

Rodzinne tętniaki i rozwarstwienia aorty piersiowej

Familial thoracic aortic aneurysms and dissections (FTAAD)

Blanka Milanowska¹, Ewa Michalak², Hanna Janaszek-Sitkowska³, Maria Franaszczyk⁴, Rafał Płoski⁵, Zofia T. Bilińska¹

¹Ośrodek Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Pracownia Echokardiografii, Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

³Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁴Pracownia Biologii Molekularnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁵Zakład Genetyki Medycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

DEFINICJE

Tętniak aorty (prawdziwy tętniak, w odróżnieniu od rzekomego) definiuje się jako stałe, miejscowe poszerzenie średnicy aorty o co najmniej 50% powyżej jej prawidłowego wymiaru w danym odcinku, obejmujące wszystkie trzy warstwy ściany naczynia: błonę wewnętrzną, środkową i zewnętrzną [1]. Tętniaki mogą powstawać w każdym odcinku aorty. Tętniaki aorty brzusznej (AAA, *abdominal aortic aneurysms*) są najczęstsze, prawie zawsze umiejscowione poniżej odcinka tętnic nerkowych. Około 5-krotnie rzadziej spotyka się tętniaki aorty piersiowej (TAA, *thoracic aortic aneurysms*) [2]. W 60% dotyczą one aorty wstępującej, a w 40% aorty zstępującej poniżej odcinka lewej tętnicy podobojczykowej. Zającie łuku aorty występuje u 10% chorych z tętniakami aorty piersiowej, zwykle obejmują one również aortę wstępującą, zstępującą lub obie, izolowane tętniaki łuku aorty są rzadkie. Tętniaki zajmujące jednocześnie aortę piersiową i brzuszную obserwuje się u co 10. chorego [3].

Dramatycznym powikłaniem tętniaków aorty piersiowej obarczonym wysoką śmiertelnością jest ostre rozwarstwienie aorty (AAD, *acute aortic dissection*), polegające na przerwaniu warstwy środkowej aorty (*disruption of the media layer*) [1, 4], które szerzy się wzdłuż ściany aorty, zarówno proksymalnie, jak i dystalnie. Powstały kanał fałszywy komunikuje się z kanałem prawdziwym aorty poprzez pęknięcie błony wewnętrznej, wrota rozwarstwienia najczęściej (60%) są umiejscowione w aorcie wstępującej. Rozwarstwienie może wystąpić w aorcie nieposzerzonej. Termin „tętniak rozwarstwiający aorty” powinien być używany jedynie w sytuacji,

gdy rozwarstwienie rozwija się w aorcie tętniakowato poszerzonej [1].

Ostre rozwarstwienie aorty jest zaliczane do ostrych zespołów aortalnych (AAS, *acute aortic syndromes*), czyli nagłych stanów klinicznych zagrażających życiu pacjenta, związanych z patologią ściany aorty. Do AAS, wg zaleceń AHA, zalicza się ponadto wrzód drążący i krwiak śródścienny [1].

Aorta piersiowa dzieli się na 4 części: 1. korzeń aorty (*aortic root*), który obejmuje: pierścień zastawki aortalnej, płatki zastawki i zatoki Valsalvy; 2. aortę wstępującą (od *sino-tubular junction* do pnia ramienno-głowego); 3. łuk aorty; 4. aortę zstępującą (poniżej cieśni, dystalnie do lewej tętnicy podobojczykowej). Embriologicznie korzeń aorty wywodzi się z wtórnego pola sercotwórczego, aorta wstępująca i łuk aorty z grzebienia nerwowego, aorta zstępująca z somitów, natomiast aorta brzuszna z mezodermy trzewnej [5].

