

Magdalena Czerzyńska¹, Zuzanna Judyta Tyrakowska²,
Anna Wiśniewska³, Emilia Rozwadowska⁴

Pacjent z zespołem Marfana w gabinecie lekarza rodzinnego

A patient with Marfan syndrome in a general practitioner's office

¹ Studentka I roku studiów magisterskich na kierunku elektroradiologia, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku; studenckie Koło Naukowe „Radioaktywni” przy Zakładzie Radiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Urszula Łebkowska

² Studentka I roku studiów doktoranckich na Wydziale Lekarskim z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Zakład Radiologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Urszula Łebkowska

³ OASIS International Hospital, Pekin, Chiny

⁴ Zakład Zintegrowanej Opieki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Krajewska-Kulak

Autor do korespondencji: Magdalena Czerzyńska, ul. Towarowa 14/9, 15-007 Białystok, e-mail: mmagdalenacz@gmail.com

¹ First-year student of the master course of Electroradiology, Faculty of Health Sciences, Medical University of Białystok; Student Study Group “Radioactive” at the Department of Radiology of the Teaching Hospital in Białystok, Poland. Head: Professor Urszula Łebkowska, MD, PhD

² First-year postgraduate student at the Faculty of Medicine with the Division of Dentistry and Division of Medical Education in English, Medical University of Białystok, Department of Radiology of the Teaching Hospital in Białystok, Poland. Head: Professor Urszula Łebkowska, MD, PhD

³ OASIS International Hospital, Beijing, China

⁴ Department of Integrated Medical Care, Medical University of Białystok, Poland. Head of the Department: Professor Elżbieta Krajewska-Kulak, MD, PhD

Correspondence: Magdalena Czerzyńska, Towarowa 14/9, 15-007 Białystok, Poland, e-mail: mmagdalenacz@gmail.com

Streszczenie

Zespół Marfana wynika z wady tkanki łącznej (fibryliny, elastyny). Choroba najczęściej przenoszona jest w sposób autosomalny dominujący, związany z defektem chromosomu 15 kodującego białko fibrylinę-1. Cechą charakterystyczną zespołu jest różnorodna ekspresja zaburzeń tkanki łącznej. Mutacja w genie kodującym tkankę łączną może objawić się we wszystkich narządach, niezależnie od wieku pacjenta. Zaburzenie to cechuje się mnogością objawów, manifestujących się głównie w układzie krążenia i kostno-stawowym, a także w narządzie wzroku. Powszechnie przyjętymi kryteriami rozpoznawania zespołu Marfana są kryteria Ghenta. Ocenie powinny zostać poddane także objawy kliniczne zgłaszane przez pacjenta. Osoby zgłaszające się do lekarza pierwszego kontaktu z symptomatologią zespołów marfanopodobnych powinny przejść dokładny wywiad medyczny pod kątem chorób sercowo-naczyniowych występujących w rodzinie. Lekarz rodzinny powinien zbadać pacjenta, zwracając szczególną uwagę na narządy najczęściej dotknięte zaburzeniem kodowania tkanki łącznej (klatka piersiowa, jama ustna, ogólna budowa ciała). Rodziny pacjentów z zespołem Marfana należy skierować do poradni genetycznej w celu przeprowadzenia testu na obecność mutacji. Diagnostyka noworodków jest skomplikowana, z uwagi na fakt, że nie wszystkie symptomy zespołu Marfana demonstrują się klinicznie. U pacjentek ze stwierdzonym zespołem Marfana ciąża jest przeciwwskazana, gdy wymiar aorty przekracza 50 mm. W innych przypadkach pacjentkę należy poinformować o istniejącym ryzyku oraz monitorować zmiany w szerokości aorty. Przed planowaną ciążą wykonuje się czasami zabieg profilaktycznej wymiany aorty na całym przebiegu. Nieodzowna jest stała kontrola echokardiograficzna (co 4–7 tygodni) oraz współpraca lekarza ginekologa i kardiologa. Lekarz pierwszego kontaktu powinien wyjaśnić rodzinie chorego stany nagłe mogące wystąpić w przebiegu zespołu Marfana (rozwarstwienie aorty) oraz wytłumaczyć algorytm postępowania (natychmiastowe wezwanie pogotowia).

Słowa kluczowe: zespół Marfana, symptomatologia, lekarz rodzinny, diagnostyka

Abstract

Marfan syndrome is a disorder of the connective tissue (fibrillins and elastins). It is an autosomal dominant disease associated with a defect of chromosome 15 which encodes fibrillin-1. The syndrome is characterised by a varying extent of connective tissue disorders. A mutation in the gene encoding connective tissue can be manifested in all organs irrespective of the patient's age. This disorder is characterised by multiple symptoms manifested mainly in the cardiovascular and skeletal systems as well as in the organ of vision. Ghent criteria are commonly recognised in the diagnosis of Marfan syndrome. Moreover, clinical symptoms reported by patients should also be considered. Patients presenting at the office of a general practitioner with symptoms resembling Marfan-like syndromes should undergo a detailed medical interview for the presence of cardiovascular diseases in the family. A general practitioner should examine the patient, drawing particular attention to organs that are frequently affected by disorders of connective tissue encoding (chest, oral cavity and general body stature). The family

of a patient with Marfan syndrome should be referred to a genetic clinic to conduct tests for the presence of gene mutation. The diagnosis of Marfan syndrome in neonates is complex since not all symptoms of the syndrome are clinically manifested. In female patients with Marfan syndrome, pregnancy is contraindicated if the size of the aorta exceeds 50 mm. In other cases, women must be informed about possible risks and monitored for a change in the width of the aorta. Sometimes, procedures of prophylactic aortic replacement on its entire course are conducted prior to a planned pregnancy. Regular echocardiographic check-ups (every 4–7 weeks) as well as cooperation of a gynaecologist and cardiologist are necessary. A general practitioner should inform the patient's family about any sudden conditions that can develop in the course of Marfan syndrome (aortic dissection) and explain to them the algorithms of management (immediate call for an ambulance).

Key words: Marfan syndrome, symptoms, general practitioner, diagnosis

WPROWADZENIE

Zespół Marfana (ZM) jest wadą tkanki łącznej (fibryliny, elastyny). Po raz pierwszy został opisany w roku 1876 przez okulistę, a w roku 1896 przez pediatrę Antoine'a Bernarda Jeana Marfana, od którego nazwiska powstała nazwa zespołu⁽¹⁾. Częstość występowania ZM szacuje się na około 5 przypadków na 100 000 urodzeń⁽²⁾. Choroba najczęściej jest przenoszona w sposób autosomalny dominujący, związany z defektem chromosomu 15 kodującego białko fibrylinę-1. Fibrylina wraz z elastyną stanowią główny komponent włókien elastycznych, które tworzą tkankę łączną budującą ścianę tętnic, płuca oraz skórę⁽³⁾. Cechą charakterystyczną zespołu jest różnorodna ekspresja zaburzeń tkanki łącznej. Mutacja w genie kodującym tkankę łączną może objawić się we wszystkich narządach, niezależnie od wieku pacjenta. Zaburzenie to cechuje się mnogością objawów, manifestujących się głównie w układzie krążenia, kostno-stawowym, a także w narządzie wzroku. Zaliczamy do nich m.in. wypadanie płata zastawki dwudzielnej (mitralnej), nieprawidłowe wysklepienie klatki piersiowej (kurza, lejkowata klatka piersiowa), zgryz otwarty, podniebienie gotyckie, asymetrie w długości i proporcji kończyn, skrzywienie kręgosłupa oraz płaskostopie, arachnodaktylię, nadmierną ruchomość w stawach czy też wypadanie gałki ocznej. Najgroźniejsze dla pacjenta jest powstanie tętniaka, tworzącego się wskutek uszkodzenia ściany tętnicy. Niebezpieczne dla życia tętniaki w przebiegu ZM tworzą się na całym przebiegu aorty (najczęściej aorta wstępująca oraz brzuszna)⁽⁴⁾. Mogą także występować m.in. w tętnicy płucnej⁽⁵⁾. Wypadanie płata zastawki mitralnej (*mitral valve prolapse*, MVP) występuje u 91% chorych dotkniętych mutacją kodowania fibryliny-1. Objawy ZM wcześniej ujawniają się w narządzie wzroku. Blisko 60% chorych cierpi na przemieszczenie soczewki (*ectopia lentis*)⁽⁶⁾. W tej grupie osób wzrasta także ryzyko odwarstwienia siatkówki i wczesnej zaćmy oraz jaskry. Diagnostyka ZM jest procesem wieloetapowym, zależnym też od wieku pacjenta. Choroba ta dotyka w równym stopniu obie płcie. Występuje u przedstawicieli wszystkich ras i grup etnicznych⁽⁷⁾.

