

## Niedomykalność mitralna z tętniakiem aorty wstępującej i łuku u pacjentki z zespołem Marfana dwukrotnie leczonej kardiochirurgicznie – opis przypadku



Mitral insufficiency and aortic arch aneurysm in a woman with Marfan syndrome treated twice in the cardiac surgery unit

Agata Bilewska<sup>1</sup>, Mariusz Kuśmierczyk<sup>1</sup>, Ilona Michałowska<sup>2</sup>, Piotr Hoffman<sup>3</sup>, Jacek M. Różański<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Klinika Kardiochirurgii i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Radiologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2009; 6 (3): 289–292

### Streszczenie

Zespół Marfana jest schorzeniem tkanki łącznej dziedziczającym się w sposób autosomalny dominujący. Mutacja w obrębie genu dla fibryliny jest odpowiedzialna za uszkodzenie sieci włókien elastynowych. Objawy zespołu obejmują układ kostny, narząd wzroku i układ krążenia.

Przedstawiamy przypadek 26-letniej pacjentki z zespołem Marfana zakwalifikowanej do wymiany zastawki mitralnej oraz resekcji aorty wstępującej i fragmentu łuku z powodu olbrzymiego tętniaka. Pacjentka była w przeszłości dwukrotnie operowana kardiochirurgicznie. W 12. roku życia przeszła operację sposobem Bentalla-de Bono z wytworzeniem przetoki sposobem Cabrola. Po 7 latach zaistniała konieczność reoperacji z powodu przetoki pomiędzy pniem płucnym a grafem oraz oderwania prawej tętnicy wieńcowej. Aktualnie z powodu nasilenia objawów niewydolności serca zakwalifikowano ją do wymiany zastawki mitralnej i resekcji tętniakowato poszerzonej aorty powyżej linii poprzedniego zespolenia. Krążenie pozaustrojowe prowadzono przez pień ramienno-głowy. Wymieniono zastawkę mitralną i wszyto protezę naczyniową tuż przed odejściem lewej tętnicy szyjnej. Okres pooperacyjny był powikłany zakażeniem rany wymagającym zastosowania terapii podciśnieniowej.

**Słowa kluczowe:** zespół Marfana, tętniak aorty.

### Abstract

Marfan syndrome is an autosomal dominant disorder of the connective tissue. Mutation in the fibrillin gene locus is believed to be responsible for impaired structural integrity of the elastin network. Symptoms of Marfan syndrome involve the skeletal, ocular and cardiovascular systems.

We report a case of a 26-year-old woman with Marfan syndrome referred for surgical treatment because of mitral insufficiency and aortic aneurysm. The patient was operated on twice. As a 12-year-old girl she underwent aortic root replacement with composite graft (Bentall-de Bono procedure). After 7 years she was reoperated on. The third operation involved mitral valve replacement and resection of the ascending aorta and the arch due to a large aneurysm located distally to the previous anastomosis. The cardiopulmonary bypass was initiated through the innominate artery. A few weeks after the operation the patient required vacuum-assisted therapy due to sternal wound infection.

**Key words:** Marfan syndrome, aortic aneurysm.

### Wstęp

Zespół Marfana jest ogólnoustrojowym zaburzeniem tkanki łącznej uwarunkowanym genetycznie. Występuje z częstością 1,5–10 na 100 000 osób. Objawy tego schorzenia występują przede wszystkim w układzie kostno-stawowym, układzie krążenia oraz narządzie wzroku. Czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie tego zespołu

na poziomie molekularnym jest mutacja w genie FBN1 na chromosomie 15, który koduje fibrylinę 1, będącą składnikiem mikrofibrilli uczestniczących w budowie włókien elastynowych. Jak do tej pory opisano około 30 różnych mutacji tego genu [1]. Za mniej niż 10% przypadków zespołu Marfana odpowiedzialna jest mutacja w genie kodującym receptor 2. dla transformującego czynnika wzrostu (TGF-beta) [2].

**Adres do korespondencji:** lek. Agata Bilewska, II Klinika Kardiochirurgii i Transplantologii, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. + 48 22 343 46 10, e-mail: agatabilewska@yahoo.com

Dominująca część pacjentów dziedziczy zmutowany gen od jednego lub obojga rodziców (dziedziczenie w sposób dominujący). Szacuje się, że w ok. 20% przypadków choroba ta jest wynikiem spontanicznej, nowej mutacji. W takiej sytuacji jednym z naczelnych czynników ryzyka jest zaawansowany wiek ojca.