EPIDEMIOLOGIA

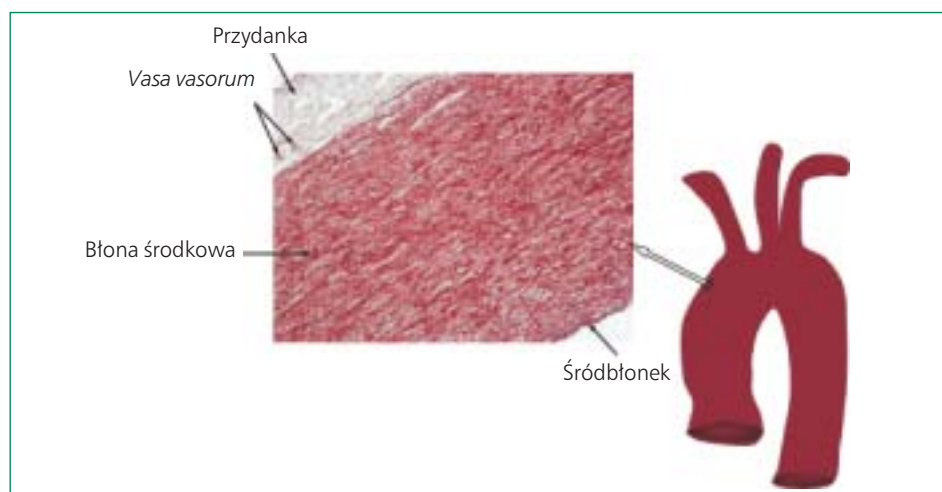
Częstość występowania TAA i AAS jest trudna do oszacowania. Dane amerykańskie (*National Center for Injury Prevention and Control*) mówią, że tętniaki aorty stanowią 19. wśród najczęstszych przyczyn zgonów (12 986 zgonów), a 15. w populacji powyżej 65. rż. (10 241 zgonów) [6]. Dla porównania zarejestrowano 11 295 zgonów wywołanych infekcją HIV [6]. Z dużym prawdopodobieństwem dane te są istotnie zaniżone, bowiem nagłe zgony spowodowane AAS często są zaliczane do zgonów w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych lub innych ostrych chorób kardiologicznych [7]. Eksperti szacują, że rzeczywista liczba zgonów z powodu chorób aorty

Adres do korespondencji:

lek. Blanka Milanowska, Ośrodek Badań Przesiewowych Dziedzicznych Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, e-mail: dziedzicznchorobyserca@ikard.pl, dchs@ikard.pl

Praca wpłynęła: 13.02.2011 r. Zaakceptowana do druku: 16.02.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Prawidłowa aorta wstępująca w przekroju poprzecznym u 50-letniego mężczyzny zmarłego z przyczyn pozasercowych. Barwienie orceiną na włókna sprężyste; $\times 40$ [dzięki uprzejmości dr n. med. Ewy Walczak z Zakładu Anatomii Patologicznej Instytutu Reumatologii w Warszawie]

w Stanach Zjednoczonych osiąga 30 000 do 60 000 rocznie [8]. Częstość występowania rozwarstwienia aorty (AD) w przeliczeniu na liczbę mieszkańców ocenia się na 2–3,5/100 tys./rok [1]. W Polsce odpowiadać to może 800–1400 zachorowaniom rocznie; TAA występują z podobną częstością u obu płci [9]. Są rozpoznawane średnio ok. 65. rż., ale wcześniej, jeśli choroba występuje rodzinnie (50–60 rż.), a w zespole Marfana średnio w 3. dekadzie życia [5, 10].

PATOFIZJOLOGIA

Do rozwoju tętniaka aorty piersiowej i rozwarstwienia (TAAD) przyczyniają się czynniki wpływające na naprężenie ściany aorty (np. nadciśnienie tętnicze, duże wysiłki izometryczne, np. dźwiganie) oraz czynniki związane z nieprawidłową strukturą ściany aorty (genetyczne, zapalne i inne, np. wielotorbielowatość nerek, przewlekła steroidoterapia). Spośród 3 warstw ściany aorty za odporność na działanie sił naprężających odpowiada przede wszystkim błona środkowa, zbudowana z warstw (lamelli) koncentrycznie ułożonych włókien elastycznych, między którymi znajdują się komórki mięśni gładkich i substancja międzykomórkowa zawierająca kolagen oraz proteoglikany (ryc. 1). Zawartość włókien sprężystych determinujących wytrzymałość ściany aorty jest mniejsza w aorcie brzusznej niż piersiowej — aorta piersiowa posiada ok. 50 warstw tych włókien, brzuszna ok. 28 [9]. Wynikiem odmiennej struktury ściany jest większa podatność aorty brzusznej na rozwój miażdżycy i mniejsza odporność na działanie sił naprężających. Patogeneza TAAD jest związana przede wszystkim ze zmianami strukturalnymi ściany aorty, pierwotnie opisywanymi jako *cystic medial necrosis* (martwica torbielowata błony środkowej) lub *myxoid medial degeneration* (zwyrodnienie śluzakowate błony środkowej). Definiowano je początkowo jako proces niezapalny w warstwie środkowej aorty