DZIEDZICZENIE ZESPOŁU MARFANA

Zespół Marfana jest przenoszony w sposób autosomalny dominujący⁽⁸⁾. W sytuacji, gdy jedno z rodziców choruje na

INTRODUCTION

Marfan syndrome (MFS) is a disorder of the connective tissue (fibrillins and elastins). It was first described in 1876 by an ophthalmologist and then in 1896 by a paediatrician – Antoine Bernard Jean Marfan for whom it was named⁽¹⁾. The prevalence of MFS is estimated at 5 cases per 100,000 births⁽²⁾. It is an autosomal dominant disease associated with a defect of chromosome 15 which encodes fibrillin-1. Fibrillin and elastin are the main components of elastic fibres that form the connective tissue which builds arterial walls, the lungs and skin⁽³⁾.

The syndrome is characterised by a varying expansion of connective tissue disorders. A mutation in the gene encoding connective tissue can be manifested in all organs irrespective of the patient's age. This disorder is characterised by multiple symptoms manifested mainly in the cardiovascular and skeletal systems as well as in the organ of vision. They include: mitral valve prolapse, deformed chest (pectus excavatum, carinatum), open bite, high-arched palate, asymmetrical limbs in terms of length and proportions, abnormal curvature of the spine, flat feet, arachnodactyly, abnormal joint flexibility or eyeball prolapse. The most severe condition is an aneurysm than can form as a result of damage to the arterial wall. Life-threatening aneurysms in MFS patients can develop in the entire aorta (usually in its ascending and abdominal parts)⁽⁴⁾. They can also form in the pulmonary artery⁽⁵⁾.

Mitral valve prolapse (MVP) is observed in 91% of patients with fibrillin-1 coding mutation. MFS symptoms are manifested early in the organ of vision. Nearly 60% of patients present with ectopia lentis⁽⁶⁾. Moreover, this group of patients is at risk of retinal detachment and early cataract and glaucoma. The diagnosis of MFS is a multistage process that depends on the patient's age. The disease develops in both males and females equally and is present in the representatives of all races and ethnic groups⁽⁷⁾.

INHERITANCE OF MARFAN SYNDROME

Marfan syndrome is inherited via the autosomal dominant pattern⁽⁸⁾. If one parent has MFS, the risk of the mutation in a child is 50%. To date, over 600 mutations

ZM, ryzyko ujawnienia się mutacji u potomka wynosi 50%. Obecnie zidentyfikowano ponad 600 mutacji genu *FBN1*, odpowiadających za to zaburzenie. Mutacje obecne są na chromosomie 15q21-1. W grupie pacjentów dotkniętych ZM mutacja genu *FBN1* wykrywana jest w 57–90% przypadków. Tak duża różnica w czułości oraz swoistości wykrywania mutacji *FBN1* wynika ze stosowania zróżnicowanych metod diagnostycznych. Około 25% osób z ZM nie odziedziczyło mutacji po rodzicu – powstała ona u nich spontanicznie. Obraz histopatologiczny pacjentów z tym zespołem ukazuje ubytki w błonie środkowej tętnic wypełnione mukopolisacharydami z dodatkową fragmentacją włókien sprężystych, gromadzeniem kolagenu i ogniskową aplazją jąder elementów komórkowych⁽⁹⁾. Skutkiem śluzakowatych zmian zwyrodnieniowych włókien sprężystych budujących ścianę tętnicy są patologiczne poszerzenia ściany naczynia zwane tętniakami^(9,10).

METODY DIAGNOSTYCZNE STOSOWANE W ROZPOZNAWANIU ZESPOŁU MARFANA U DZIECI

Ważny aspekt stanowi wczesna diagnostyka prenatalna (ultrasonografia, USG) – możliwe jest wykonanie biopsji kosmówki w 13. tygodniu ciąży. Biopsja jest metodą inwazyjną, powodującą 1-procentowe ryzyko poronienia. Metodą mniej inwazyjną jest USG genetyczne, pozwalające ocenić anomalie genetyczne u rozwijającego się płodu. Dzięki ocenie wielu parametrów ultrasonograficznych oraz oprogramowaniu komputerowemu możliwe jest postawienie trafnej diagnozy. W badaniu USG ocenie podlega wielkość płodu (długość ciemieniowo-siedzeniowa) i ogólna budowa anatomiczna: głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej (ciągłość powłok brzusznych), kręgosłupa oraz kończyn. W 13. tygodniu ciąży możliwa jest już ocena żołądka, pęcherza moczowego oraz budowy serca i czaszki. Ponadto ważna jest ocena widma przepływu krwi przez zastawki i przewód żylny. Wykrycie wad płodu jest wskazaniem do badań genetycznych (diagnostyka molekularna oparta na analizie sprzężeń) w okresie zarówno prenatalnym, jak i postnatalnym^(11,12).

Diagnostyka ZM u noworodków jest skomplikowana. Wynika to z faktu, że nie wszystkie symptomy zespołu Marfana demonstrują się klinicznie. U chorych dzieci często występują anomalie w obrębie układu nerwowego. Aż u 40% pacjentów w okresie dzieciństwa występuje opóźnienie rozwoju mózgowych. Opisane są także anomalie budowy istoty białej oraz epilepsja⁽¹³⁾. Vasu i wsp.⁽¹³⁾ w swojej pracy sugerują, że poszerzony zbiornik wielki może być ważnym objawem w diagnostyce ZM. U małych dzieci, u których nie dokonał się jeszcze proces kostnienia kości czaszki, diagnostykę ośrodkowego układu nerwowego (OUN) można przeprowadzić za pomocą przeciemiążczkowego badania ultrasonograficznego. W grupie starszych dzieci wariantem diagnostycznym pozostaje badanie OUN metodą rezonansu magnetycznego. Objawy z układu kostno-szkieletowego

of the *FBN1* gene, which are responsible for the disorder, have been identified. The mutations are located on chromosome 15q21-1. In MFS patients, *FBN1* gene mutation is detected in 57–90% of cases. Such a considerable difference in the sensitivity and specificity of detecting *FBN1* mutation results from the use of various diagnostic methods. Approximately 25% of patients with MFS do not inherit the mutation but develop it spontaneously. The histopathological picture of patients with this syndrome reveals defects in the tunica media of arteries filled with mucopolysaccharides with additional fragmentation of elastic fibres, collagen accumulation and focal aplasia of nuclei of cellular elements⁽⁹⁾. As a result of myxomatous degeneration of elastic fibres that form the arterial wall, pathological wall dilatations, called aneurysms, develop^(9,10).

