

MARFANI SÜNDROOM

ORPHA:558, OMIM: 154700

Ülevaade

Marfani sündroom on pärilik sidekoehaigus. Sidekude leidub kõikjal organismis ning see annab kudedele venivuse ja tugevuse. Marfani sündroom mõjutab mitut elundkonda, kuid kõige rohkem südame- ja veresoonkonda ning silmi. Marfani sündroom võib põhjustada väga tõsiseid tervise komplikatsioone, näiteks aordi aneurüsmi ehk laienemist. Seetõttu on oluline Marfani sündroomi õigeaegne diagnoos ja jälgimine. Marfani sündroom tekib fibrilliini kodeeriva geeni haigusseoselise muutuse tagajärjel.

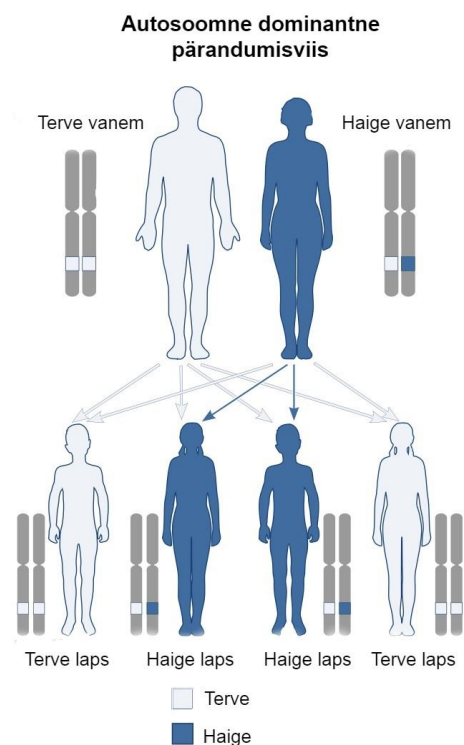
Esinemissagedus

Esinemissagedus on 1/5000 ja esineb võrdselt meestel ja naistel ning etniline päritolu ei mängi rolli. $\frac{3}{4}$ juhtudest pärib laps haiguse ühelt vanemalt, ülejäänud juhud on tekkinud esmase uustekkelise haigusseoselise muutuse tagajärjel.

Tekkemehhanism

Haigus tekib geeni *FBN1* (15q21) haigusseoselise muutuse tagajärjel. *FBN1* geen on vajalik suure valgu fibrilliin-1 tootmiseks. Fibrilliin-1 liigub rakuvahelisse ruumi, kus seostub teiste fibrilliin-1 molekulidega ning need moodustavad niidistikku meenutavaid mikrofibrille. Mikrofibrillid moodustavad elastseid kiude, mis annavad nahale, ligamentidele ja veresoontele venimisvõime. Mikrofibrillid annavad toe närvidele, lihastele ja silmaläätsedele. Mikrofibrillides hoitakse kasvufaktorit TGF- β , mis aitab kontrollida raku kasvu ja jagunemist. Mikrofibrillid aitavad hoida TGF- β inaktiivses vormis. On leitud üle 1300 *FBN1* geeni haigusseoselise muutuse, mis põhjustavad Marfani sündroomi. Marfani sündroomi korral toodetakse vigane fibrilliin-1, mis ei toimi korrektselt. Funktsionaalse fibrilliin-1 vähenemise tõttu pole piisavalt mikrofibrille. Seetõttu TGF- β kasvufaktorid on aktiveeritud ja tekib kudedes ebastabiilsus ja liigkasv, mis viib lõpuks kliiniliste sümptomiteni.

Harva põhjustab haigust *TGFBR2* geeni haigusseoseline muutus, mis kodeerib TGF- β retseptorit. Haigus pärandub autosoom-dominantselt (joonis 1), järglastel on 50% tõenäosus haigus pärida. Kui on tuvastatud haigusseoseline muutus haigust põhjustavas geenis, siis saab teostada sünneelset diagnostikat.



Joonis 1. Autosoomne dominantne pärandumisviis. *Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2023*

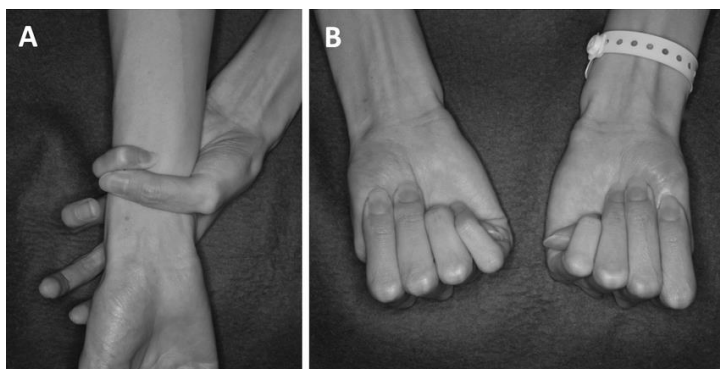
Kliiniline pilt ja avaldumine

Marfani sündroomi kliinilised sümptomid ja nende raskus on varieeruv, mõnel isikul tekivad üksikud kliinilised kaebused seevastu mõnel teisel eluohtlikud komplikatsioonid. Tegemist on aeglaselt progresseeruva haigusega. Marfani sündroom mõjutab mitut organsüsteemi, sealhulgas südame- ja veresoonkonda, luid, nahka, silmi ja kopse. 9 inimesel 10-st diagnoositust esinevad kardiovaskulaarsed kaebused. Tabelis 1 on toodud levinumad sümptomid.