Zespół Marfana charakteryzuje się nieprawidłową budową włókien sprężystych, co powoduje przyspieszony proces degeneracji błony środkowej, osłabienie ściany aorty i formowanie się tętniaków. Ryzyko pęknięcia i rozwarstwienia jest również istotnie podwyższone w stosunku do pozostałej populacji. Według literatury, 60% do nawet 80% zgonów osób z zespołem Marfana spowodowanych jest patologią aorty [3, 4]. Pęknięcie aorty zdarza się w młodszym wieku i przy mniejszych wymiarach naczynia niż w przypadku pacjentów obciążonych występowaniem tętniaka, ale niemających schorzenia genetycznego. Nieleczeni chirurgicznie pacjenci umierają średnio w 32. roku życia [4]. Od 75 do 85% pacjentów z tym zespołem wykazuje powiększenie opuszki aorty łącznie z poszerzeniem aorty wstępującej, niedomykalnością zastawki aortalnej i mitralnej.

### Opis przypadku

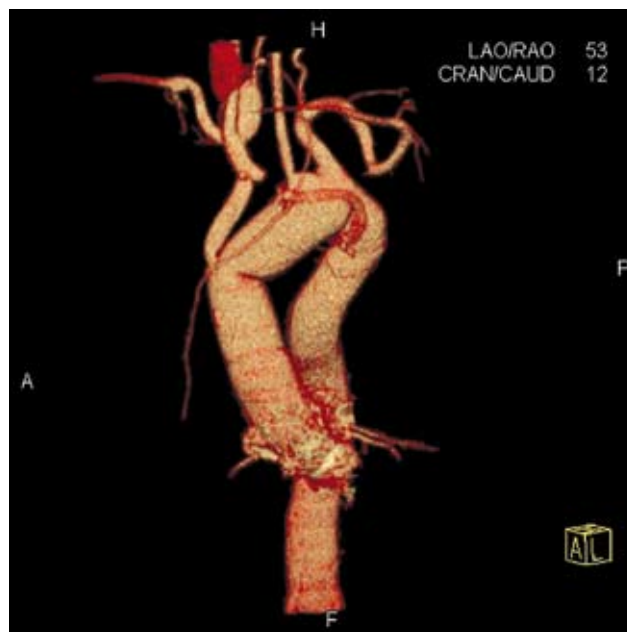
25-letnia pacjentka z zespołem Marfana i dużą niedomykalnością zastawki mitralnej, została przyjęta do kliniki w celu leczenia operacyjnego z powodu nasilenia objawów niewydolności serca od pięciu miesięcy. Wywiad rodzinny w kierunku zespołu Marfana i chorób układu krążenia był negatywny. W przeszłości pacjentka była dwukrotnie poddawana leczeniu kardiologicznemu. W 12. roku życia z powodu tętniaka aorty wstępującej (15 × 10 cm) z niedomykalnością zastawki aortalnej (IA +) przeszła operację sposobem Bentalla-de Bono (zastosowano protezę aorty wstępującej z zastawką typu Carbomedics 25 mm). Jednocześnie wykonano przetokę sposobem Cabrola. Po 7 latach wytworzyła się przetoka pomiędzy konduitem a pniem płucnym o długości 14 mm z ciągłym przepływem deformującym zastawkę pnia płucnego i powodującym jej niedomykalność. Doszło również do powstania tętniaka powyżej dystalnego zespolenia protezy oraz naderwania ujścia prawej tętnicy wieńcowej. Maksymalny gradient przepływu przez sztuczną zastawkę wynosił 62 mm Hg.

W 2002 roku pacjentkę poddano reoperacji. Wszczepiono protezę naczyniową typu Vascutec 28 mm „koniec do końca” do uprzednio wszczepionej protezy, doszyto urwaną prawą tętnicę wieńcową oraz zamknięto przetokę pnia płucnego łąką z własnego osierdzia. Po zabiegu maksymalny gradient przez sztuczną zastawkę obniżył się do 20 mm Hg. Niedomykalność zastawki pnia płucnego ustąpiła. W 2005 roku pacjentka przeszła zator tętnicy środkowej siatkówki i podwichnięcie soczewki lewego oka. Po przebytym urazie głowy doszło do powstania krwaka śródmózgowego lewej okolicy czołowej. W 2006 roku z powodu trzepotania przedsionków wykonano kardiowersję elektryczną, która okazała się nieskuteczna. Od grudnia 2008 roku nasiliły się objawy niewydolności krążenia, pogorszyła się w znaczący sposób tolerancja wysiłku. W wykona-