DIAGNOSTIC METHODS USED FOR THE DIAGNOSIS OF MARFAN SYNDROME IN CHILDREN

Early prenatal diagnosis (ultrasound, US) is an important aspect – chorion biopsy can be conducted in the 13th week of pregnancy. This is an invasive method, with 1% risk of miscarriage. A genetic US examination is a less invasive technique. It enables assessment of genetic anomalies in a developing fetus. Thanks to the assessment of numerous ultrasound parameters and the aid of computer system, a correct diagnosis can be established. In a US examination, the following should be assessed: the size of the fetus (crown-rump length) and general anatomy of the head, chest, abdomen (integrity of the abdominal integuments), spine and extremities. The stomach, urinary bladder, heart and cranium can be assessed in the 13th week of pregnancy. Furthermore, it is important to assess blood flow in the valves and ductus venosus. The detection of fetal defects is an indication for further genetic tests (molecular diagnosis based on a linkage analysis) conducted both pre- and postnatally^(11,12).

The diagnosis of MFS in neonates is complex. This results from the fact that not all symptoms of MFS are clinically manifested. Paediatric patients often present with anomalies within the nervous system. As many as 40% of patients have dilated meninges in their childhood. Moreover, anomalies of the white matter and epilepsy have also been reported⁽¹³⁾. Vasu *et al.*⁽¹³⁾ suggest that dilated cisterna magna may be an important diagnostic sign of MFS. Young children, in whom the cranial ossification process is not yet complete, the assessment of the central nervous system (CNS) can be conducted with the use of transfontanelle ultrasound examination. In the group of older children, CNS can be assessed in magnetic resonance imaging. Symptoms of the skeletal system are progressive and manifested as children grow. Signs of arachnodactyly are visible in a 5-year-old child⁽¹⁴⁾.

postępują i manifestują się wraz ze wzrostem dziecka. Dziecko 5-letnie przedstawia już widoczne oznaki arachnodaktylii⁽¹⁴⁾.

METODY DIAGNOSTYCZNE STOSOWANE W ROZPOZNAWANIU ZESPOŁU MARFANA U OSÓB DOROSŁYCH

Kryteria rozpoznania ZM

Powszechnie przyjętymi kryteriami rozpoznania ZM są kryteria Ghenta⁽¹⁵⁾. Zostały one przedstawione w tab. 1. Proces diagnostyczny osób dorosłych przebiega odmiennie niż u dzieci. Pacjenci zgłaszający się do lekarza pierwszego kontaktu z symptomatologią zespołów marfanopodobnych powinni przejść dokładny wywiad medyczny pod kątem chorób sercowo-naczyniowych występujących w rodzinie. Nieodłączny aspekt stanowi badanie przedmiotowe. Dokładne i staranne badanie fizykalne powinno poprzedzić zaawansowane metody obrazowania (tab. 2). Lekarz rodzinny powinien zbadać pacjenta, zwracając szczególną uwagę na narządy najczęściej dotknięte zaburzeniem kodowania tkanki łącznej (klatka piersiowa, jama ustna, budowa ciała). Testy potwierdzające arachnodaktylię są łatwe do przeprowadzenia w gabinecie lekarza rodzinnego (tab. 3). Nie należy zapominać o osłuchaniu serca, płuc oraz ocenie narządu wzroku⁽¹⁶⁾.

Ocenie powinny zostać poddane także objawy kliniczne zgłaszane przez pacjenta. Tętniak aorty powoduje objawy poprzez ucisk sąsiadujących struktur anatomicznych (dolegliwości gastryczne, bóle kręgosłupa). W przypadku zatorowości obwodowej spowodowanej kawałkiem skrzepliny oderwanej od tętniaka dochodzi do zasinienia palców (tzw. zespół siniego palucha). Lekarz powinien przeprowadzić wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych, zawierający pytania m.in. o niespodziewane zgony młodych osób dorosłych w rodzinie i przebyte operacje korekcji wrodzonych wad serca.

Po przeprowadzonym badaniu przedmiotowym oraz zebraniu wywiadu w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości charakterystycznych dla wad genetycznych tkanki łącznej lekarz kieruje pacjenta na dalsze badania diagnostyczne: kardiologiczne i genetyczne⁽¹⁷⁾.

Obecnie w Polsce testy genetyczne na obecność mutacji charakterystycznych dla ZM są wykonywane jedynie odpłatnie. W celu pełnego zdiagnozowania zespołu należy wykonać analizę sekwencji egzonów 23.–31. genu *FBN1* w kierunku obecności najczęstszych mutacji. Kolejne badanie polega na analizie sekwencji egzonów 1.–22. genu *FBN1*. Jest to diagnostyka uzupełniająca po procedurze FBN1-1. Badanie wykonuje się z próbki śliny oraz krwi żyłnej. Oba badania są bardzo kosztowne, dlatego powinny być wykonywane tylko po stwierdzeniu nieprawidłowości w badaniu fizykalnym i obciążającym wywiadzie rodzinnym⁽³⁾.

Badanie echokardiograficzne pozwala ocenić wielkość, kształt oraz objętość wszystkich czterech jam serca i sąsiadujących naczyń krwionośnych. Możliwa jest ocena funkcji

DIAGNOSTIC METHODS USED FOR THE DIAGNOSIS OF MARFAN SYNDROME IN ADULTS

MFS diagnostic criteria

Ghent criteria are commonly recognised for the diagnosis of MFS⁽¹⁵⁾. They are presented in Tab. 1. The diagnostic process in adults is different to that in children. Patients presenting at the office of a general practitioner with symptoms resembling Marfan-like syndromes should undergo a detailed medical interview for the presence of cardiovascular diseases in the family. The physical examination is essential. A thorough and detailed physical evaluation should precede advanced imaging methods (Tab. 2). A general practitioner should examine the patient, drawing particular attention to organs that are frequently affected by disorders of connective tissue encoding (chest, oral cavity and body stature). Tests that confirm arachnodactyly are easy to perform in the office of a general practitioner (Tab. 3). One must not forget about auscultation of the heart and lungs or about the assessment of the organ of vision⁽¹⁶⁾.

Moreover, clinical symptoms reported by patients should also be considered. Aortic aneurysms cause symptoms by compressing adjacent anatomical structures (gastric symptoms, backache). In the case of peripheral embolism, caused by a fragment of a thrombus that separated from an aneurysm, we observe cyanosis of toes (so-called blue toe syndrome). A physician should take family history to assess the presence of cardiovascular diseases. Patients should be asked about sudden deaths of young adults in the family and underwent surgeries of congenital cardiac defects.

If the physical examination and medical history reveal abnormalities typical of genetic disorders of the connective tissue, a physician should refer the patient for further diagnostic examinations (cardiac and genetic tests)⁽¹⁷⁾.

Currently in Poland, genetic tests for mutations characteristic of MFS are not refunded. In order to fully diagnose the syndrome, one must conduct a sequence analysis of exons 23–31 of the *FBN1* gene to detect the most common mutations. Another test consists in a sequence analysis of exons 1–22 of the *FBN1* gene. This is a supplementary diagnostic process to the FBN1-1 procedure. The test is conducted from saliva or venous blood. Both examinations are expensive and should be conducted only when anomalies have been identified in the physical examination and when the family history is significant⁽³⁾.