z fragmentacją warstw włókien elastycznych, akumulacją substancji zasadochłonnej i ogniskowym ubytkiem komórek mięśni gładkich. Dalsze badania potwierdziły obecność komórek zapalnych w tych zmianach [1]. W TAAD związanej z mutacjami genu *ACTA2* opisuje się również pogrubienie błony wewnętrznej, podobne do tego stwierdzanego w procesie miażdżycowym, a także ogniskową hiperplazję komórek mięśni gładkich, które odgrywają istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego [1, 11]. Niekiedy za TAA są odpowiedzialne procesy zapalne, natomiast stosunkowo rzadko miażdżycy. Ten odcinek aorty jest miejscem, gdzie na jej ścianę działają najsilniejsze siły ścinające (ciśnienie wyrzucanej z serca krwi) i naprężające (średnica aorty i ciśnienie wewnątrzaoortalne). Do powstawania AAA przyczyniają się natomiast głównie miażdżycy, zwiększona aktywność enzymów proteolitycznych w ścianie naczynia, brak własnych naczyń *vasa vasorum* (jak w aorcie brzusznej poniżej odejścia tętnic nerkowych) [5].

Szybki postęp badań genetycznych dotyczących chorób aorty w ostatnich latach dostarcza kolejnych dowodów, że TAA i AAA to choroby o różnym podłożu molekularnym. Nie stwierdza się nakładania loci zidentyfikowanych dla AAA i TAA. Potwierdzają to również wyniki badań rodzin, które wykazały, że w danej rodzinie stwierdza się TAA albo AAA, rzadko natomiast obydwie choroby [5].

OBJAWY I PRZEBIEG KLINICZNY

Tętniaki aorty piersiowej mogą powodować: ból w klatce piersiowej lub ból pleców, niedomykalność zastawki aortalnej z objawami niewydolności serca włącznie, objawy zespołu żyły głównej górnej, dysfagię, chrypkę, kaszel, duszność, nawracające zapalenia oskrzeli, krwiotłucie, objaw Hornera. Objawy, dzięki którym jest możliwe wczesne wykrycie choroby, występują tylko u 5–10% pacjentów [9]. Najczęściej przebieg

kliniczny TAA jest przez długi okres bezobjawowy, a pierwszym objawem jest nierzadko ostre rozwarstwienie aorty.

Obecnie, gdy badania obrazowe są powszechnie dostępne, coraz częściej wykrywa się tętniaki aorty podczas badań wykonywanych z innych wskazań. Tętniaki aorty piersiowej poszerzają się stopniowo średnio 0,12 cm/rok, tętniaki aorty zstępującej szybciej — do 0,3 cm/rok [8, 12]. Szybsze tempo poszerzania aorty obserwuje się również w dużych tętniakach i w tętniakach występujących rodzinnie (średnio 0,21 cm/rok) [4, 9]. Prawidłowa aorta poszerza się z wiekiem znacznie wolniej — 1–2 mm w ciągu 10 lat [4].

RODZINNE TĘTNIAKI I ROZWARSTWIENIA AORTY PIERSIOWEJ

U ok. 20% chorych z tętniakiem aorty piersiowej stwierdza się rodzinne występowanie choroby (*familial TAAD*, *FTAAD*) [10, 13]. Rzeczywisty odsetek dziedziczenia chorób aorty może być wyższy, ponieważ choroba w większości przypadków przebiega bezobjawowo.

Rodzinnie tętniaki aorty piersiowej mogą stanowić element dobrze scharakteryzowanych zespołów genetycznych (zespołowe *TAAD*, *syndromic TAAD*), tj. zespół Marfana (MFS), zespół Loeysa-Dietza (LDS), zespół Ehlersa-Danlosa (EDS). Jednak większość pacjentów z rodzinną postacią *TAAD* nie spełnia cech tych zespołów, a tętniak aorty jest u nich chorobą izolowaną (*non-syndromic TAAD*).

