

Marfanův syndrom

aneb Když výška není jen krása, ale i nemoc

26. září 2016

Hana Svozilová



Knihovna
Jiřího Mahena
v Brně



Kdo jsem?

- studentka magisterského oboru Molekulární biologie a genetika
- diplomantka v Laboratoři molekulární fyziologie rostlin (CEITEC)



MASARYKOVA UNIVERZITA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA



Central European Institute of Technology
BRNO | CZECH REPUBLIC

- dcera svého otce





Neurologie, 2002

Obj.: vyššího vzrůstu 205 cm, hypermobilita v kolenou s rekurvací, habitem připomíná Marfanův syndrom

Funkční poruchy v inervaci hladkého svalstva v rámci vrozeného Marfanova syndromu.

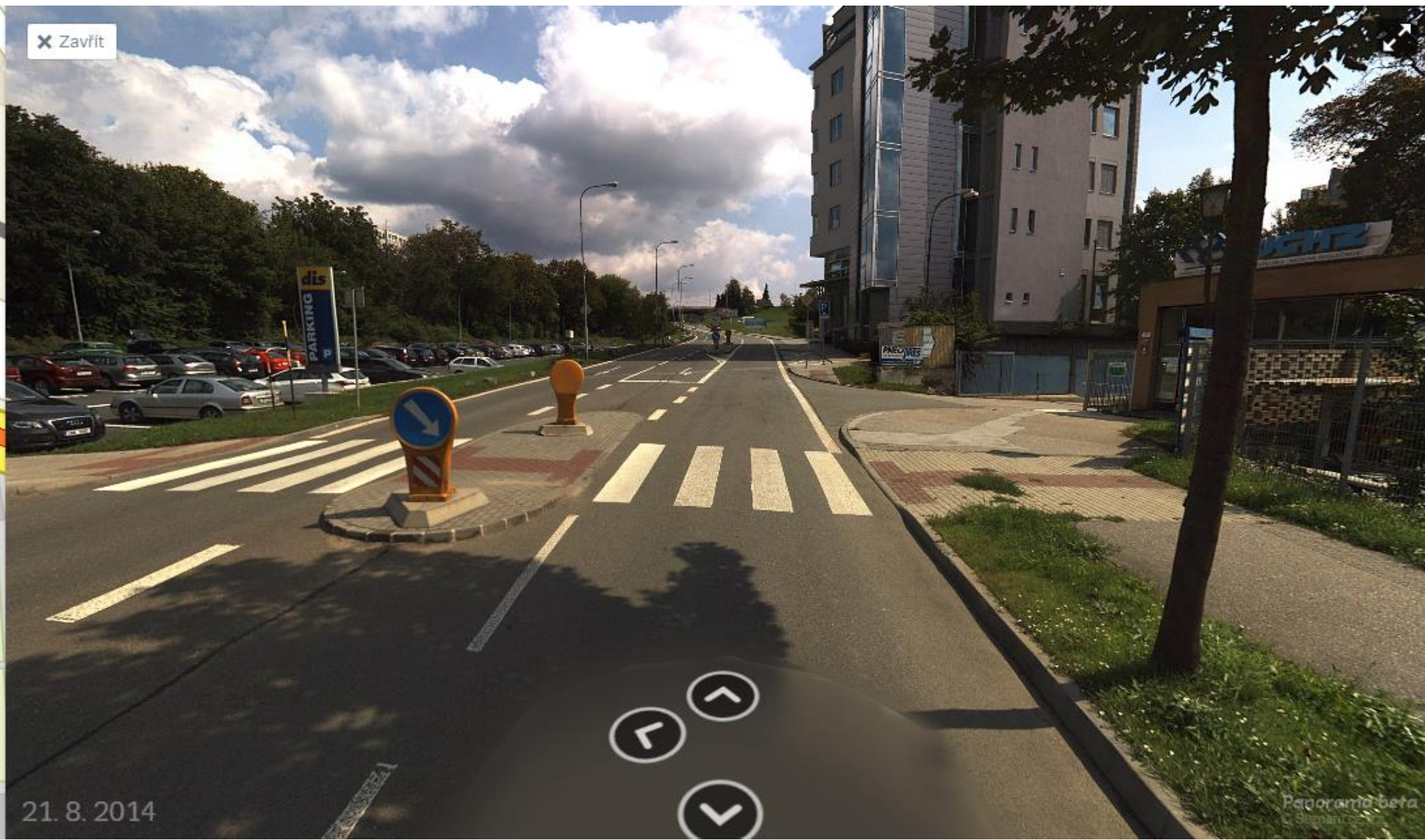
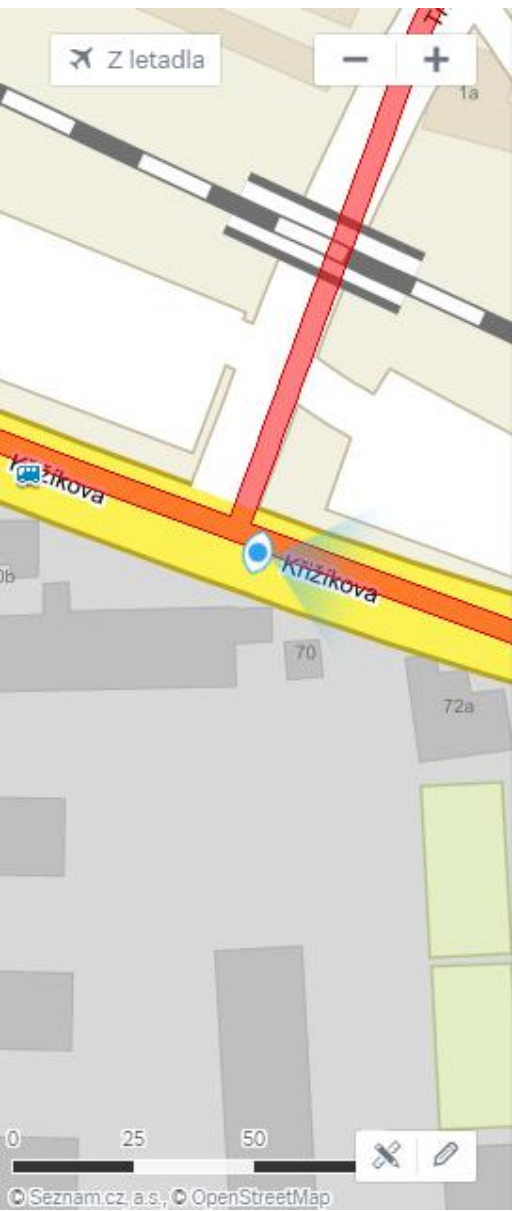
Genetické vyšetření, 2006