Echocardiography enables to assess the size, shape and volume of all four cardiac chambers and neighbouring blood vessels. It is possible to assess cardiac valve function for a possible insufficiency (based on the measurement of the regurgitation jet). Another echocardiographic examination in a patient diagnosed with MFS should be conducted after 6 months⁽¹⁾. If the calibre of the aorta is not pathologically dilated, further check-up imaging examinations should be conducted regularly once a year⁽¹⁾. If the size of the aorta

Narząd/układ <i>Organ/system</i>	Główne kryteria <i>Major criteria</i>	Kryteria włączenia <i>Involvement criteria</i>
<p>Potwierdzenie rozpoznania wymaga spełnienia co najmniej dwóch głównych kryteriów w dwóch różnych narządach przy uczestnictwie trzeciego systemu. <i>Confirmation of the diagnosis requires the presence of at least two major criteria in two different organs and involvement of a third system.</i></p> <p>Czynnik genetyczny w wywiadzie rodzinnym jest liczony jako system organowy. <i>The genetic factor is counted as an organ system.</i></p>		
<p>Układ kostny <i>Skeletal system</i> Badanie kliniczne, tomografia komputerowa klatki piersiowej, kregostupa, panewki głowy kości udowej <i>Clinical investigation, CT scan of the chest and acetabulum</i></p>	<p>Obecność czterech z ośmiu objawów: <i>Presence of four out of the eight manifestations listed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • kurza klatka piersiowa <i>pectus carinatum</i> • klatka piersiowa szewska wymagająca interwencji chirurgicznej <i>pectus excavatum requiring surgery</i> • stosunek segmentu górnego do dolnego zredukowany do 0,85 albo ramię o rozpiętości powyżej 1,5 <i>reduced upper to lower segment ratio <0.85 or arm span greater than 1.5</i> • objaw nadgarstka i kciuka <i>wrist and thumb sign</i> • skolioza powyżej 20° lub kregozmyk <i>scoliosis of >20° or spondylolisthesis</i> • zredukowane prostowanie łokcia <i>reduced extension at the elbows</i> • środkowe przemieszczenie kostki przysródkowej <i>medial displacement of the medial malleolus</i> • protruzja panewki głowy kości udowej <i>acetabular protrusion</i> 	<p>Obecność dwóch z ośmiu kryteriów z kolumny po stronie lewej lub jeden objaw plus dwa mniejsze kryteria: <i>Presence of two out of eight criteria listed in the left column or one manifestation plus two minor criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • klatka piersiowa szewska <i>pectus excavatum</i> • nadmierna ruchomość w stawach <i>joint hypermobility</i> • bardzo łukowate podniebienie z tłoczeniem się zębów; wygląd twarzy (jarzmowy niedorozwój, zapadnięcie gałki ocznej, retrognatyzm, przekręcenie szpary powiekowej) <i>highly arched palate with crowding of teeth; facial appearance (malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, down-slanting palpebral fissures)</i>
<p>Oczy <i>Eyes</i> Badanie za pomocą latarki, keratometria i ultrasonografia <i>Slit lamp investigation, keratometry and ultrasound</i></p>	<p>Podwignięcie soczewki <i>Ectopia lentis</i></p>	<p>Występują dwa z niżej wymienionych kryteriów: <i>Presence of two of the criteria listed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • patologicznie płaska rogówka (<41,5 dioptrii) <i>abnormally flat cornea (<41.5 dioptres)</i> • wzrost wymiaru osiowego gałki ocznej (>23,5 mm) <i>increased axial length of the ocular globe (>23.5 mm)</i> • hipoplastyczna tęczówka lub ciało rzęskowe <i>hypoplastic iris or ciliary body</i>
<p>Układ sercowo-naczyniowy <i>Cardiovascular system</i> Echokardiografia, rezonans magnetyczny aorty piersiowej (jeśli rezonans magnetyczny jest możliwy do wykonania), tomografia komputerowa aorty piersiowej <i>Echocardiography, magnetic resonance imaging of the thoracic aorta (if MRI is possible), CT of the thoracic aorta</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poszerzenie aorty wstępującej z rozwarstwieniem aorty lub bez <i>Dilatation of the ascending aorta with or without aortic dissection</i> • Rozwarstwienie aorty wstępującej <i>Dissection of the ascending aorta</i> 	<p>Co najmniej jedno kryterium: <i>At least one of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wypadanie płatk zastawki mitralnej z niedomykalnością lub bez <i>mitral valve prolapse with or without mitral valve regurgitation</i> • poszerzenie głównej tętnicy płucnej przy nieobecności zastawkowej lub obwodowej stenozы płucnej albo jakiegokolwiek inny objaw przed 40. rokiem życia <i>dilatation of the main pulmonary artery in the absence of valvular or peripheral pulmonary stenosis or any other obvious cause below the age of 40</i> • zwapnienia na pierścieniu mitralnym przed 40. rokiem życia <i>calcifications of the mitral annulus before the age of 40</i> • poszerzenie i dyssekcja aorty zstępującej, piersiowej i brzusznej przed 50. rokiem życia <i>dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta below the age of 50</i>
<p>Płuca <i>Lungs</i> Historia choroby, tomografia komputerowa klatki piersiowej <i>History, CT scan of the thoracic cage</i></p>	<p>Brak <i>None</i></p>	<p>Obecność jednego kryterium: <i>Presence of one criterion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • spontaniczna odma opłucnowa <i>spontaneous pneumothorax</i> • szczytowe pęcherzyki (widoczne w CT) <i>apical blebs (visible on a CT scan)</i>
<p>Skóra <i>Skin</i> Historia pacjenta, badanie przedmiotowe <i>History, physical examination</i></p>	<p>Brak <i>None</i></p>	<p>Obecność co najmniej jednego kryterium: <i>Presence of at least one criterion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • nadmierne naciągnięcie powłok skóry <i>extensive stretching of skin layers</i> • bledność powłok skórnych <i>pallor of the skin</i>

Tab. 1. Kryteria Ghenta rozpoznawania zespołu Marfana
Tab. 1. Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome

Narząd/układ <i>Organ/system</i>	Główne kryteria <i>Major criteria</i>	Kryteria włączenia <i>Involvement criteria</i>
Opona twarda mózgowia <i>Dura mater</i> Rezonans magnetyczny lub tomografia komputerowa odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa <i>Magnetic resonance imaging or computed tomography of the lumbosacral spine</i>	Wypuklenie krążka międzykręgowego do światła rdzenia kręgowego w odcinku lędźwiowo-krzyżowym <i>Bulging of a disk to the lumen of the spinal cord in the lumbosacral spine</i>	Brak <i>None</i>
Wywiad rodzinny/genetyka <i>Family/genetic history</i> Mutacja <i>FBN1</i> <i>FBN1 mutation</i>	<ul style="list-style-type: none"> Rodzice, dzieci, kuzyni, u których wystąpiły ww. kryteria <i>Having a parent, child or cousin who meets the diagnostic criteria listed above</i> Obecność mutacji w genie <i>FBN1</i> <i>Presence of a mutation in the FBN1 gene</i> Obecność syndromów defektu genu <i>FBN1</i> w rodzinie <i>Presence of defect syndromes associated with the FBN1 gene in the family</i> 	Brak <i>None</i>

