

Zespół Marfana – typowe zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego rzadko występujące u dzieci

Zbigniew Żuber¹, Anna Solakiewicz², Dorota Turowska-Heydel¹, Małgorzata Sobczyk¹

¹Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałem Neurologicznym, Reumatologicznym, Rehabilitacyjnym i Rehabilitacji Neurologicznej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Św. Ludwika w Krakowie

²Oddział Dziecięcy, Szpital Wojewódzki im. Św. Łukasza w Tarnowie

(Jeżeli chcesz zacytować ten artykuł w swojej pracy, zrób to tak: Żuber Z, Solakiewicz A, Turowska-Heydel D, Sobczyk M. Marfan syndrome – typical musculoskeletal abnormalities, rare occurrence in children. Reumatologia 2014; 52:402-405)

LINK DO ARTYKUŁU OPUBLIKOWANEGO W REUMATOLOGII ([KLIKNIJ TUTAJ](#))

Wprowadzenie

Zespół Marfana (MFS), opisany po raz pierwszy w 1896 roku przez Antoine-Bernarda Marfana, jest autosomalnie dominująco dziedziczonym zaburzeniem tkanki łącznej, charakteryzującym się występowaniem powikłań ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, narządu wzroku oraz układu sercowo-naczyniowego [1]. Przyczyną choroby jest mutacja w genie fibryliny 1 (FBN1) znajdującym się na chromosomie 15, który odpowiada za zmiany w budowie białka fibryliny 1 – głównego budulca włókien tkanki łącznej [1-3].

Częstość występowania zespołu Marfana szacuje się na 2/10 000 żywych urodzeń [4]. Dotychczas zidentyfikowano około 1500 różnych mutacji w obrębie genu fibryliny 1. Pomimo to, około ¼ przypadków jest spowodowana mutacją *de novo*.

Wykazano, że mikrofibryle fibryliny 1 uczestniczą w regulacji innego białka – transformującego czynnika wzrostu β [5, 6]. W prawidłowych warunkach TGF- β jest przyłączany do tkanki łącznej przez fibrylinę 1. W zespole Marfana fibrylina 1 nie może prawidłowo związać się z TGF- β i sygnalizacja między komórkami zostaje zaburzona [6, 7].

Rozpoznanie zespołu Marfana opiera się na spełnieniu zrewidowanych kryteriów klasyfikacji Ghent (tabela I), które wykazują zgodność z wynikami badań molekularnych [8, 9].

Tabela I. Kryteria klasyfikacji Ghent (1996) [9]

	Kryteria duże	Kryteria małe
Układ mięśniowo-szkieletowy	<p><i>Co najmniej 4 kryteria z poniższych:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szewska lub kurza klatka piersiowa • Stosunek rozpiętości ramion do wzrostu > 1,05 • Dodatni objaw kciuka i nadgarstka • Skolioza > 20° • Ograniczony wyprost łokcia < 170° • Stopa płaska • Protruzja panewek stawów biodrowych 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadmierna ruchomość stawów • Podniebienie gotyckie • Cechy dysmorficzne twarzy
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> • Poszerzenie aorty wstępującej • Tętniak rozwarstwiający aorty wstępującej 	<ul style="list-style-type: none"> • Wypadanie płatków zastawki dwudzielnej • Inne poszerzenia aorty
Narząd wzroku	<ul style="list-style-type: none"> • Zwężenie soczewki 	<ul style="list-style-type: none"> • Krótkowzroczność • Inne
Układ oddechowy	-	<ul style="list-style-type: none"> • Samoistna odma opłucnowa • Pęcherze rozedmowe
Skóra	-	<ul style="list-style-type: none"> • Rozstępy skórne • Nawracające lub wcięte przepukliny
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rozciągnięcie opony twardej w odcinku L-S 	-
Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie rodzinne • Mutacje genowe 	-

Poniżej opisano przypadek zespołu Marfana z typowym zajęciem układu mięśniowo-szkieletowego.

Opis przypadku

Pięcioletni chłopiec został przyjęty na oddział szpitalny w celu diagnostyki dolegliwości bólowych lewego uda, które pojawiły się trzy dni wcześniej.

W wywiadzie: dziecko z CII, PI, urodzone siłami natury, urodzeniowa masa ciała 3800 g, Apgar 9 punktów w pierwszej minucie. Przebieg ciąży nie był powikłany. U matki wcześniej wystąpiło samoistne poronienie z przyczyn nieokreślonych. Budowa i proporcje ciała ojca (waga 52 kg, wzrost 170 cm) oraz matki (waga 50 kg, wzrost 163 cm) były prawidłowe. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono występowania zespołu Marfana ani nagłych zgonów.