Diagnosa – Vysoký vzrůst, suspektní Marfanův syndrom

Je vysokého vzrůstu, 205 cm, 92 kg, asthenie, arachnodaktilie, hyperexkursibilita kloubní.

DNA izolována a uložena v DNA bance, mol. genetické vyšetření Marfanova syndromu se tč. v ČR ještě neprovádí

Ulice Křižíkova v Brně, 18. února 2011



18. února 2011



19. února 2011



Výška: 205 cm **Hmotnost:** 105 kg **Krevní tlak(u příjmu):** 130/50 mm Hg. **Srdeční pulz(u příjmu):** 70/min

ANAMNÉZA: Od 18.2. hospitalizace na inter.odd. NMB v Brně pro bolesti na hrudi a dušnost, provedeno CTA vyšetření a s dg disekce aorty transfer na CKTCH Brno dne 19.2.2011

Průběh: Pacient přijat na odd 13, připravován k akutní operaci. Transfer na operační sál, kde náhle šokový stav se zhroucením cirkulace, cyanosou hlavy, akutně intubace, KPCR, přes všechna léčebná opatření dochází k exitu letalis v 16,20 hodin.

DIAGNÓZA: I710 Rupturující dissekující aneurysma aorty ascendentní, oblouku s propagací do a.carotis dx., dále hrudní a břišní aorty s propagací až do a.fem.com.sin.

I312 Tamponáda srdeční - haemoperikard - při ruptuře disekce aorty, exitus letalis 19.2.2011 v 16,20 hodin

Září 2011

Molekulárně genetické vyšetření Marafnova syndromu- anlýza genu *FBN1*

Závěr:

U otce - p. Svozila Pavla byla nalezena změna sekvence v genu *FBN1*: **p.Gly518X(c1552G>T)**, kde **substituce nukleotidu způsobuje vznik stop kodonu v exonu 12. Výsledek molekulární analýzy genu *FBN1* potvrzuje diagnózu Marfanova syndromu.**



U sl. Svozilové Ivy **nebyla** nalezena mutace **p.Gly518X(c1552G>T)** zodpovědná za Marfanův syndrom u otce , ale vzhledem k tomu , že i matka má vysoký vzrůst (v naší ambulanci nebyla vyšetřena , nemůžeme posoudit zda by se mohlo jednat o fenotypové projevy Marfanova syndrom) je vhodné ještě doplnit DNA analýzu u matky a případně vyšetření jiných genů zodpovědných za toto onemocnění.

U dcery probanda - Ivy Svozilové, 1989 bylo provedeno **opakovaně** vyšetření mutace, která byla detekována u otce a tato mutace nebyla prokázána. Následně byla provedena také **analýza genu TGFBR2** - nebyla prokázána mutace - viz předchozí zprávy.

Z důvodu negativního nálezu mutace v genu FBN1 lze nabídnout molekulárně genetickou analýzu dalších genů. Některé z klinických příznaků, které se vyskytují u Marfanova syndromu mohou souviset také s **mutacemi v dalších genech** (např. TGFBR1, COL3A1, COL1A2, SMAD3, SKI, TGFbeta2, TGFbeta3, SLC2A10, ENL) .

