e3181ea4c1c.

REDLINGER, R. E., G. D. RUSHING, A. D. MOSKOWITZ, R. E. KELLY, D. NUSS, A. KUHN, R. J. OBERMEYER a M. J. GORETSKY. Minimally invasive repair of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and marfanoid features. *Journal of Pediatric Surgery* [online]. 2010, **45**(1), 193-199 [cit. 2023-04-01]. ISSN 00223468. Dostupné z: doi:10.1016/j.jpedsurg.2009.10.037.

RICHARDS, P. J., J. M. PATTISON, J. BELCHER, R. W. DECANN, S. ANDERSON a C. WYNN-JONES. A new tilt on pelvic radiographs: a pilot study. *Skeletal Radiology* [online]. 2009, **38**(2), 113-122 [cit. 2023-03-25]. ISSN 0364-2348. Dostupné z: doi:10.1007/s00256-008-0481-0.

RYGL, M., M. VYHNANEK, A. KUCERA, V. MIXA, M. KYNCL a J. SNAJDAUF. Technical innovation in minimally invasive repair of pectus excavatum. *Pediatric Surgery International* [online]. 2014, **30**(1), 113-117 [cit. 2023-04-01]. ISSN 0179-0358. Dostupné z: doi:10.1007/s00383-013-3435-0.

SHARMA, T., L. GOPAL, M. P. SHANMUGAM, et al. RETINAL DETACHMENT IN MARFAN SYNDROME. *Retina* [online]. 2002, **22**(4), 423-428 [cit. 2023-04-01]. ISSN 0275-004X. Dostupné z: doi:10.1097/00006982-200208000-00005.

SHEIKHZADEH, S., C. KADE, B. KEYSER, et al. Analysis of phenotype and genotype information for the diagnosis of Marfan syndrome. *Clinical Genetics*. John Wiley, 2011, **3**(vol. 82), 240-247. [cit. 2022-23-09] Dostupné z: doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01771.x>.

SOHN, G. H., S. Y. JANG, J. R. MOON, et al. The usefulness of multidetector computed tomographic angiography for the diagnosis of Marfan syndrome by Ghent criteria. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* [online]. 2011, **27**(5), 679-688 [cit. 2023-02-17]. ISSN 1569-5794. Dostupné z: doi:10.1007/s10554-011-9867-5.

SÖYLEN, B., K. HINZ, J. PROKEIN, H. BECKER, J. SCHMIDTKE a M. ARSLAN-KIRCHNER. Performance of a new quantitative method for assessing dural ectasia in patients with FBN1 mutations and clinical features of Marfan syndrome. *Neuroradiology* [online]. 2009, **51**(6), 397-400 [cit. 2023-03-25]. ISSN 0028-3940. Dostupné z: doi:10.1007/s00234-009-0508-9.

SPEED, T. J., V. A. MATHUR, M. HAND, B. CHRISTENSEN, P. D. SPONSELLER, K. A. WILLIAMS a C. M. CAMPBELL. Characterization of pain, disability, and psychological burden in Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2017, **173**(2), 315-323 [cit. 2023-02-25]. ISSN 15524825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.38051.

ŠÍPEK, A., L. GRODECKÁ, A. BAXOVÁ, et al. Novel FBN1 gene mutation and maternal germinal mosaicism as the cause of neonatal form of Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2014, **164**(6), 1559-1564 [cit. 2023-03-08]. ISSN 15524825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.36480.

TAKEDA, N., H. YAGI, H. HARA, et al. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys–Dietz Syndromes. *International Heart Journal* [online]. 2016, **57**(3), 271-277 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1349-2365. Dostupné z: doi:10.1536/ihj.16-094.

TEKIN, M., F. B. CENGİZ, E. AYBERKIN, T. KENDIRLI, S. FITOZ, E. TUTAR, E. ÇİFTÇİ a A. CONBA. Familial neonatal Marfan syndrome due to parental mosaicism of a missense mutation in the FBN1 gene. *American Journal of Medical Genetics Part A* [online]. 2007, **143A**(8), 875-880 [cit. 2023-03-08]. ISSN 15524825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.31660.

TING, B. L., D. MATHUR, B. L. LOEYS, H. C. DIETZ a P. D. SPONSELLER. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *Journal of Children's Orthopaedics* [online]. 2010, **4**(6), 545-551 [cit. 2023-03-25]. ISSN 1863-2521. Dostupné z: doi:10.1007/s11832-010-0295-1.