Tab. 1. Kryteria Ghenta rozpoznawania zespołu Marfana (cd.)
Tab. 1. Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome (cont.)

zastawek serca pod kątem ewentualnej niedomykalności (na podstawie pomiaru istotności fali zwrotnej). Kolejne badanie echokardiograficzne pacjent ze świeżo zdiagnozowanym ZM powinien wykonać po upływie 6 miesięcy⁽¹⁾. Jeżeli średnica aorty nie ulega patologicznemu poszerzeniu, kolejne kontrole obrazowe należy przeprowadzać regularnie w odstępach rocznych⁽¹⁾. W przypadku powiększania się wymiarów aorty, tworzenia się tętniaków oraz ich poszerzania badanie to trzeba wykonywać częściej (tab. 4)⁽¹⁸⁾. Bardziej zaawansowane w ocenie serca i naczyń krwionośnych jest badanie metodą rezonansu magnetycznego (RM).

is greater or if aneurysms form and enlarge, the examinations must be conducted more frequently (Tab. 4)⁽¹⁸⁾. Magnetic resonance imaging (MRI) is a more advanced method in the assessment of the cardiac muscle and blood vessels. The image of organs and tissues is created with the use of sound waves and magnetic field. Moreover, computed tomography (CT) of the heart and blood vessels is also indicated in the diagnosis of MFS. In patients older than 30, aortic aneurysms are frequently observed. The chance for surviving rupture of an aneurysm in persons who are not under specialist care is very low. It is estimated

Badany narząd <i>Organ investigated</i>	Ocena <i>Evaluation</i>
Dłonie <i>Hands</i>	Długie, szczupłe palce (pająkowate) o dużej ruchomości w stawach <i>Long, slim fingers (spider fingers) with high mobility at the joints</i>
Jama brzuszna <i>Abdominal cavity</i>	Wycucie tętniaka aorty brzusznej pomiędzy wyrostkiem mieczykowatym a pępkiem (u osób szczupłych) <i>Identification of aortic aneurysm between the xiphoid process and umbilicus (in slim individuals)</i>
Widoczne wypełnienie żył szyjnych <i>Jugular veins visibly filled</i>	Duże ciśnienie żyłne – tętniak aorty wstępującej <i>High venous pressure – aneurysm of the ascending aorta</i>
Tętnice <i>Arteries</i>	<ul style="list-style-type: none"> Szmery skurczowe nad tętnicami szyjnymi i udowymi współistnieją z istotną niedomykalnością zastawki aorty <i>Systolic murmurs above the carotid and femoral arteries coexist with significant aortic regurgitation</i> Tętnienie na tętnicach szyjnych koreluje z tętnieniem aorty <i>Pulsations on the carotid arteries correlates with aortic pulsation</i>
Klatka piersiowa <i>Chest</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia budowy – kurza, lejkowata – są często źródłem szmerów serca <i>Structural defects (pectus carinatum or excavatum) usually cause heart murmurs</i> Zniekształcenie górnej połowy klatki piersiowej może być wynikiem tętniaka aorty <i>Deformity of the upper part of the chest can result from an aortic aneurysm</i>
Osluchiwanie serca <i>Heart sounds</i>	<ul style="list-style-type: none"> Cichy I ton – niedomykalność zastawki mitralnej <i>Quiet first sound – mitral regurgitation</i> Głośnie składowa aortalna II tonu – tętniak aorty wstępującej <i>Loud aortic component of the second sound – aneurysm of the ascending aorta</i> Tony dodatkowe: <i>Extra sounds:</i> <ul style="list-style-type: none"> klik wczesnoskurczowy – poszerzenie aorty wstępującej <i>early systolic murmur – dilatation of the ascending aorta</i> klik późnoskurczowy – wypadanie płatków zastawki mitralnej <i>late systolic murmur – mitral valve prolapse</i>
Głowa i szyja <i>Head and neck</i>	Podwichnięcie soczewki <i>Ectopia lentis</i>

Tab. 2. Badanie pacjentów z symptomatologią zespołów marfanopodobnych
Tab. 2. Examining patients with symptoms of Marfan-like syndromes

Nazwa testu <i>Name of test</i>	Kryterium uznania wyniku za dodatni <i>Criterion for a positive result</i>
Test Steinberga <i>Steinberg sign</i>	Kciuk pozostaje zamknięty w zaciśniętej pięści i wystaje poza brzeg kłębu palca piątego ręki <i>The thumb held across the closed palm projects beyond the hypothenar eminence</i>
Test Walkera–Murdocha <i>Walker–Murdoch sign</i>	Dochodzi do nakładania się kciuka na piąty palec, gdy obejmują one przeciwległy nadgarstek <i>The thumb and the little finger overlap when they grasp the contralateral wrist</i>
Indeks śródreżca <i>Metacarpal index</i>	Średnia wartość długości podzielonej przez szerokość mierzoną w punkcie środkowym długości drugiej, trzeciej i czwartej kości śródreżca wynosi od 8,4 do 10,4 <i>The mean length divided by width measured at the centre of the second, third and fourth metacarpal bones ranges from 8.4 to 10.4</i>

Tab. 3. Testy potwierdzające arachnodaktylię możliwe do wykonania w gabinecie lekarza rodzinnego

Tab. 3. Tests that confirm arachnodactyly easy to perform in the office of a general practitioner

Obraz narządów i tkanek tworzy się za pomocą fal dźwiękowych oraz pola magnetycznego. W procesie diagnostyki pacjentów z ZM stosowne jest wykonanie tomografii komputerowej (TK) serca i naczyń krwionośnych. U chorych po 30. roku życia obserwuje się częste występowanie tętniaków aorty. Osoby nieobjęte specjalistyczną opieką mają małe szanse na przeżycie w momencie pęknięcia tętniaka. Szacuje się, że przyczyną 1–2% zgonów w populacji zachodniej jest pęknięcie tętniaka aorty brzusznej⁽¹⁹⁾. Rozwarstwienie aorty u pacjentów z ZM występuje w młodym wieku, już przy średnicy tętniaka wynoszącej 45–50 mm⁽¹⁾. Zabiegi profilaktycznej wymiany zmienionej chorobowo aorty nie wykluczają pojawienia się tętniaka i w konsekwencji rozwarstwienia aorty w odcinku niepodlegającym wcześniejszemu protezowaniu. W związku z powyższym pacjenci z ZM powinni być poddawani systematycznej, specjalistycznej kontroli stanu aorty przez całe życie (tab. 5).

Badaniem pozwalającym precyzyjnie zobrazować tętniaki aorty jest dwuzródłowa tomografia komputerowa (*dual-source computer tomography*, DSCT)⁽²⁰⁾. DSCT wykorzystuje promieniowanie jonizujące. Postawienie trafnej diagnozy i rozpoczęcie specjalistycznego leczenia przewyższa potencjalne skutki wynikające z narażenia radiacyjnego pacjenta. Możliwość wykonywania wielopłaszczyznowych rekonstrukcji obrazu pozwala precyzyjniej interpretować badanie. Badanie RM serca jest alternatywą dla TK – przeprowadza się je u młodych osób cierpiących na ZM, u których należy wykonywać kontrolne badania obrazowe aorty co 1–3 lata. Stosunkowo długi czas badania RM wymusza wybór pacjentów ze stabilnymi parametrami życiowymi, którzy nie wykazują objawów klaustrofobii oraz nie mają wszczepionych implantów lub rozruszników serca⁽²¹⁾.