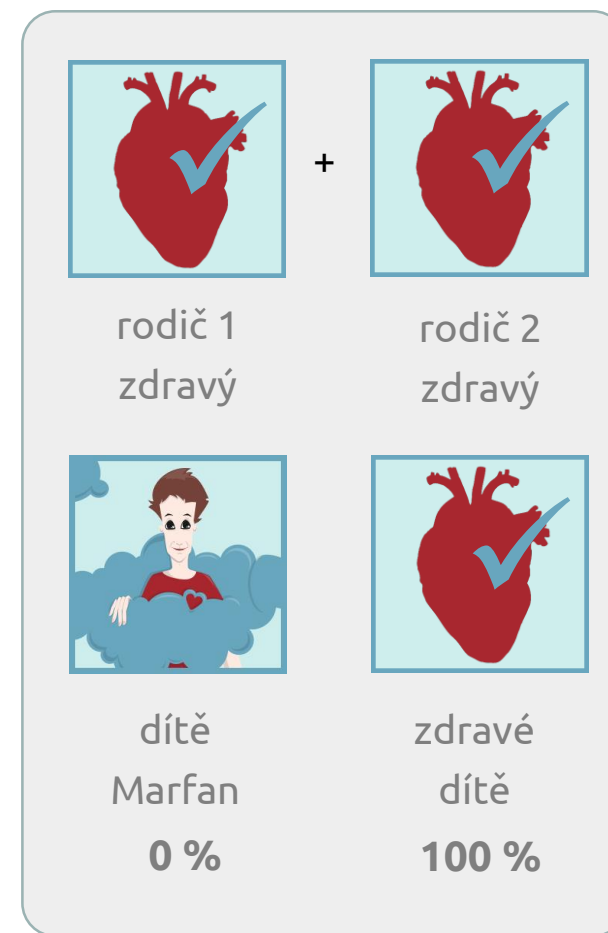
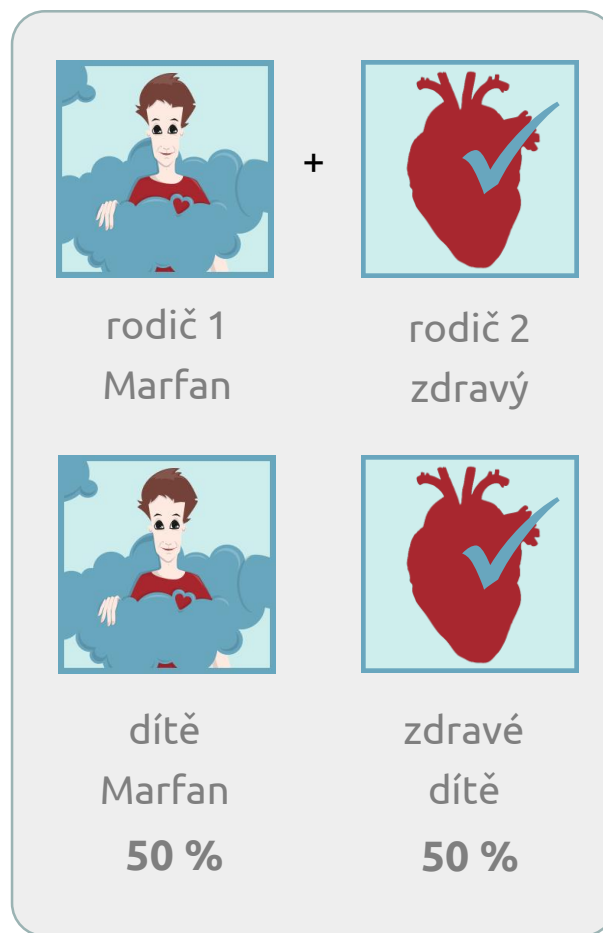
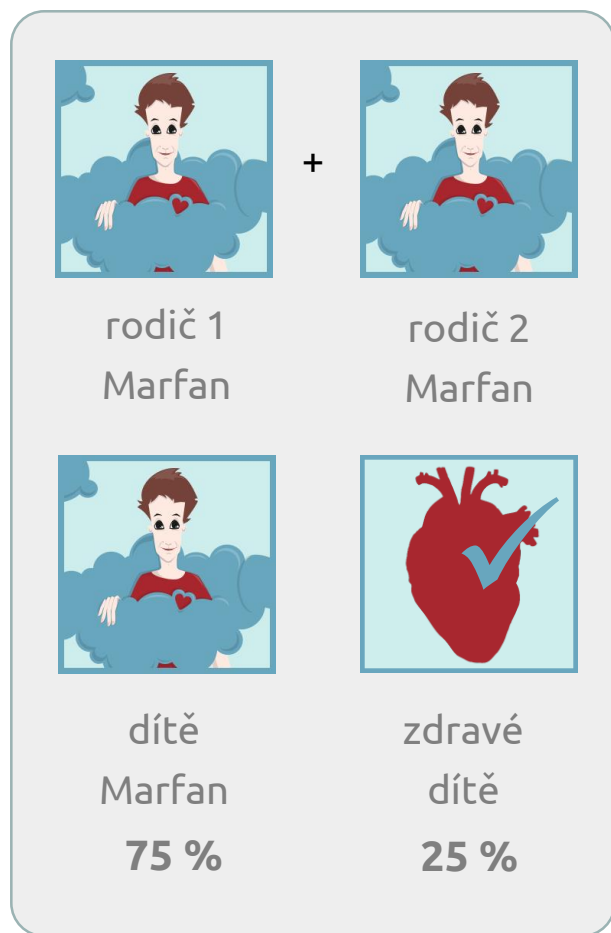
OA: pro některé znaky Marfanova syndromu odeslána k vyšetření přes negativní nález bez mutace MS (pro FBN1 který byl u otce), oční vyš. bez nálezu, jen brýle na dálku 1.1/4, na plicním restriční ventil. porucha, pectus excavatum, + klinické znaky (postava, dlouhé prsty, gotické patro, strie, ploché nohy, příznak zápěstí a palce) - **ghentská klasifikace 7 bodů**, oční postižení nebylo.



Co je to Marfanův syndrom (MFS)?

- **genetické** onemocnění pojivové tkáně (cévy, oči, obaly míchy,...)
 - snížená elasticita
 - tkáně se roztahují
- popsán poprvé v roce 1896 u 5leté dívky (lékař Antoine Marfan)
- mutace v genu pro **fibrilin-1 (*FBN1*)** – popsáno 1991
 - **Nejrůznější možné mutace (dnes: 3000<) – obtížná identifikace**
 - **Studie: 1013 lidí, 803 jedinečných škodlivých mutací**
 - Fibrilin-1 se běžně podílí na tvorbě tzv. mikrofibril, ty pak tvoří kolagenní vlákna
- neléčitelný

Teoretická pravděpodobnost výskytu Marfanova syndromu v rodině



Riziko je vyšší, pokud je u více předků diagnostikován Marfanův syndrom.

Může dojít pouze ke spontánní mutaci v genu pro fibrillin-1.

Marfanův syndrom

- Dědičné onemocnění (nezáleží na pohlaví, 50% pravděpodobnost, že se přenese na potomka)
- Kontroly (kardiologie, oční, ortopedie, endokrinologie), vyhýbat se velké zátěži, nejlépe až na doraz

Gentská kritéria z roku 2010 (Loeys et al., 2010):

- První případ Marfanova syndromu v rodině
 - Rozšířená aorta + ectopia lentis (vysunutí oční čočky)
 - Rozšířená aorta + systémové skóre nad 7 bodů
 - Rozšířená aorta + mutace v genu *FBN1* (pro fibrilin-1)
 - Ectopia lentis + mutace *FBN1* postihující aortu
- Marfanův syndrom už se v rodině vyskytl
 - Rozšířená aorta
 - Ectopia lentis
 - Mutace v genu *FBN1*