ZESPOŁOWE FTAAD

Zespół Marfana i zespoły marfanopodobne

Zespół Marfana to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, występująca z częstością 1/3000–5000 przypadków [14]. Objawy kliniczne zespołu Marfana opisano już ponad 100 lat temu, dotyczą one kilku układów i narządów: kostno-szkieletowego (deformacje klatki piersiowej, arachnodaktylia i inne), narządu wzroku (ektopia soczewki), płuc (samoistna odma opłucnowa), innych (przepuklina oponowo-rdzeniowa umiejscowiona zwykle w odcinku lędźwiowo-krzyżowym), a także układu sercowo-naczyniowego (tętniak aorty wstępującej obejmujący zatoki Valsalvy, niekiedy z towarzyszącą niedomykalnością aortalną, rozwarstwienie aorty) [15]. Wśród chorych z MFS częstość wypadania płatków zastawki mitralnej i niedomykalności mitralnej jest duża (odpowiednio 77% i 61%), u 13% występuje konieczność leczenia operacyjnego tej wady [16]. Obecnie rozpoznanie zespołu Marfana jest oparte na kryteriach klinicznych (*Ghent nosology*) zaproponowanych w 1996 r., które uaktualniono w 2009 r., podkreślając znaczenie zajęcia układu sercowo-naczyniowego i uznając za główne cechy kliniczne choroby obecność TAA korzenia aorty oraz ektopię soczewki [17]. W przypadku negatywnego wywiadu rodzinnego dotyczącego występowania MFS stwierdzenie tych 2 objawów jest wystarczające do rozpoznania choroby. Jeśli jakkolwiek z nich nie występuje, konieczne jest

stwierdzenie mutacji *FBN1* lub określonego zestawu cech klinicznych [17].

Średni czas życia pacjentów z MFS jest krótszy niż populacji ogólnej. Chorzy z MFS nieobjęci opieką lekarską żyją przeciętnie 30–40 lat [18, 19]. Główną przyczyną przedwczesnych zgonów chorych z MFS jest AAD, często poprzedzone stopniowym poszerzaniem aorty wstępującej [18–20]. Pacjenci z MFS wg różnych źródeł mogą stanowić do 5% osób z rozwarstwieniem aorty wstępującej. Według wielośrodkowego rejestru IRAD (*International Registry of Aortic Dissection*) wśród chorych z AAD < 40. rż. pacjenci z MFS stanowią 50% [21]. W porównaniu z kobietami mężczyźni z MFS charakteryzują się wyższym ryzykiem rozwoju tętniaka aorty i ostrego zespołu aortalnego (HR 1,4; $p < 0,005$). Szczególnej uwagi wymagają kobiety w ciąży z MFS, zwłaszcza te, u których stwierdza się poszerzenie aorty. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia AAS w ciąży jest niskie, jeśli średnica aorty nie przekracza 40 mm [22].

Podłoże genetyczne zespołu Marfana zidentyfikowano w 1991 r. [23, 24]. Przyczyną choroby są mutacje genu położonego na chromosomie 15q-21.1, kodującego fibrylinę-1 (*FBN1*), glikoproteinę o masie 25 kDa, która stanowi główny składnik mikrofibrylli — zewnątrzkomórkowych struktur utrzymujących stabilność mechaniczną i homeostazę tkanki łącznej wielu narządów [25]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 600 mutacji genu *FBN1* (<http://www.umd.be:2030/>), większość to mutacje typu *missense*. U pacjentów z klasyczną postacią zespołu Marfana mutacje *FBN1* są wykrywane u 57–90% chorych w zależności od rodzaju stosowanej metody diagnostycznej [26]. Około 25% tych mutacji pojawia się *de novo*. Wielu danych na temat fenotypowych manifestacji mutacji genu *FBN1* dostarczyły prospektywne wielośrodkowe badania pacjentów z potwierdzonymi patogennymi mutacjami *FBN1*. Okazało się, że do poszerzenia aorty wstępującej dochodzi u 96% osób w okresie do 60. rż. Ryzyko wystąpienia AAS lub profilaktycznej operacji aorty jest małe przed 20. rż., po czym wzrasta, osiągając 74% w 60. rż. [16]. Nie u wszystkich osób z mutacją *FBN1* spełnione są kryteria rozpoznania zespołu Marfana. Inne możliwe manifestacje kliniczne mutacji *FBN1*, określane wspólnie jako fibrylinopatie typu 1, to m.in.: izolowana ektopia soczewki, izolowany *TAAD*, marfanopodobne nieprawidłowości kostne [16]. U części chorych z fenotypem zespołu Marfana nie udaje się zidentyfikować mutacji *FBN1*. W jednej z takich rodzin za przyczynę choroby uznano mutację *TGFBR2*, choć spełnienie kryteriów rozpoznania MFS było dyskusyjne [27].