- TOPRAK, B., K. SZÖCS, E. ZENGİN-SAHM, et al. Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Disease: Comparative Analysis of Obstetric Outcome and Pregnancy-Associated Immediate and Long-Term Aortic Complications. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2020, **9**(4), 9 [cit. 2023-02-25]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm9041124.
- TREASURE, T., J. J. M. TAKKENBERG, T. GOLESWORTHY, et al. Personalised external aortic root support (PEARS) in Marfan syndrome: analysis of 1–9 year outcomes by intention-to-treat in a cohort of the first 30 consecutive patients to receive a novel tissue and valve-conserving procedure, compared with the published results of aortic root replacement. *Heart* [online]. 2014, **100**(12), 969-975 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1355-6037. Dostupné z: doi:10.1136/heartjnl-2013-304913.
- TRIFIRÒ, G., S. MORA, S. MARELLI, L. LUZI a A. PINI. Increased fracture rate in children and adolescents with Marfan syndrome. *Bone* [online]. 2020, (135) [cit. 2023-03-11]. ISSN 87563282. Dostupné z: doi:10.1016/j.bone.2020.115333.
- VAN ANDEL, M. M., K. GRAAUMANS, M. GROENINK, et al. A cross-sectional study on fatigue, anxiety, and symptoms of depression and their relation with medical status in adult patients with Marfan syndrome. Psychological consequences in Marfan syndrome. *Clinical Genetics* [online]. 2022, **102**(5), 404-413 [cit. 2023-02-25]. ISSN 0009-9163. Dostupné z: doi:10.1111/cge.14211.
- VANEM, T. T., O. R. GEIRAN, K. KROHG-SØRENSEN, C. RØE, B. PAUS a S. RAND-HENDRIKSEN. Survival, causes of death, and cardiovascular events in patients with Marfan syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [online]. 2018, **6**(6), 1114-1123 [cit. 2023-04-09]. ISSN 23249269. Dostupné z: doi:10.1002/mgg3.489.
- VELVIN, G., T. BATHEN, S. RAND-HENDRIKSEN a A. Ø. GEIRDAL. Systematic review of the psychosocial aspects of living with Marfan syndrome. *Clinical Genetics* [online]. 2015, **87**(2), 109-116 [cit. 2023-02-25]. ISSN 00099163. Dostupné z: doi:10.1111/cge.12422.
- VERSTRAETEN, A., M. ALAERTS, L. VAN LAER a B. LOEYS. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Human mutation* [online]. United States: Blackwell Publishing, 2016, **37**(6), 524-531 [cit. 2022-11-09]. ISSN 1059-7794. Dostupné z: doi:10.1002/humu.22977.
- WILLIS, B. R., M. LEE, K. RETHANAVELU, et al. A case of G1013R FBN1 mutation: A potential genotype–phenotype correlation in severe Marfan syndrome. *American journal of*

medical genetics. Part A [online]. Hoboken, USA: John Wiley, 2020, **182**(6), 1329-1335 [cit. 2023-03-04]. ISSN 1552-4825. Dostupné z: doi:10.1002/ajmg.a.61567.

XU, W., S. P. KURUP, A. A. FAWZI, M. K. DURBIN, I. H. MAUMENEE a M. B. METS. Comparative data on SD-OCT for the retinal nerve fiber layer and retinal macular thickness in a large cohort with Marfan syndrome. *Ophthalmic Genetics* [online]. 2017, **38**(1), 34-38 [cit. 2023-04-01]. ISSN 1381-6810. Dostupné z: doi:10.1080/13816810.2016.1275017.

YETMAN, A. T., G. E. ROOSEVELT, N. VEIT a M. D. EVERITT. Distal Aortic and Peripheral Arterial Aneurysms in Patients With Marfan Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2011, **58**(24), 2544-2545 [cit. 2023-03-11]. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2011.09.024.

ZEIGLER, S. M., B. SLOAN a J. A. JONES. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. HALPER, J., ed. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2021, 2021-11-23, 185-206 [cit. 2023-03-11]. Advances in Experimental Medicine and Biology. ISBN 978-3-030-80613-2. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-80614-9_8.