W badaniu przedmiotowym: pacjent wysokiego wzrostu, powyżej 95 centyla, asteniczna budowa ciała, sucha skóra, zmniejszona ilość podskórnej tkanki tłuszczowej. Widoczne były obniżona masa i napięcie mięśniowe. Kończyny górne i dolne miały charakterystyczny wygląd – długich i szczupłych (dolichostenomelia). Podobnie długie i smukłe były stopy oraz ręce pacjenta, z charakterystycznymi „pająkowatymi” palcami (arachnodaktylia). Stosunek górnej połowy ciała (mierzonej od wierzchołka głowy do szczytu spojenia łonowego) do dolnej (mierzonej od szczytu spojenia łonowego do dolnej części stopy) wynosił 1:1, a stosunek rozpiętości ramion przewyższał całkowitą wysokość ciała. Fizykalnie zmniejszony był ponadto wymiar przednio-tylny klatki piersiowej oraz obecne lewostronna skolioza odcinka piersiowego kręgosłupa, nasilona lejkowata klatka piersiowa i odstające łopatki. Pozostałe objawy obejmowały nadmierną ruchomość stawów kończyn górnych i dolnych oraz płaskostopie. Dodatkowo dodatnie były specjalne testy kliniczne oceniające nadmierną ruchomość kciuka (objaw Steinberga) i nadgarstka (objaw Walkera).

W badaniu głowy i szyi zwracały uwagę cechy dysmorficzne – długa i wąska twarz, duże odstające małżowiny uszne i małe nozdrza. W jamie ustnej stwierdzono wysoko wysklepione „gotyckie” podniebienie, a w ocenie stawu skroniowo-żuchwowego jego nadmierną ruchomość. Osłuchowo serce oraz płuca były bez zmian, brzuch był miękki, bez obecności przepuklin pachwinowych. Rozwój motoryczny oraz psychologiczny chłopca był prawidłowy.

Wyniki wykonanych badań laboratoryjnych były prawidłowe, z wyjątkiem dodatniego miana przeciwciał przeciw boreliozie w klasie IgM (potwierzonego metodą Western-blot). Przeprowadzone 2-krotnie badanie ultrasonograficzne stawów biodrowych i kolanowych nie wykazało żadnych nieprawidłowości.

Na podstawie stwierdzonych objawów klinicznych rozpoznano zespół Marfana. Pacjenta skierowano na konsultację okulistyczną oraz kardiologiczną. Badanie narządu wzroku wykazało obniżoną ostrość widzenia obustronnie oraz potwierdziło obecność nadwzroczności i astygmatyzmu. Nie stwierdzono cech zwężenia soczewki lub odwarstwienia siatkówki. W przezklatkowym badaniu echokardiograficznym z wykorzystaniem techniki kolorowego Dopplera uwidoczniono niewielkie poszerzenie opuszki aorty. Większe i mniejsze kryteria klasyfikacji Ghent spełnione przez chłopca przedstawiono w tabeli II.

Pacjenta skierowano również na konsultację genetyczną.

Tabela II. Zestawienie większych i mniejszych kryteriów klasyfikacji Ghent spełnionych przez pacjenta

	Układ mięśniowo-szkieletowy
Kryteria duże	lejkowata klatka piersiowa
	stosunek rozpiętości ramion przekraczający całkowity wzrost pacjenta
	nadmierna ruchomość kciuka (objaw Steinberga +) i nadgarstka (objaw Walkera +)
	skolioza lewostronna odcinka piersiowego kręgosłupa
	płaskostopie
Kryteria małe	nadmierna ruchomość stawów kończyn górnych i dolnych
	wysokie i wąskie podniebienie, stłoczenie zębów
	typowe cechy dysmorficzne twarzy
	Układ serowo-naczyniowy
Kryterium małe	niewielkie poszerzenie opuszki aorty
	Narząd wzroku
Kryterium małe	obniżona ostrość widzenia w obu oczach, nadwzroczność i astygmatyzm

Dyskusja

Zespół Marfana jest genetycznie uwarunkowaną degeneracyjną chorobą tkanki łącznej z szerokim spektrum objawów klinicznych obejmującym głównie układ sercowo-naczyniowy, narząd wzroku oraz układ mięśniowo-szkieletowy [11–13].

Rozpoznanie zespołu Marfana w młodszej grupie wiekowej jest trudne z uwagi na różnorodność obrazu klinicznego pacjentów pediatrycznych oraz zmienność objawów w okresie rozwojowym. U opisanego pacjenta stwierdzono najczęstsze objawy charakterystyczne dla dzieci poniżej 10. roku życia, do których zgodnie z autorami francuskimi zalicza się: wysokie i wąskie podniebienie (82%), pająkowatość palców (71%) i płaskostopie (59%). W analizowanym przez nich materiale w chwili rozpoznania zespołu Marfana u mniej niż połowy pacjentów poniżej 10. roku życia występowały także tętniaki aorty (47%) i zwężenie soczewki [12].