Badania genetyczne nie są konieczne, by ustalić rozpoznanie w klasycznych postaciach MFS. Mogą być natomiast użyteczne w określeniu ryzyka wystąpienia chorób związanych z mutacjami genu *FBN1* u bezobjawowych krewnych pacjentów z MFS i w diagnostyce zespołów marfanopodobnych [28].

W obowiązujących wytycznych zaleca się, by u pacjentów z MFS wykonać echokardiogram z dokładną oceną wy-

miarów aorty wstępującej na kilku poziomach w momencie ustalenia rozpoznania oraz 6 miesięcy później w celu oceny tempa poszerzania aorty (I C). Jeśli wymiary aorty są stabilne, zaleca się coroczną (powtarzaną) ocenę echokardiograficzną aorty. Gdy wymiar aorty osiąga 4,5 cm lub więcej lub obserwuje się szybsze tempo poszerzenia aorty, należy rozważyć częstsze wykonywanie badań kontrolnych (I C). U kobiet z MFS planujących ciążę rozsądnym postępowaniem jest przeprowadzenie profilaktycznej operacji korzenia aorty i aorty wstępującej, jeżeli wymiar aorty przekracza 4,0 cm (IIa C). Jeśli iloraz maksymalnego pola przekroju poprzecznego aorty wstępującej lub korzenia aorty wyrażonego w cm^2 i wzrostu pacjenta wyrażonego w metrach przekracza 10, chirurgiczna naprawa jest uzasadniona, ponieważ charakteryzujący się niskim wzrostem pacjenci mają rozwarstwienia przy mniejszych wymiarach aorty, a 15% chorych z MFS przy rozmiarze aorty $< 5,0$ cm (IIa C) [1]. Jednorazowe stwierdzenie prawidłowego wymiaru aorty piersiowej, nawet w wieku dorosłym, u osoby z mutacją *FBN1* nie może być uzasadnieniem dla odstąpienia od kolejnych badań kontrolnych. Nie wyklucza to bowiem rozwoju tętniaka w kolejnych latach, a ryzyko poszerzenia aorty wzrasta wraz z wiekiem. Nie ma też limitu wieku, kiedy można bezpiecznie tych badań zaprzestać.

Zespół Loeysa-Dietza

Opisany w 2005 r. zespół Loeysa-Dietza jest dziedziczny w sposób autosomalny dominujący. Przyczyną jest występowanie mutacji genu kodującego receptor typu 1 dla czynnika przekształcającego wzrostu β (*TGFBR1*) lub mutacji genu kodującego receptor typu 2 dla czynnika przekształcającego wzrostu β (*TGFBR2*) [29, 30]. Białka z rodziny *TGF β* kontrolują wiele procesów komórkowych, m.in. proliferację, różnicowanie, apoptozę. Przekazywanie sygnałów do komórki odbywa się za pośrednictwem receptorów typu 1 i 2. *TGF β* łączy się najpierw z receptorami typu 2, co pozwala na dołączenie receptorów typu 1 do kompleksu ligand–receptor zawierającego dimer *TGF β* i 4 cząsteczki receptora. Sygnał jest wówczas przekazywany do wnętrza komórki poprzez fosforylację białek Smad, przekaźników sygnału wewnątrzkomórkowego, które w kompleksie z czynnikami transkrypcyjnymi w jądrze komórkowym modyfikują ekspresję wielu genów. Ważnym mechanizmem regulacyjnym jest inaktywacja *TGF β* przez połączenie z LTBP (*latent TGF- β binding protein*) w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Powinowactwo z LTBP wykazuje również fibrylina. Wzrost liczby jej fragmentów uwalnianych przez elastazę i inne enzymy proteolityczne z mikrofibrylli prowadzi do uwalniania i aktywacji *TGF β* w wyniku łączenia fibryliny z LTBP [11].

Opisano dwa podtypy zespołu Loeysa-Dietza: pacjenci z typem 1 LDS charakteryzują się współwystępowaniem TAAD oraz tętniaków innych tętnic (np. mózgowych, tętnic odchodzących od łuku aorty lub innych łóżyk naczynio-

wych). Inne opisane objawy typu 1 tego zespołu to hipertelorizm, kraniosynostoza, podniebienie gotyckie, rozszczepienie podniebienia lub języczka, przetrwały przewód tętniczy, opóźnienie umysłowe. Pacjenci z typem 2 LDS przypominają chorych z naczyniową postacią zespołu Ehlersa-Danlosa, nie mają oni nieprawidłowości w zakresie twarzoczaszki, natomiast tętniakom towarzyszy nadmierna giętkość stawów oraz cienka i przezroczysta skóra [30]. Podobnie jak w zespole Marfana zagrożeniem dla życia chorych z LDS jest pęknięcie lub rozwarstwienie aorty w młodym wieku. Rozwarstwienie w tym zespole opisywano już przy średnicy aorty mniejszej niż 4,5 cm [29].