Tabel 1. Marfani sündroomi kliinilised tunnused.

Pikad käed ja jalad	
Skolioos	<i>Selgroo kõverdus küljele.</i>
Rinnaku deformatsioonid	<i>Sagedasem <i>pectus excavatum</i> ehk rinnaku sissetõmme või <i>pectus carinatum</i> ehk ettevõlvuv rinnak.</i>
<i>Ectopia lentis</i>	<i>Silmaläätse dislokatsioon või paigast nihkumine.</i>
Müopia	<i>Lühinägelikkus.</i>
Aordi laienemine ja/või rebend	
Mitraalklapi prolaps	<i>Vasaku vatsakese kontraktsioonil üks või mõlemad klapikud vajuvad tagasi vasakusse kotta. Veri saab liikuda tagasi vasakusse kotta. Võib põhjustada rinnavalu, arütmiaid.</i>
Arahnodaktüülia	<i>Pikad ja peenikesed sõmed. Saab hinnata Steinbergi (joonis 2) ja Walkeri (joonis 2) tunnuse abil.</i>
Kõhn ja pikk kehaehitus	
Hüpotoonia	<i>Madal lihastoonus, lihaspingutus pole piisav.</i>
Liigeste hüpermobiilsus	
Lampjalad	

Klinodaktüülia	<i>Sõrmede kõverdus.</i>
Kontraktuurid	<i>Liigeste jäikus.</i>
Liigeste kulumine	
Iseloomulikud näojooned	<i>Pikk kitsas kolju, allapoole kaldu jäävad silmad, mikroretrognatia (tahapoole jääv väike lõug). Kõrge suulagi ja hammaste tihe paiknemine.</i>
Silmaprobleemid	<i>Ebanormaalset lame kornea. Iirise alaareng. Reetina lahti tulek silmapõhjas. Katarakt, glaukoom.</i>
Pneumotooraks	<i>Õhkrind.</i>
Venitusarmid	<i>Ilma kaalu kaotamata või raseduseta.</i>
Songad	<i>Elundi või selle osa väljasopistumine nahaalustesse kudedesse.</i>



Joonis 2. A – Walkeri tunnus, B – Steinbergi tunnus. Mitate, Eiji & Hayashida, Jun-Nosuke & Toyoshima, Takeshi & Noguchi, Takeshi & Kitahara, Toru & Takahashi, Ichiro & Ikebe, Tetsuro & Nakamura, Seiji. (2017). *Peripheral facial palsy after set-forward orthognathic surgery: A case report and review of literature. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology.* 10.1016/j.ajoms.2017.11.002.

Diagnoosimine ja ravi

Marfani sündroomi diagnoositakse kliinilise läbivaatluse, pereanamneesi, silmade uurimise, ehokardiograafia ja geneetilise testimisega. Geenitestiga saab määrata FBN1 geeni muutusi. Diagnoosimisel hinnatakse aordi laienemist, silmaprobleeme, liigeste hüpermobiilsust, selgroo ja rinnaku deformatsioone, spetsiifilisi näojooni, Steinbergi ja Walkeri tunnust, venitusarme, puusliigese paiknemist ja spinaalnärvikanalite laienemist.

Ravi on sümptomaatiline ja ennetav. Patsient peaks käima regulaarselt kontrollis ning iga aasta ehokardiograafias. Soovitav on vältida kontaktporti, raskuste tõstmist ja südamele raskeid harjutusi. Kardiovaskulaarsete probleemide raviks kasutatakse tihti beetablokaatoreid. Vajadusel tehakse kirurgiline aordi või mitraaklapi korrektsioon. Skolioosi ja rinnakudeformatsioone ravitakse vajadusel kirurgiliselt. Lätse dislokatsiooni parandatakse ka kirurgiliselt.

Prognosis

Prognosis is variable and depends on the severity of the disease. Regular monitoring and adequate treatment can lead to a life expectancy close to the population average. In the last 30 years, the average life expectancy has increased to 30 years.

Used sources:

<https://rarediseases.org>

<https://www.orpha.net>

<https://medlineplus.gov/>

<https://omim.org>

<https://www.cdc.gov/>

<https://marfan.org/>