W związku z obecnością u pacjentów z ZM wad narządu wzroku, takich jak odklejenie siatkówki, zaćma czy też zwężenie soczewki, w procesie diagnostycznym nie

Echo podczas rozpoznania i po upływie 6 miesięcy
Echocardiography during diagnosis and after 6 months

Kontrolne badania raz na 12 miesięcy, o ile wymiar aorty jest stabilny (<45 mm)
Check-ups every 12 months if the size of the aorta is stable (<45 mm)

Kontrolne badania częściej niż raz na 12 miesięcy, gdy w kolejnych badaniach średnica aorty ulega powiększeniu
Check-ups conducted more frequently than once every 12 months if subsequent scans show enlargement of the aorta

Tab. 4. Echokardiograficzne zalecenia diagnostyczne dla osób z ZM
Tab. 4. Echocardiographic recommendations for MFS patients

that 1–2% of deaths in the western population is rupture of an aneurysm of the abdominal aorta⁽¹⁹⁾. Aortic dissection in MFS patients is observed at a young age when the size of an aneurysm is 45–50 mm⁽¹⁾. Procedures of prophylactic replacement of pathologically altered aorta do not exclude the formation of an aneurysm and aortic dissection in a fragment that was not treated. Therefore, MFS patients should be subject to systematic, specialist control of the condition of the aorta for the rest of their lives (Tab. 5).

A method thanks to which aortic aneurysms can be precisely visualised is dual-source computed tomography (DSCT)⁽²⁰⁾, which uses ionising radiation. The benefits of establishing a correct diagnosis and initiating specialist treatment are greater than potential harmful effects of ionising radiation. The possibility of using multidimensional image processing enables the image to be interpreted accurately. Cardiac MRI is an alternative to CT. It is conducted in young persons with MFS, who should undergo check-up imaging examinations of the aorta every 1–3 years. A relatively long duration of an MRI examination forces the selection of patients with stable vital signs, no claustrophobia and without implants or pacemaker⁽²¹⁾.

Due to the presence of eye defects in MFS patients, such as retinal detachment, cataract or ectopia lentis, an ophthalmologic examination should be also conducted as a part of the diagnostic process⁽²²⁾. With the use of a slit lamp coupled with a corneal microscope, an ophthalmologist assesses the structures of the anterior segment of the eye: the eyelid, sclera, conjunctiva, iris, lens and retina.

Moreover, MFS patients also present with dural ectasia⁽²³⁾. An examination characterised by the greatest sensitivity in the diagnosis of spinal cord disorders is MRI⁽²⁴⁾. The best method to identify scoliosis is the classical X-ray examination. X-ray enables the visualisation of the activity of the entire spine during effort, i.e. while maintaining immobile standing position during exposure.

Differential diagnosis

The differential diagnosis should be made in the office of a general practitioner by means of an accurate and detailed physical examination and interview. By auscultation of the heart, assessment of the spinal curvature, length and proportion of the limbs, chest structure as well as basic ophthalmologic examination, a general practitioner can either confirm

Badanie <i>Examination</i>	Ocena <i>Evaluation</i>
Elektrokardiografia (EKG) <i>Electrocardiography (ECG)</i>	Przerost lewej komory, zaburzenia rytmu <i>Left ventricular hypertrophy, arrhythmia</i>
Radiogram klatki piersiowej <i>Chest X-ray</i>	Przerost mięśnia sercowego (wskaźnik sercowo-płucny), uwypuklenie łuku aorty, poszerzenie śródpiersia <i>Cardiac hypertrophy (cardiopulmonary index), bulging of the aortic arch, widening of the mediastinum</i>
Echokardiogram <i>Echocardiography</i> • przezklatkowy <i>transthoracic</i> • przezprzełykowy <i>transoesophageal</i>	Niedomykalność zastawek (mitralna, trójdzielna), ocena jam serca Rozwarstwienie odcinka piersiowego aorty zstępującej <i>Valve insufficiency (mitral, tricuspid), assessment of the cardiac chambers</i> <i>Dissection of the thoracic fragment of the descending aorta</i>
Rezonans magnetyczny serca z kontrastem gadolinium <i>Magnetic resonance imaging of the heart with gadolinium</i>	Zasięg rozwarstwienia <i>Range of dissection</i>
Tomografia komputerowa serca z kontrastem (aparaturstwo dwuźródłowy, min. 64 rzędy detektorów, badanie bramkowane zapisem EKG, grubość warstwy min. 3 mm) <i>Contrast-enhanced computed tomography of the heart (dual-source scanner, min. 64 detector rows, ECG gated scan, layer thickness of min. 3 mm)</i>	Szerokość aorty, odgałęzienia aorty, zasięg rozwarstwienia, stan tętnic płucnych i wieńcowych, zmiany śródścienne (krwiak, wrzód drążący, skrzepliny i blaszki miażdżycowe) <i>Width of the aorta, aortic branches, range of dissection, condition of the pulmonary and coronary arteries, intramural lesions (haematoma, ulcer, clots and atherosclerotic plaques)</i>

Tab. 5. Badania obrazowe przydatne w ocenie progresji zmian kardiologicznych u pacjentów z ZM
Tab. 5. Imaging examinations useful in assessing the progression of cardiac changes in MFS patients

powinno zabraknąć badania okulistycznego⁽²²⁾. Okulista za pomocą lampy szczelinowej połączonej z mikroskopem rogówkowym ocenia struktury oka przedniego: powiekę, twardówkę, spojówkę, tęczęwkę, soczewkę, a także rogówkę. W przebiegu ZM występuje także rozdęcie opon rdzenia kręgowego (*dural ectasia*)⁽²³⁾. Badaniem cechującym się największą czułością w diagnostyce schorzeń rdzenia kręgowego jest RM⁽²⁴⁾. Skrzywienia kręgosłupa najlepiej są obrazowane za pomocą rentgenodiagnostyki klasycznej. Badanie RTG umożliwia zobrazowanie pracy całego kręgosłupa podczas wysiłku, jakim jest utrzymanie nieruchomej pozycji stojącej w trakcie ekspozycji.

Rozpoznanie różnicowe

Rozpoznanie różnicowe powinno być ustalone w gabinecie lekarza rodzinnego za pomocą dokładnego i starannego badania przedmiotowego i podmiotowego pacjenta. Poprzez osłuchanie serca, ocenę skrzywień kręgosłupa, długości i proporcji kończyn, budowy klatki piersiowej, a także przeprowadzenie podstawowego badania okulistycznego lekarz rodzinny może potwierdzić lub wykluczyć chorobę. Zarówno po potwierdzeniu ZM, jak i w przypadkach wątpliwych pacjenci powinni być kierowani do specjalistycznej poradni genetycznej, kardiologicznej i okulistycznej w celu postawienia ostatecznej diagnozy.

PROFILAKTYKA ORAZ LECZENIE ZESPOŁU MARFANA

Do kompetencji lekarza rodzinnego należy poinformowanie chorego o konieczności systematycznego zażywania leków oraz zaznajomienie pacjenta z umiejętnością właściwego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi i jego stałego kontrolowania. Lekarz powinien zachęcić do prowadzenia dzienniczka monitoringu ciśnienia tętniczego krwi.

or rule out MFS. In situations when the MFS is confirmed and in doubtful cases, patients should be referred to a specialist genetic, cardiac and ophthalmologic clinic for a final diagnosis.