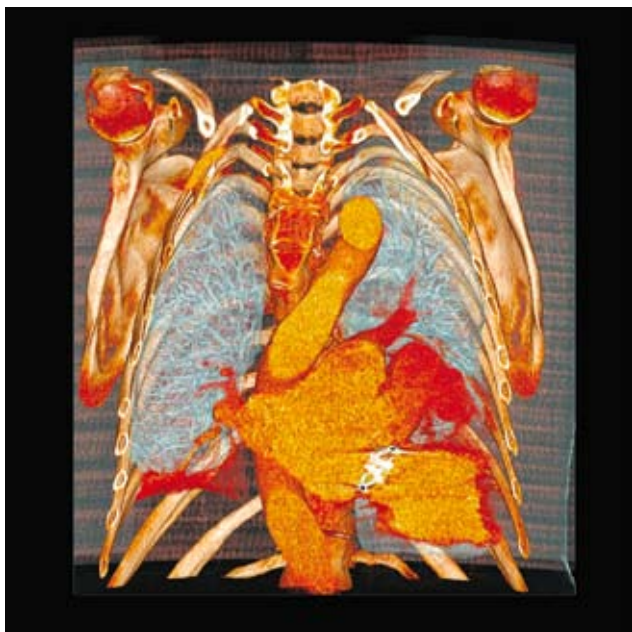
nym przed operacją badaniu echokardiograficznym zwracała uwagę duża niedomykalność zastawki mitralnej (IM +++++), a w EKG typowy obraz trzepotania przedsionków. Przepłykowe badanie echokardiograficzne nie wykazało obecności tętniaka aorty. Obraz 64-rzędowej tomografii komputerowej był niediagnostyczny. W warunkach krążenia pozaustrojowego prowadzonego przez protezę naczyniową doszyta do pnia ramiennie-głowego, w hipotermii (28°C), z zastosowaniem kardioplegii krwistej wszczepiono protezę mechaniczną o średnicy 33 mm w pozycję mitralną oraz resekowano tętniakowato poszerzony fragment aorty wstępującej i łuku aorty (dystalnie od zespolenia aorty z poprzednią protezą naczyniową). Następnie implantowano graft naczyniowy o średnicy 32 mm, który proksymalnie zespolono z istniejącą już protezą. Zespolenie dystalne z aortą wykonano tuż przed odejściem lewej tętnicy szyjnej wspólnej. W ostatnim etapie operacji wykonano zespolenie protezy pnia ramiennie-głowego, przez którą prowadzone było krążenie pozaustrojowe, z graftem naczyniowym. Taki poszerzony, w stosunku do pierwotnych planów, zakres operacji ustalono po otwarciu tętniaka i uwidocznieniu starego rozwarstwienia przebiegającego w kierunku łuku aorty i wymuszającego wymianę dłuższego segmentu aorty. W okresie pooperacyjnym wystąpiły powikłania polegające na nieprawidłowym gojeniu się rany, wymagające zastosowania terapii podciśnieniowej (VAC).

### Dyskusja

W zespole Marfana charakterystyczne jest nie tylko jakościowe, ale również ilościowe upośledzenie struktu-



Ryc. 1. Tomografia komputerowa, rekonstrukcja 3D. Stan po zabiegu. Proteza naczyniowa zespolona proksymalnie z protezą wszczepioną w 2002 roku, a dystalnie z aortą przed odejściem lewej tętnicy szyjnej. Proteza doszyta do pnia ramiennie-głowego, zespolona z łukiem aorty



**Ryc. 2.** Tomografia komputerowa, rekonstrukcja 3D. Stan po wszczępieniu protezy mechanicznej w pozycję mitralną



**Ryc. 3.** Tomografia komputerowa, rekonstrukcja 3D. Widoczna zastawka aortalna z konduitem wszczępiąca w 1995 roku

ry włókien elastynowych. Na poziomie makroskopowym w układzie krążenia zmiany histopatologiczne dotyczą zastawki aortalnej, ściany aorty oraz tkanki mitralnej [6]. Maksymalne nasilenie tych zmian u pacjentów dotkniętych zespołem występuje około 20. roku życia [6] i jest ono porównywalne ze stopniem uszkodzenia ściany naczyń u osób powyżej 60. roku życia, które nie mają takiego rozpoznania. Dzięki szczegółowej wiedzy na temat zespołu Marfana klinicyści nie mają już wątpliwości, że leczenie chirurgiczne pacjentów z tym schorzeniem jest niezbędne, aby wydłużyć im życie i zapobiegać powikłaniom, które są wpisane w obraz tej choroby. Opublikowane w 2007 roku wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz wytyczne amerykańskie z 2006 roku jednogłośnie podkreślają konieczność leczenia kardiologicznego pacjentów z tętniakiem aorty wstępującym w przebiegu zespołu Marfana, gdy tylko jego średnica osiągnie 45 mm [7, 8].