U pacjentów z TAAD i cechami klinicznym typowymi dla LDS stwierdzenie mutacji *TGFBR1* lub *TGFBR2* potwierdza rozpoznanie. Rozważenie badań w kierunku mutacji *TGFBR1* i *TGFBR2* jest również uzasadnione u wybranych chorych z fenotypem zespołu MFS. Potwierdzenie mutacji *TGFBR1* lub *TGFBR2* zmienia sposób postępowania, bowiem rozwarstwienia i pęknięcia aorty występują u tych pacjentów w młodszym wieku i przy mniejszej średnicy aorty. Ponadto chorzy ci powinni być monitorowani pod kątem występowania tętniaków i rozwarstwień innych tętnic [31, 32].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami u osób z LDS, oprócz oceny echokardiograficznej aorty dokonywanej analogicznie jak w MFS w momencie ustalenia rozpoznania oraz po 6 miesiącach, corocznie powinno się wykonywać rezonans magnetyczny (MRI) układu tętniczego od poziomu krążenia mózgowego aż do miednicy (I B). U tych chorych także uzasadnione jest rozważenie profilaktycznej operacji aorty, gdy jej wymiar osiąga 4,2 cm lub więcej w echokardiografii przeprzęłykowej (wymiar wewnętrzny) lub 4,4–4,6 w MRI lub tomografii komputerowej (wymiar zewnętrzny) (IIa C) [1].

Zespół Ehlersa-Danlosa

Zespół Ehlersa-Danlosa jest klinicznie i genetycznie heterogenną grupą chorób tkanki łącznej spowodowanych zaburzeniami biosyntezy kolagenu. Obowiązująca klasyfikacja na podstawie cech klinicznych, laboratoryjnych i molekularnych wyróżnia kilka typów. Zajęcie tętnic obserwuje się głównie w naczyniowej postaci EDS, nazwanej typem IV, stanowiącej 5–10% EDS [33]. Dla dodatkowych podtypów predysponujących do tętniaków aorty zaproponowano niedawno termin „naczyniopodobny podtyp EDS” (*vascular-like EDS subtype*) i zespół nakładania opisany przy współistnieniu EDS i OI (*OI-osteogenesis imperfecta*) [34].

Szacowana częstość występowania naczyniowej postaci EDS nie przekracza 1:100 tys. Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, u podłoża której leżą mutacje genu kodującego prokolagen typu III (*COL3A1*). Fenotyp obejmuje nadmierną elastyczność skóry, większą podatność na urazy i utrudnione gojenie ran, zwiększoną ruchomość stawów, ale zagrażające życiu pacjenta niebezpieczeństwo wiąże się z dużym ryzykiem pęknięcia narządów

wewnętrznych: aorty, jelita, macicy, niekiedy serca. Objawy związane z zajęciem układu naczyniowego występują u ok. 40% pacjentów przed 40. rż. Najczęściej dochodzi do pęknięcia aorty, rzadziej rozwarstwienia tętnicy szyjnej. Powikłania naczyniowe są nieco częstsze wśród mężczyzn niż kobiet. Cięża u kobiet z EDS zwiększa ryzyko pęknięcia zarówno macicy, jak i aorty [11]. Niewiele wiadomo na temat związku między typem mutacji *COL3A1* a ciężkością objawów i ryzykiem powikłań, dostępne dane nie wskazują na istotną korelację genotypowo-fenotypową [35].

Rozpoznanie oparte jest na objawach klinicznych, wynikach badań obrazowych i zidentyfikowaniu mutacji genu *COL3A1*. Ustalenie precyzyjnej diagnozy jest ważne, bowiem może pomóc w ustaleniu adekwatnego postępowania, zwłaszcza wobec ryzyka powikłań groźnych dla życia. Badanie genu *COL3A1* w kierunku mutacji zidentyfikowanej u probanda może być stosowane jako test przesiewowy dla członków rodzin. Testy genetyczne mogą być też użyteczne w diagnostyce zespołów nakładania, głównie w celu określenia ryzyka zagrażających życiu powikłań [1, 33].