PREVENTION AND TREATMENT OF MARFAN SYNDROME

A general practitioner's responsibility is to inform the patient about the necessity to take medications regularly and instruct them how to take their own blood pressure and monitor it systematically. A physician should encourage the patient to keep a journal with their own blood pressure values. The physical activity of patients with MFS should exclude intense activities, such as chopping wood, extreme sports, sports that require great physical effort, diving and staying at high altitudes. Aerobic exercises, however, are indicated since they help stabilise blood pressure and normalise lipid levels in the blood. Isometric exercises raise blood pressure even to 300 mm Hg. They increase pathological burden of the altered aortic wall and can contribute to the formation of aneurysms and dissection⁽²⁵⁾.

In female patients with MFS, pregnancy is contraindicated if the size of the aorta exceeds 50 mm. In other cases, women must be informed about possible risks and monitored for a change in the width of the aorta. Sometimes, procedures of prophylactic aortic replacement on its entire course are conducted prior to a planned pregnancy⁽²⁴⁾. Regular echocardiographic check-ups (every 4–7 weeks) as well as cooperation of a gynaecologist and cardiologist are necessary. Aneurysms usually rupture in the 3rd trimester of gestation as well as during labour and in the postpartum period (up to a month after delivery)^(11,26).

A general practitioner should inform the patient's family about any sudden conditions that can develop in the course of MFS (aortic dissection) and explain to them the algorithms of management (immediate call for an ambulance)⁽²⁷⁾.

Aktywność fizyczna osób z ZM powinna się opierać na eliminacji intensywnego wysiłku fizycznego, np. rąbania drewna, uprawiania sportów ekstremalnych i wysiłkowych, nurkowania oraz przebywania na dużych wysokościach. Wskazany jest natomiast wysiłek aerobowy, pomagający ustabilizować parametry ciśnienia tętniczego oraz znormalizować stężenie lipidów we krwi. Izometryczne ćwiczenia fizyczne powodują wzrost ciśnienia krwi nawet do wartości 300 mm Hg. Zwiększają obciążenie patologicznie zmienionych ścian aorty i mogą przyczynić się do powstawania tętniaków oraz rozwarstwień⁽²⁵⁾.

U pacjentek ze stwierdzonym ZM ciąża jest przeciwwskazana, gdy wymiar aorty przekracza 50 mm. W innych przypadkach pacjentkę należy poinformować o istniejącym ryzyku oraz monitorować zmiany w szerokości aorty. Przed planowaną ciążą wykonuje się czasami zabieg profilaktycznej wymiany aorty na całym przebiegu⁽²⁴⁾. Nieodzowna jest stała kontrola echokardiograficzna (co 4–7 tygodni) oraz współpraca lekarza ginekologa i kardiologa. Do pęknięć tętniaków w ciąży dochodzi najczęściej w 3. trymestrze oraz w okresie porodu i połogu (do miesiąca po porodzie)^(11,26). Lekarz pierwszego kontaktu powinien wyjaśnić rodzinie chorego stany nagłe mogące wystąpić w przebiegu ZM (rozwarstwienie aorty) oraz wytłumaczyć algorytmy postępowania (natychmiastowe wezwanie pogotowia)⁽²⁷⁾.

Rozwarstwienie aorty jest stanem nagłym, wymagającym pilnej i trafnej diagnostyki. Do priorytetowych celów należy także dokładna lokalizacja źródła oraz określenie zasięgu rozwarstwienia. Ocena dodatkowych czynników ryzyka pacjentów z rozwarstwieniem aorty, takich jak obecność krwi w worku osierdziowym czy jamie opłucnej, również należy do ważnych elementów postępowania przedoperacyjnego⁽²⁸⁾.

Zalecenia dotyczące działań ograniczających ryzyko rozwarstwienia aorty u pacjentów z ZM:

- regularne przyjmowanie β -adrenolityków;
- monitoring i kontrola ciśnienia tętniczego krwi;
- systematyczne kontrolne badania obrazowe aorty;
- aktywność fizyczna dostosowana do ograniczeń wynikających z choroby.

Osoby z ZM na co dzień zmagają się m.in. z chorobami serca, płuc czy też problemem skoliozy. Idiopatyczna skolioza młodzieńcza (*adolescent idiopathic scoliosis*, AIS) przejawia się w deformacji kręgosłupa u 5% dzieci⁽²⁹⁾. Na początku rozwoju skoliozy zaleca się obserwację oraz specjalistyczną rehabilitację w celu zminimalizowania bólu oraz zatrzymania progresji choroby⁽³⁰⁾. Najważniejsza jest wczesna diagnostyka skoliozy, możliwa dzięki programom skryningowym w szkołach⁽³¹⁾. Chorzy na ZM dodatkowo zmagają się z problemem zeza i krótkowzroczności, a także nawracających chorób serca i płuc.

Stosowanie β -adrenolityków jest wskazane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów ze współistniejącymi chorobami płuc, tj. astmą, należy zastosować β -adrenolityki II generacji, niepowodujące blokowania receptorów β_1 znajdujących się w oskrzelach⁽³¹⁾.

Aortic dissection is an emergency condition that requires urgent and accurate diagnosis. A precise localisation of the source and determining the range of dissection are priorities. The assessment of additional risk factors in patients with aortic dissection, such as blood in the pericardium or pleural cavity, is also a significant element of preoperative management⁽²⁸⁾.

Recommendations concerning actions to reduce the risk of aortic dissection in patients with MFS include:

- regular use of β -adrenolytics;
- monitoring and control of arterial pressure;
- systematic check-up imaging of the aorta;
- physical activity adjusted to the limitations resulting from the disease.

Patients with MFS struggle with cardiac conditions, pulmonary diseases or scoliosis on a daily basis. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS) is manifested as spine deformation in 5% of children⁽²⁹⁾. At the initial stage of scoliosis, it is recommended to monitor and start specialist rehabilitation to reduce pain and prevent disease progression⁽³⁰⁾. Early diagnosis of scoliosis, possible thanks to screening programmes at schools, is very important⁽³¹⁾. Additionally, MFS patients have strabismus and myopia as well as recurring cardiac and pulmonary diseases.

The use of β -adrenolytics⁽²⁵⁾ is indicated in order to lower arterial pressure. Patients with concomitant pulmonary diseases, such as asthma, must use second generation β -adrenolytics that do not block β_1 receptors localised in the bronchi⁽³¹⁾.

Families of patients should be referred to a genetic clinic to conduct tests for the presence of MFS. Moreover, families should be instructed how to react in life-threatening situations, such as aortic dissection. Suspicions should be raised by strange behaviour of the patient, paleness of the face, accelerated heartbeat, malaise and piercing pain in the chest and abdomen. In such situations, the family should call for an ambulance immediately⁽¹⁶⁾.

CONCLUSION

The diagnosis of MFS requires detailed assessment of the body build, concomitant diseases and, above all, genetic history of the patient. General practitioners are responsible for patients reporting with symptoms typical of MFS or for already diagnosed patients. In Poland, primary care physicians cannot offer to their MFS patients many genetic examinations that are free-of-charge. Patients themselves have to incur costs of genetic tests that would confirm the presence of a defect on chromosome 15 encoding fibrillin-1. Therefore, the physical examination and interview are so significant and play a crucial role in planning the further diagnostic algorithm of the patient. Despite their high sensitivity and specificity in detecting the slightest anomalies in the body, modern imaging techniques should not replace the physical examination and medical interview. Connective tissue mutations can develop at any time, and

Rodziny pacjentów należy skierować do poradni genetycznej w celu wykonania badania najbliższych krewnych w kierunku ZM. Rodziny pacjentów z zespołem Marfana powinno się przeszkolić pod kątem umiejętności reagowania w sytuacjach zagrażających życiu chorego, tj. rozwarstwienia aorty. Zaniepokojenie powinny wzbudzić dziwne zachowanie pacjenta, bladeść twarzy, przyspieszone bicie serca, złe samopoczucie oraz rozdzierający ból w okolicy klatki piersiowej i jamy brzusznej. Rodzina chorego powinna w takim wypadku natychmiast wezwać zespół ratunkowy pogotowia⁽¹⁶⁾.