Złotym standardem w leczeniu chirurgicznym tej grupy pacjentów jest wymiana aorty wstępującej wraz z zastawką oraz reimplantacja naczyń wieńcowych, czyli operacja metodą Bentalla. Dane opublikowane przez V.L. Gott w „New England Journal of Medicine” w 1999 roku, pochodzące z ośrodka w Baltimore, w którym zoperowano 675 pacjentów z zespołem Marfana, jednoznacznie dowodzą, że ta technika, zwłaszcza w odniesieniu do operacji planowych, obciążona jest bardzo niską śmiertelnością (wskaźnik 30-dniowej śmiertelności wyniósł 1,5%) [9]. Aktualnie jest przedmiotem debaty, czy u pacjentów z zespołem Marfana należy wykonywać operacje oszczędzające zastawkę aortalną, czyli operacje techniką Davida (reimplantacja) lub Yacoub’a (remodeling). Opublikowana przez E.J. Birks w „Circulation” w 1999 roku praca dostarcza argumentów przemawiających na ko-

rzyść technik oszczędzających zastawkę aortalną. Wskaźnik 10-letniego przeżycia (pacjentów leczonych w trybie zarówno pilnym, jak i planowym) wynosi tam 84,3% [10]. Wczesne przeżycie po operacji, wykonanej w trybie planowym, równa się 100%. Niezmiernie satysfakcjonujący dla autorów wydaje się też być odsetek pacjentów wymagających reoperacji po 10 latach, który określono na 17,3% [10]. Równie entuzjastyczne wyniki zabiegów oszczędzających u pacjentów z tętniakami opuszki aorty w przebiegu zespołu Marfana opublikował T.E. David w 2000 i 2003 roku w „European Journal of Cardio-Thoracic Surgery” [11,12]. Autorzy podkreślają doskonałe 5-letnie przeżycie w grupie pacjentów z AVS, brak takich powikłań, jak infekcyjne zapalenie wsierdza czy powikłania zakrzepowo-zatorowe (występujące po wszczępieniu protezy mechanicznej).

Podsumowując, należy zwrócić uwagę na fakt, że obie techniki mają zarówno wady, jak i zalety. Operacja metodą Bentalla, uznawana przez wiele lat za złoty standard, zapewnia trwały efekt i wolność pacjentów od reoperacji dzięki zastąpieniu protezą tkanek o nieprawidłowej strukturze. Obarczone jest to jednak koniecznością stosowania leczenia przeciwkrzepliwego przez całe życie, większym ryzykiem krwawienia oraz możliwością wystąpienia IZW. Techniki oszczędzające zastawkę aortalną eliminują powyżej opisane ryzyko, niemniej jednak wiążą się z koniecznością reoperacji w przyszłości, wynikającą z postępującej z czasem niedomykalności zastawki aortalnej (22,4% niedomykalność w stopniu umiarkowanym [10]).

W II Klinice Kardiologii i Transplantologii IK przeważa pogląd, że pacjenci z zespołem Marfana powinni być operowani techniką Bentalla oraz że wymianie powinien podlegać możliwie największy duży fragment aorty. Tech-

niki oszczędzające zastawkę aortalną wydają się dobrą alternatywą dla osób, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania przewlekłej antykoagulacji oraz dla kobiet w wieku rozrodczym, planujących ciążę.

#### Piśmiennictwo

1. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar – fiber system in the Marfan syndrome. *N Eng J Med* 1990; 323: 152-159.
2. Mastowski L. Wady rozwojowe naczyń krwionośnych. W: Szczeklik A (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2005.
1. Murdoch JL. Life expectancy & causes of death in the Marfan syndrome. *N Eng J Med* 1972; 286: 804.
3. Marsalese DL. Marfan's syndromenatural history and long term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Coll Card* 1989; 14: 422.
4. Hoffman P, Lusawa T, Różański J. Detachment of the right coronary artery resulting in subsequent aneurysm of the ascending aorta and the pulmonary artery fistula 7 years after Bentall procedure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 4-7.
5. Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ. Immunohistochemical abnormalities of fibryllin in cardiovascular tissues in Marfan's Syndrome. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1012-1017.
6. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology 2007. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268.
7. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with the valvular heart disease. *Circulation* 2006; 114: 84-231.
8. Gott VL, Greene PS, Alejo DE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's Syndrome. *N Eng J Med* 1999; 340: 1307-1313.
9. Birks EJ, Webb C, Yacoub MH. Early and long term results of a valve – sparing operation for Marfan Syndrome. *Circulation* 1999; 100 (19 Suppl): I129-35.
10. Tambeur L, David TE. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with the Marfan syndrome. *Eur J Card Thorac Surg* 2000; 17: 415-419.
11. de Oliveira NC, David TE. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with the Marfan syndrome. *Eur J Card Thorac Surg* 2003; 125: 789-796.