Tabulka systémových znaků s přiřazenou bodovou hodnotou

Systémový znak	Body
Příznak palce a zápěstí (příp. pouze jeden)	3 (1)
Ptačí hrudník (nálevkovitý, asymetrický)	2 (1)
Deformity zadní části chodidla	2
Pneumotorax	2
Durální ektázie	2
Protruze acetabula	1
Rozpětí rukou/výška (>1,05), horní/dolní část těla (<0,85)	1
Skolióza/kyfóza	1
Snížená extenze v lokti	1
3 z 5 znaků na lebce	1
Kožní strie	1
Krátkozrakost >3 dioptrie	1
Prolaps mitrální chlopně	1

Kontakty, odkazy

„Marfanův syndrom“
„Náš Marfánek“
„Asociácia Marfanovho syndrómu“
www.marfanek.cz
www.marfan.org (anglicky)
Máte-li ohledně Marfanova syndromu dobré zkušenosti s nějakým lékařem a rádi byste ho doporučili ostatním na webu Marfánek.cz, napište nám prosím na info@marfanek.cz nebo svozilova.hana@gmail.com

Marfanův syndrom

- Dědičné onemocnění (nezáleží na pohlaví, 50% pravděpodobnost, že se přenese na potomka)
- Kontroly (kardiologie, oční, ortopedie, endokrinologie), vyhýbat se velké zátěži, nejlépe až na doraz

Gentská kritéria z roku 2010 (Loeys et al., 2010):

- První případ Marfanova syndromu v rodině
 - Rozšířená aorta + ectopia lentis (vysunutí oční čočky)
 - Rozšířená aorta + systémové skóre nad 7 bodů
 - Rozšířená aorta + mutace v genu *FBN1* (pro fibrilin-1)
 - Ectopia lentis + mutace *FBN1* postihující aortu
- Marfanův syndrom už se v rodině vyskytl
 - Rozšířená aorta
 - Ectopia lentis
 - Mutace v genu *FBN1*



Tabulka systémových znaků s přiřazenou bodovou hodnotou

Systémový znak	Body
Příznak palce a zápěstí (příp. pouze jeden)	3 (1)
Ptačí hrudník (nálevkovitý, asymetrický)	2 (1)
Deformity zadní části chodidla	2
Pneumotorax	2
Durální ektázie	2
Protruze acetabula	1
Rozpětí rukou/výška (>1,05), horní/dolní část těla (<0,85)	1
Skolióza/kyfóza	1
Snížená extenze v lokti	1
3 z 5 znaků na lebce	1
Kožní strie	1
Krátkozrakost >3 dioptrie	1
Prolaps mitrální chlopně	1

Kontakty, odkazy

„Marfanův syndrom“
„Náš Marfánek“
„Asociácia Marfanovho syndrómu“

www.marfanek.cz
www.marfan.org (anglicky)

Máte-li ohledně Marfanova syndromu dobré zkušenosti s nějakým lékařem a rádi byste ho doporučili ostatním na webu Marfánek.cz, napište nám prosím na info@marfanek.cz nebo svozilova.hana@gmail.com



www.marfan.sk

Marfanův syndrom

- Dědičné onemocnění (nezáleží na pohlaví, 50% pravděpodobnost, že se přenese na potomka)
- Kontroly (kardiologie, oční, ortopedie, endokrinologie), vyhýbat se velké zátěži, nejlépe až na doraz

Gentská kritéria z roku 2010 (Loeys et al., 2010):

- První případ Marfanova syndromu v rodině
 - Rozšířená aorta + ectopia lentis (vysunutí oční čočky)
 - Rozšířená aorta + systémové skóre nad 7 bodů
 - Rozšířená aorta + mutace v genu *FBN1* (pro fibrilin-1)
 - Ectopia lentis + mutace *FBN1* postihující aortu
- Marfanův syndrom už se v rodině vyskytl
 - Rozšířená aorta
 - Ectopia lentis
 - Mutace v genu *FBN1*



Tabulka systémových znaků s přiřazenou bodovou hodnotou

Systémový znak	Body
Příznak palce a zápěstí (příp. pouze jeden)	3 (1)
Ptačí hrudník (nálevkovitý, asymetrický)	2 (1)
Deformity zadní části chodidla	2
Pneumotorax	2
Durální ektázie	2
Protruze acetabula	1
Rozpětí rukou/výška (>1,05), horní/dolní část těla (<0,85)	1
Skolióza/kyfóza	1
Snížená extenze v lokti	1
3 z 5 znaků na lebce	1
Kožní strie	1
Krátkozrakost >3 dioptrie	1
Prolaps mitrální chlopně	1



www.marfan.sk

Máte-li ohledně Marfanova syndromu dobré zkušenosti s nějakým lékařem a rádi byste ho doporučili ostatním na webu Marfánek.cz, napište nám prosím na info@marfanek.cz nebo svozilova.hana@gmail.com

Jak poznám, že jsem Marfan?