Zespół Turnera

Zespół Turnera (TS) w grupie młodych kobiet jest częstą przyczyną rozwarstwienia aorty, choć patogenezą nie jest jasna [36]. Na poziomie genetycznym polega na monosomii chromosomu X (kariotyp 45,X w miejsce prawidłowego 46,XX) częściowej lub całkowitej. Występuje z częstością 1:2000–2500 urodzeń. Najważniejsze cechy fenotypowe TS to niski wzrost, nieprawidłowe proporcje ciała, dysgenезja gonad, charakterystyczne cechy dysmorficzne (np. krótka płetwista szyja, zmarszczka nakątna, podniebienie gotyckie), różnorodne wady i choroby narządów wewnętrznych: układu moczowego, przewodu pokarmowego, tarczycy i innych.

Wrodzona choroba układu sercowo-naczyniowego może dotyczyć do 50% pacjentek z TS. Wady serca spotykane u osób z TS to dwupłatkowa zastawka aortalna (BAV), koarktaacja aorty (CoA), zwężenie ujścia aortalnego, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (ASD). Poszerzenie aorty wykrywa się u 20–30% pacjentek z TS, przy czym u chorych tych szczególnie ważne jest, by oceny wymiarów aorty dokonywać w odniesieniu do powierzchni ciała [37]. Nie wydaje się, by tętniaki u pacjentek z TS ulegały szczególnie szybkiej progresji. Mimo przeważnie powolnego postępu choroby aorty to właśnie ostre jej rozwarstwienie jest główną przyczyną przedwczesnych zgonów chorych z TS. Do rozwarstwienia dochodzi zwykle w aorcie wstępującej. Chociaż większość chorych z TS jest nieplodna wtórnie do zaburzeń rozwoju jajników, to ryzyko AAS jest szczególnie wysokie u ciężarnych z TS. Występowanie nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym oraz ryzyko AD jest silnie związane z wywiadem obrzęku płodowego u danej pacjentki z TS, obecnością płetwistej szyi (fałd skórny) oraz typowej deformacji klatki piersiowej (szeroka, puklerzowata klatka piersiowa) [36, 37].

Aktualnie zalecenia podają, by u wszystkich chorych z TS wykonywać obrazowe badanie serca i aorty w celu identyfikacji BAV, CoA, TA. Jeśli wyjściowe wyniki badań są prawidłowe, powtórna ocena powinna być powtórzona po 5–10 latach, jeśli natomiast stwierdza się nieprawidłowości, kolejne badania powinny być wykonywane co rok (I C) [1].

NIEZESPOŁOWE FTAAD

Większość chorych z rodzinną postacią choroby aorty piersiowej nie spełnia cech wcześniej wymienionych charakterystycznych zespołów klinicznych. Pierwszy opis rodziny z TAAD u 9 członków rodziny w dwóch pokoleniach, u których wykluczono MFS oraz nadciśnienie tętnicze, pochodzi z 1989 r. [38]. Badania nad tym zagadnieniem prowadzone w ciągu ostatniej dekady dostarczyły wielu danych na temat częstości, kliniki i genetyki FTAAD. Wśród chorych z TAAD bez rozpoznanego jednego z powyższych zespołów ok. 20% pacjentów ma co najmniej 1 krewnego z tętniakiem aorty. Chorzy z rodzinną postacią niezespołowego TAAD są młodszy niż pacjenci ze sporadycznymi tętniakami aorty, ale nie tak młodzi jak osoby z MFS w momencie wystąpienia objawów (średni wiek 58,2 v. 65,7 v. 27,4 roku) [10]. Analiza sposobu dziedziczenia najczęściej wskazuje na autosomalny dominujący model (choć inne formy są również spotykane), z niepełną penetracją i zmienną ekspresją co do wieku wystąpienia choroby aorty, lokalizacji tętniaka oraz stopnia poszerzenia aorty przed jej rozwarstwieniem [39, 40]. W większości rodzin obserwuje się zachorowalność zależną od wieku, przy czym różnorodność wieku zachorowania w obrębie rodzin jest większa niż w rodzinach z MFS. Niepełna penetracja dotyczy głównie kobiet. Obraz kliniczny niezespołowych TAAD jest różnorodny. U członków niektórych rodzin występuje rozwarstwienie aorty piersiowej bez jej wcześniejszego poszerzenia (rodzinne rozwarstwienie aorty piersiowej). Dobrze udokumentowane jest współistnienie BAV i TAAD, istnieje hipoteza, że obie choroby są manifestacją defektu tego samego genu. U członków rodzin mogą występować BAV, TAAD lub obie choroby [41]. W rodzinach z TAAD opisano również współwystępowanie przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) [42]. Inną zmienną cechą obserwowaną w rodzinach z TAAD jest miejsce poszerzenia aorty. W niektórych rodzinach, podobnie jak w MFS czy LDS, pierwotnym miejscem poszerzenia aorty jest aorta wstępująca z zajęciem zatok Valsalvy (*annulo-aortic ectasia*). W innych rodzinach opuszka aorty nie jest zmieniona chorobowo, a tętniaki pojawiają się w dalszym odcinku aorty wstępującej (tętniak nadwieńcowy — *supracoronary aneurysm*) lub obejmują zarówno korzeń aorty, jak i aortę wstępującą (cylindryczne, rozległe powiększenie — *tubular diffuse enlargement*) [9]. TAAD mogą też obejmować łuk aorty, a także współwystępować z tętniakami i rozwarstwieniami innych tętnic, np. aorty brzusznej, tętnic mózgowych czy obwodowych [10].