PODSUMOWANIE

Diagnostyka ZM wymaga wnikliwej analizy budowy ciała, schorzeń współwystępujących, a przede wszystkim rodowodu genetycznego pacjenta. W rękach lekarzy rodzinnych leży wielka odpowiedzialność za pacjenta zgłaszającego się z objawami charakterystycznymi dla ZM czy też pacjenta już zdiagnozowanego. Lekarze pierwszego kontaktu w Polsce nie dysponują szerokim wachlarzem bezpłatnych badań genetycznych, które mogą zaproponować chorym na zespół Marfana. Pacjenci są zobowiązani do ponoszenia w własnym zakresie kosztów badań genetycznych potwierdzających obecność defektu chromosomu 15 kodującego białko fibrylinę-1. Dlatego też ważny aspekt stanowi badanie przedmiotowe i podmiotowe, które w tym przypadku odgrywa kluczową rolę w planowaniu dalszego algorytmu diagnostycznego pacjenta. Nowoczesne techniki obrazowania, mimo wysokiej czułości i specyficzności wykrywania najmniejszych nieprawidłowości w organizmie człowieka, nie powinny zastępować podstawowego badania przedmiotowego oraz podmiotowego pacjenta. Mutacje tkanki łącznej mogą się tworzyć cały czas, a istniejące już defekty pogłębiać. Lekarze rodzinni powinni być bardzo czujni podczas badania pacjentów z podejrzeniem ZM oraz badań okresowych już zdiagnozowanych chorych.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Szpakowski E, Biederman A: Tętniaki aorty. In: Hryniewiecki T, Gąsior Z, Rużyłło W (eds.): Wady serca. Vol. 2, Medical Tribune, Warszawa 2013: 703–712.
2. Pyeritz RE: A small molecule for a large disease. *N Engl J Med* 2008; 26: 2829–2831.
3. Xiao Y, Liu Y, Yang K *et al.*: Next generation sequencing as a rapid molecular diagnosis for Marfan syndrome in a Chinese family with mutations in the fibrillin-1 gene. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 58–60.
4. Patra S, Singh AP, Srinivas BC *et al.*: Marfan syndrome with spontaneous rupture of aneurysm of common iliac artery. *Indian Pediatr* 2013; 50: 507–508.

already existing defects can exacerbate. General practitioners should exercise great caution while examining patients with suspected MFS and while conducting check-up examinations of already diagnosed patients.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and claim authorship rights to this publication.

5. Ting P, Jugdutt BI, Le Tan J: Large pulmonary artery aneurysm associated with Marfan syndrome. *Int J Angiol* 2010; 19: e48–e50.
6. www.genome.gov/19519224.
7. Achelrod D, Blankart CR, Linder R *et al.*: The economic impact of Marfan syndrome: a non-experimental, retrospective, population-based matched cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 90.
8. Guo G, Rödelberger C, Digweed M *et al.*: Regulation of fibrillin-1 gene expression by Sp1. *Gene* 2013; 527: 448–455.
9. Li G, Yu J, Wang K *et al.*: Exome sequencing identified new mutations in a Marfan syndrome family. *Diagn Pathol* 2014; 9: 25.
10. Emrich FC, Okamura H, Dalal AR *et al.*: Enhanced caspase activity contributes to aortic wall remodeling and early aneurysm development in a murine model of Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 146–154.
11. Curry EA, Gelson E, Swan L *et al.*: Marfan syndrome and pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *BJOG* 2014; 121: 610–617.
12. Vlahos NF, Triantafyllidou O, Vitoratos N *et al.*: Preimplantation genetic diagnosis in Marfan syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013; 2013: 542961.
13. Vasu V, Child AH, Modi N *et al.*: Dilated neonatal cisterna magna and Marfan syndrome. *BMJ Case Rep* 2011. DOI: 10.1136/bcr.06.2011.4328.
14. Li-Wan-Po A, Loeys B, Farndon P *et al.*: Preventing the aortic complications of Marfan syndrome: a case-example of translational genomic medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 6–17.
15. Rand-Hendriksen S, Lundby R, Tjeldhorn L *et al.*: Prevalence data on all Ghent features in a cross-sectional study of 87 adults with proven Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009; 10: 1222–1230.
16. Ściborski C, Pasiński T: *Kardiologia dla lekarzy rodzinnych*. PZWL, Warszawa 2006: 38–52.
17. Selamet TES, Levine JC, Chen S *et al.*: Echocardiographic methods, quality review, and measurement accuracy in a randomized multicenter clinical trial of Marfan syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 657–666.
18. Tsai SH, Lin YY, Hsu CW *et al.*: The characteristics of acute aortic dissection among young Chinese patients: a comparison between Marfan syndrome and non-Marfan syndrome patients. *Yonsei Med J* 2009; 50: 239–244.
19. Krenzien F, Matia I, Wiltberger GI *et al.*: Early prediction of survival after open surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *BMC Surg* 2014; 14: 92.
20. Kepka C, Opolski MP, Kruk M *et al.*: Dual-source computed tomography for detection and postoperative imaging of the malignant right coronary artery anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 1075.
21. Sousa PJ, Araújo Gonçalves P, Boshoff S *et al.*: Marfan syndrome with ascending aortic aneurysm: value of cardiac computed tomography. *Rev Port Cardiol* 2013; 32: 59–62.
22. Rodrigo BJ, Paulina LL, Francisc Mde R *et al.*: Intraocular lens subluxation in Marfan syndrome. *Open Ophthalmol J* 2014; 8: 48–50.
23. Mesfin A, Ahn NU, Carrino JA *et al.*: Ten-year clinical and imaging follow-up of dural ectasia in adults with Marfan syndrome. *Spine J* 2013; 13: 62–67.

24. Sznajder M, Krug P, Taylor M *et al.*: Spinal imaging contributes to the diagnosis of Marfan syndrome. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 445–450.
25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K *et al.*: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
26. Katsuragi S, Ueda K, Yamanaka K *et al.*: Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with Marfan syndrome. *Circ J* 2011; 75: 2545–2551.
27. Strider D, Keeling AW, Tullmann DF *et al.*: Marfan syndrome teaching algorithm: does it make a difference? *J Vasc Nurs* 2013; 31: 21–31.
28. Lacro RV, Guey LT, Dietz HC *et al.*: Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J* 2013; 165: 828–835.
29. Buchan JG, Alvarado DM, Haller GE *et al.*: Rare variants in *FBN1* and *FBN2* are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 5271–5282.
30. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L *et al.*: 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis* 2012; 7: 3.
31. Adobor RD, Riise RB, Sørensen R: Scoliosis detection, patient characteristics, referral patterns and treatment in the absence of a screening program in Norway. *Scoliosis* 2012; 7: 18.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@pimr.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Pediatria i Medycyna Rodzinna”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@pimr.pl.