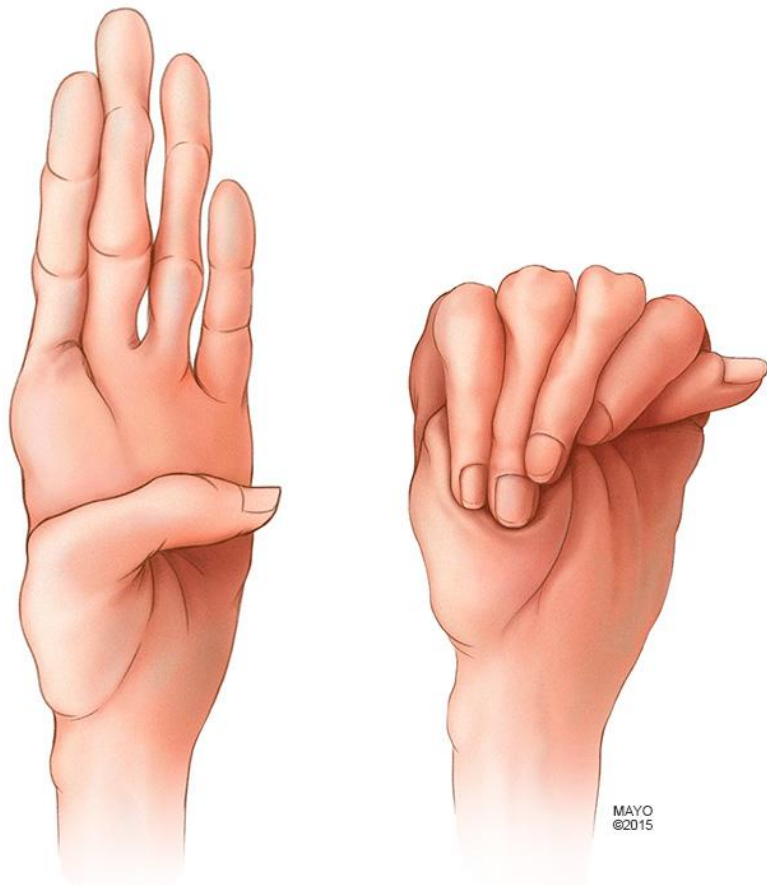
- **tzv. upravená gentská kritéria**

- pokud se onemocnění dosud v rodině neobjevilo
 - **rozšířená aorta + ectopia lentis** (oboustranné vysunutí oční čočky)
 - nebo rozšířená aorta + **mutace v genu *FBN1*** (*FBN2*, *TGFBR1*, *TGFBR2*)
 - nebo rozšířená aorta + **skóre systémových znaků minimálně 7 bodů**
 - nebo ectopia lentis + mutace v genu *FBN1* postihující aortu
- pokud se onemocnění už objevilo u někoho v rodině
 - ectopia lentis
 - nebo skóre systémových znaků minimálně 7 bodů
 - rozšířená aorta

Jak poznám, že jsem Marfan?

- **Systémové znaky** (maximálně 20 bodů, **potřeba minimálně 7**):
 - Příznak palce a zápěstí (3 body), jen jeden znak (1 bod)
 - Hrudník – ptačí (2 body) nebo nálevkovitý či asymetrický (1 bod)
 - Deformity chodidla (2 body)
 - Pneumotorax (2 body)
 - Durální ektázie – rozšíření duralového vaku kolem míchy (2 body)
 - Protruze acetabula (2 body)
 - Poměr rozpětí rukou/výška (nad 1.05) (1 bod)
 - Skolióza/kyfóza (1 bod)
 - Snížená extenze v lokti (1 bod)
 - 3 z 5 znaků v obličeji (1 bod)
 - Kožní strie (1 bod)
 - Krátkozrakost nad 3 dioptrie – myopie (1 bod)
 - Prolaps mitrální chlopně (1 bod)

Jak poznám, že jsem Marfan?



**Steinbergův znak
(znak palce)**



**Walker-Murdochův znak
(znak zápěstí)**

**nálevkovitý
hrudník**



**ptačí
hrudník**



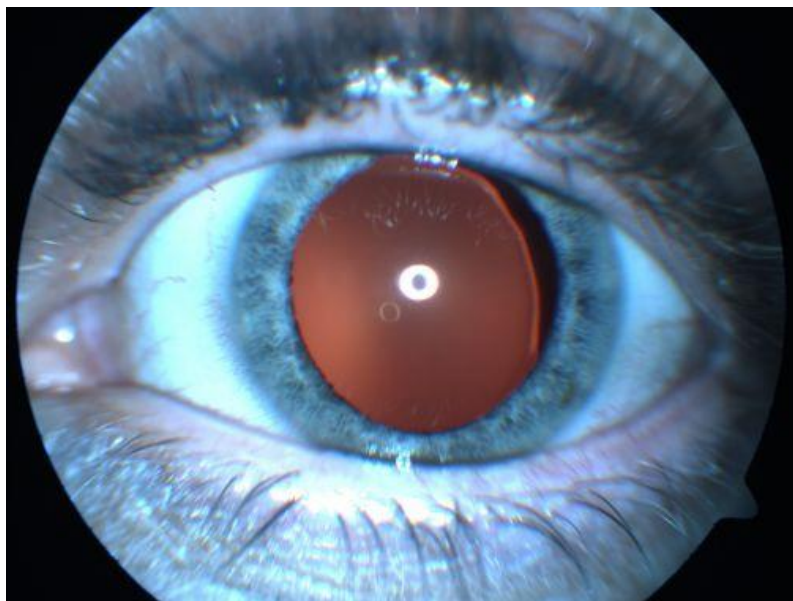
**gotické patro
+
nahuštěné zuby**



**rozpětí rukou
mnohem větší
než výška člověka**



**rozšiřující se až
praskající aorta**



Ectopia lentis
(vadný závěsný aparát čočky)