Aktualnie rozpoznanie zespołu Marfana ustala się na podstawie zrewidowanej klasyfikacji Ghent – zawierającej kryteria większe i mniejsze dotyczące narządu wzroku, układu mięśniowo-szkieletowego, oddechowego oraz sercowo-naczyniowego [9, 13–15]. Zgodnie z klasyfikacją Ghent na rozpoznanie zespołu Marfana pozwala współistnienie typowych objawów w trzech układach przy negatywnym wywiadzie rodzinnym lub w dwóch układach, jeżeli w rodzinie pacjenta potwierdzono zespół Marfana [13, 16].

Zespół Marfana należy różnicować z innymi zespołami przebiegającymi z nadmierną ruchomością stawów oraz marfanoidalnym fenotypem, takimi jak: homocystynuria, zespół Sticklera, zespół Ehlersa-Danlosa (EDS), zespół Loeysa-Dietza (LDS) oraz fenotypem MASS (akronim utworzony z pierwszych liter angielskich wyrazów: MVP – mitral valve prolapse = wypadanie płata zastawki dwudzielnej, Myopia = krótkowzroczność, Aorta root enlargement = poszerzenie opuszki aorty, Skin and Skeletal manifestations = objawy skórne i szkieletowe) [6, 12, 17, 18].

Podsumowanie

Zespół Marfana jest ogólnoustrojowym schorzeniem tkanki łącznej obejmującym układ sercowo-naczyniowy, narząd wzroku oraz układ mięśniowo-szkieletowy. Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco, a w jej patogenezie główną rolę (negatywną) odgrywa mutacja genu dla fibryliny 1. Rozpoznanie zespołu Marfana opiera się na zrewidowanych kryteriach klasyfikacji Ghent [9].

Z uwagi na to, że typowe odchylenia od stanu prawidłowego stwierdzane w badaniu fizykalnym korespondują z wynikami analiz molekularnych, nie ma konieczności

przeprowadzania specyficznych badań genetycznych (które są trudno dostępne i bardzo drogie) u chorych spełniających kryteria diagnostyczne zespołu Marfana [13,16].

Wczesne rozpoznanie zespołu Marfana pozwala na objęcie odpowiednią opieką wszystkich pacjentów z tą chorobą oraz na podjęcie wczesnej i szybkiej interwencji w razie wystąpienia typowych zaburzeń narządowych [8, 12, 16].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child* 1997; 76: 41-46.
2. Staufenbiel I, Hauschild Ch, Kahl-Nieke B, et al. Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome – a multicenter case control study. *BMC Oral Health* 2013; 13: 59.
3. Zimmermann-Górska I. Nadmierna ruchomość stawów a choroby reumatyczne. *Reumatologia* 2007; 45: 397-403.
4. Chiu HH, Wu MH, Chen HC. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 34-42.
5. Wypasek E, Potaczek DP, Stąpor R, et al: First report of the genetic background of Marfan syndrome in Polish patients. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 646-647.
6. Hoffjan S. Genetic Dissection of Marfan Syndrome and Related Connective Tissue Disorders: An Update 2012. *Molecular Syndromology* 2012; 3: 47-58.
7. Benke K, Ágg B, Szilveszter B, et al. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J* 2013; 20: 227-234.
8. Szydłowski L, Pucicka-Hoffmann K, Smoleńska-Petelenzl J, et al. Clinical investigation and echocardiography value in accuracy of Marfan's syndrome diagnosis. *Pediatr Med Rodz* 2009; 5: 264-270.
9. DePaepe A, Deitz HC, Devereux RB, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-426
10. Gray JR, Davies SJ. Marfan syndrome. *J Med Genet* 1996; 33: 403-408.
11. Kaissi Al A, Zwettler E, Ganger R, et al: Musculo-Skeletal Abnormalities in Patients with Marfan Syndrome. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2013; 6: 1-9.

12. Laffargue F, Lienhardt-Roussie A, Lacombe D. Clinical signs of Marfan syndrome in children under 10 years of age. *Arch Pediatr* 2013; 20: 1193-1200.
13. Dean J. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 724-733.
14. Lopez R, Berg-McGraw J. Marfan Syndrome in a Female Collegiate Basketball Player: A Case Report. *J Athletic Training* 2000; 35: 91-95.
15. Datta S, Datta H. Subluxation of lens in Marfan Syndrome. *Indian Pediatr* 2009; 46: 434.
16. Raanani E, Ghosh P. The Multidisciplinary Approach to the Marfan Patient. *IMAJ* 2008; 10: 171-174.
17. Shi-Min Yuan, Hua Jing. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med J* 2010; 128: 360-366.
18. Bergman R, Nevet MJ, Gescheidt-Shoshany H. Atrophic skin patches with abnormal elastic fibers as a presenting sign of the MASS phenotype associated with mutation in the fibrillin 1 gene. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 885-889.