Spontánní pneumotorax



Hypermobilita kloubů



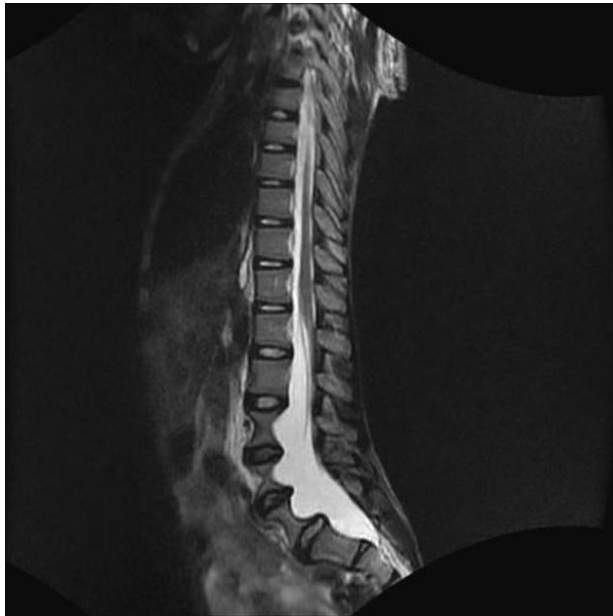
Krátkozrakost



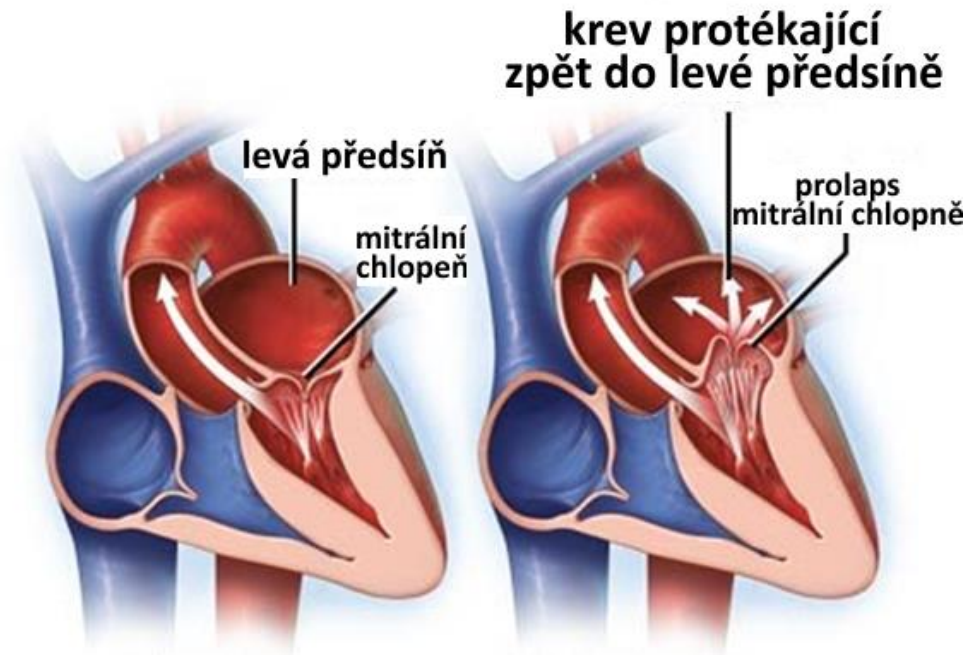
Skolióza/kyfóza



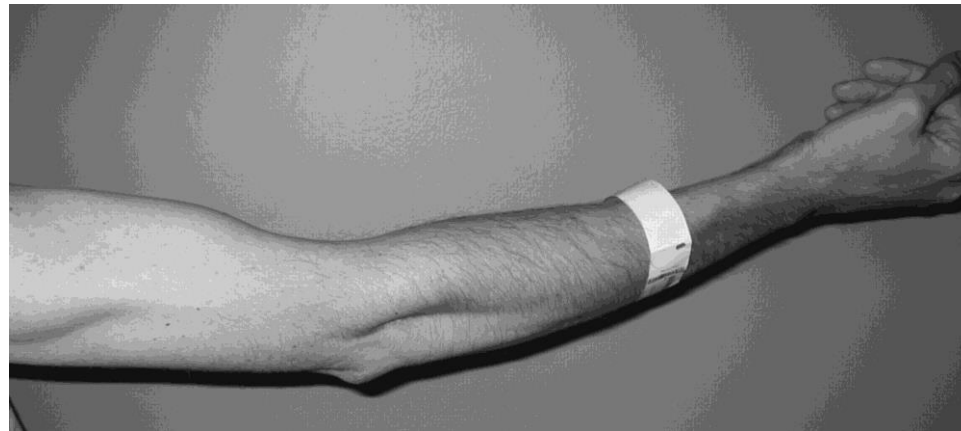
Strie



Durální ektázie



Prolaps mitrální chlopně



Snížená extenze v lokti

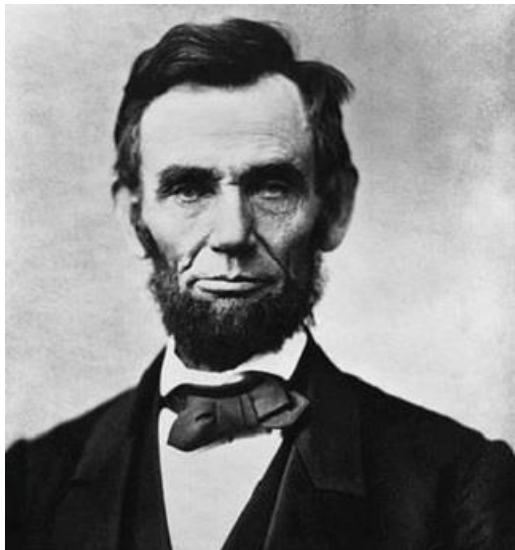


Protruze acetabula



Protáhlý obličej





Abraham Lincoln



Niccolo Paganini



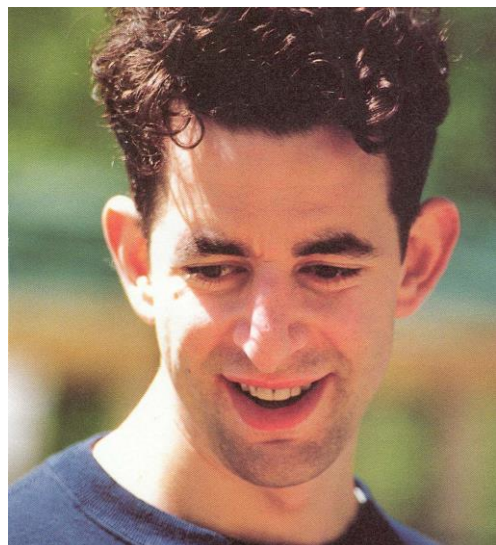
Vincent Schiavelli



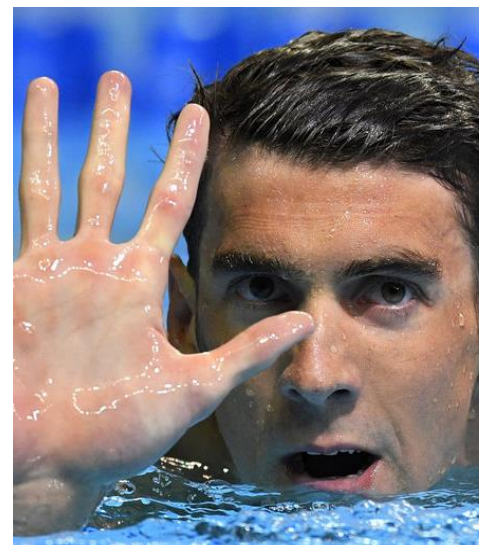
Bradford Cox



Lizzie Velásquez



Jonathan Larson

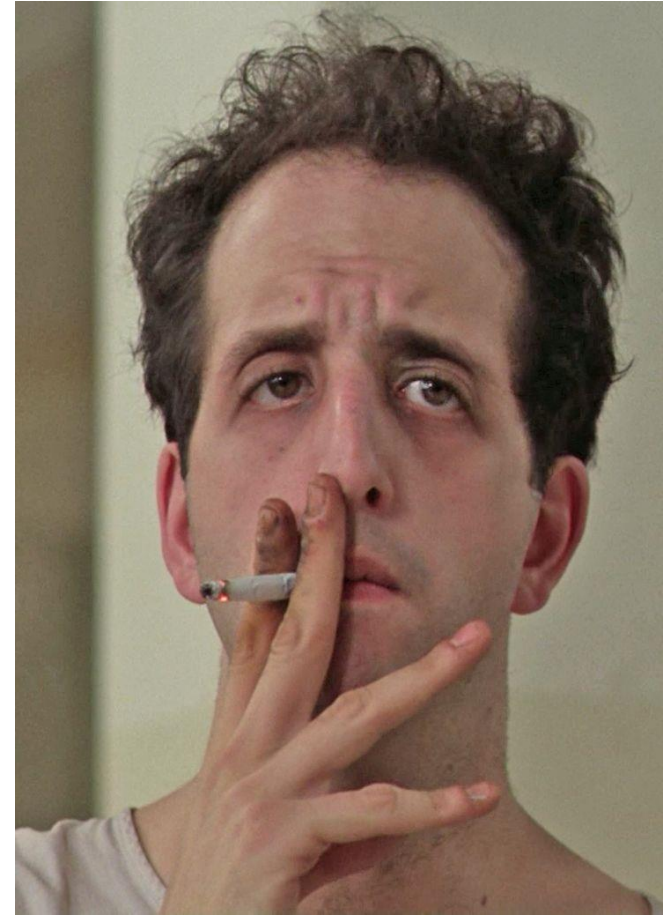


Michael Phelps?



bin Ládín?

Vincent Schiavelli



Jonathan Larson



Nemůžu mít něco jiného než MFS?

- Loey-Dietzův syndrom
- Ehlers-Danlosův syndrom – vaskulární forma
- Familiální aneurysma a disekce aorty
- Syndrom ektopie oční čočky
- Bealsův syndrom
- Fenotyp MASS (**M**itrální chlopeč, **A**orta, kůže = **S**kin, **S**kelet)
- Sticklerův syndrom
- Shprintzen-Goldbergův syndrom

Já jsem asi doopravdy Marfan. Co teď?

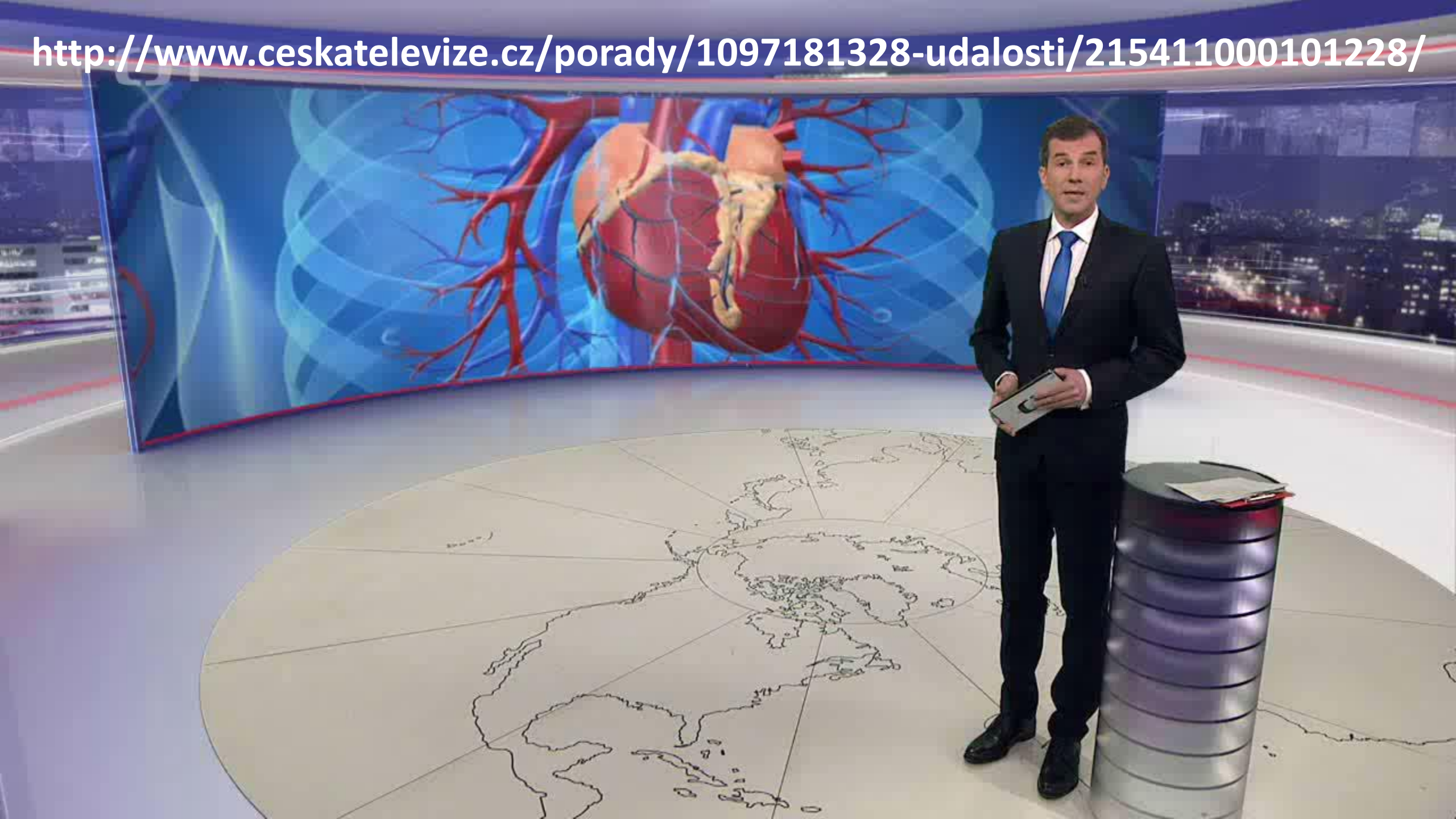
- Genetická konzultace (klinický genetik)
- Kontroly
 - Kardiologie (kořen aorty do 50 mm, těhotné ženy do 40 mm)
 - Oční
 - Ortopedie
 - Endokrinologie
- Vyhýbat se těžké srdeční zátěži
- Databáze doporučených lékařů na www.marfanek.cz

A co když se mi pomalu rozšiřuje aorta?

- betablokátory, Losartan (snížení krevního tlaku a náporu na stěnu cév)
- preventivní operace při **rozšiřující se aortě**
- operace: nejrůznější metody:
 - Bentallova, Davidova, CAVIAAR
 - **PEARS** = Exstent **ExoVasc** (IKEM, od 12/2015 operováno již 5 pacientů)
 - Vyvinul ho člověk s MFS (Tal Golesworthy)
 - Poslední 3 operace už byly hrazeny pojišťovnou



<http://www.ceskatelevize.cz/porady/1097181328-udalosti/215411000101228/>



Mám MFS a plánuji dítě

- Přirozené oplodnění vs. **preimplantační genetická diagnostika** (s ní spojená *in vitro* fertilizace)
 - IVF cyklus, **výběr embryí bez Marfanova syndromu** a bez aneuploidií
 - Cena: dle zdravotní pojišťovny/samoplátci
 - 111, 201, 205, 207 – jen doplatky spojené s IVF: okolo 20 až 30 000 Kč
 - 211 (Ministerstvo vnitra), 213 (Revírní bratrská pokladna) – hradí pouze IVF cyklus: 89 000 Kč + doplatky spojené s IVF (20 až 30 000 Kč)
 - Samoplátci: okolo 150 000 Kč (platí i celý IVF cyklus)



Jsem těhotná žena s MFS

- Těhotenství je rizikové
- Nutné velmi **časté kontroly u kardiologa** (každý měsíc)
 - Aorta pod **40 mm** – střední riziko
 - Aorta 40 až 45 mm – vysoké riziko
 - Aorta nad 45 mm – nutná operace ještě před otěhotněním
- Nejčastěji komplikace v posledním trimestru (50 %), případně ještě v šestinedělí (30 %)
- V průběhu těhotenství nutná **kontrola tlaku krve**
- **Porod**
 - **Přirozený**
 - Při aortě nad 40 mm **zvažovat císařský řez**
 - Při aortě nad 45 mm **jednoznačně císařský řez**
- **Neonatální forma MFS** do 1. roku života dítěte



BODY ID



Cena: 699 Kč

Aplikace Záchranka v mobilu



**Zaregistrovat se a uvést
zdravotní problémy**

Kolik je na světě Marfanů?

- **1 Marfan** na **5000 lidí**
- **Vzácné onemocnění** (onemocnění, jehož četnost v populaci je méně než 1:2000)



RARE DISEASE
FOUNDATION



česká
asociace
pro vzácná
onemocnění

Sami vzácní, spolu silní

Marfánci sobě



- „Marfanův syndrom“
- „Náš Marfánek“
- „Asociácia Marfanovho syndrómu“



5 September at 17:58

Dobrý den,marfánci 😊

UŽ nějakou dobu se chci zeptat jestli některá z maminek rodila přirozenou cestou ? Mockrát děkuji 😊



27 August at 14:30 · Havirov

Kde prosím nakupujete boty? Dcera ve svých 11 letech má stejně velkou nohu jako já (velikost 42). Je to čím dál větší problém a v panském oddělení nakupovat nechce být jen tenisky. Nehledě na to, že ji to psychicky nepřidává. Taky mám dotaz k tomu, zda jste u svých dětí neřešili zastavení růstu. Děkuji



6 February

Ahoj, děkuji za přijetí do skupiny. Jsem Jirka, v březnu mě bude 21let a MS mě byl diagnostikován v pěti letech skrze očního lékaře.

Hned bych se rád optal, zda máte někdo zkušenosti s nějakým dobrým lékařem přes srdíčko, co má o MS přehled, nejlépe ústecký kraj. 😊



- Každoroční setkání
 - Rehabilitační cvičení
 - Přednášky lékařů
 - Zábavný program pro děti i dospělé



Co si odnést?

- Neléčitelné onemocnění, ALE **pravidelnými kontrolami jde mnohé zachránit!**
- Je to vzácné onemocnění, ale pořád ho může mít i **někdo v mém okolí.**
- Na světě jsou i další **Marfánci** – Facebook, sdružení...
- Existuje **spousta lékařů**, kteří o MFS ví a můžete se na ně obrátit (marfanek.cz). Pokud víte o dalších, **kontaktujte nás.**

Poděkování



Tomáš Kocur



Knihovna
Jiřího Mahena
v Brně

Jitka Bařinková



Pavlína Kocourková