Tempo poszerzania aorty w tej grupie chorych jest najszybsze (0,21 cm/rok) w porównaniu z pozostałymi grupami

(sporadyczne TAA, MFS), co wskazuje na bardziej agresywny przebieg kliniczny [10].

Różnorodność obrazu klinicznego TAA sugeruje heterogenność podłoża genetycznego choroby. Dotychczas zidentyfikowano 4 geny związane z jej występowaniem. Są to: geny kodujące receptor typu 1 dla czynnika przekształcającego wzrostu β (*TGFBR1*), receptor typu 2 dla czynnika przekształcającego wzrostu β (*TGFBR2*), gen kodujący α -aktynę mięśni gładkich (*ACTA2*), gen kodujący łańcuch ciężki miozyny mięśni gładkich (*MYH11*). Odpowiadają one za ok. 20% przypadków niespołowych rodzinie występujących TAA [5].

Mutacje *TGFBR2* odpowiadają za mniej niż 5% przypadków TAA, mutacje *TGFBR1* są jeszcze rzadszą przyczyną choroby (< 1%) [43]. Mutacje tych genów uznano również za przyczynę LDS. W przypadku niespołowych TAA związanych z mutacjami *TGFBR1* lub *TGFBR2* pacjenci nie mają innych typowych cech zespołu (tj. hipertelorizm, kraniosynostoza, rozszczep podniebienia). Natomiast u większości osób, które dziedziczą mutację w tych rodzinach, rozwija się TAA, a u niektórych występują także tętniaki innych łóżysk naczyniowych [29].

Wykazano, że mutacje *ACTA2* odpowiadają za ok. 14% przypadków TAA [44], są więc najczęściej stwierdzanym defektem genetycznym w niespołowych TAA. Fenotyp, oprócz TAA, obejmuje występowanie PDA, BAV, siności siatkowatej i kłaczek tęczówki, prawdopodobnie również predyspozycję do przedwczesnej choroby wieńcowej i udarów mózgu [44, 45]. Zgromadzone dotychczas dane wskazują, że mutacje *MYH11* występują u ok. 1% chorych z TAA [1]. Można je wykryć w rzadkich rodzinach o fenotypie TAA+PDA, nie są natomiast częstą przyczyną rodzinnych TAA [28].

BADANIA PRZESIEWOWE W TAA

Ze względu na nierzadko rodzinne występowanie TAA możliwość dziedziczenia choroby i podstępny, potencjalnie zagrażający życiu jej przebieg uzasadnione jest prowadzenie badań przesiewowych. Tętniaki aorty, często przez długi okres bezobjawowe, mogą prowadzić do AAD lub pęknięcia aorty, które jest obarczone dużą śmiertelnością mimo stałego postępu technik chirurgicznych stosowanych w leczeniu tych stanów. Wiadomo również, że profilaktyczne operacje aorty są związane z niską chorobowością i śmiertelnością, co uzasadnia aktywne poszukiwanie osób zagrożonych rozwojem choroby, monitorowanie wymiarów aorty wstępującej, wczesne włączenie leczenia zmniejszającego naprężenie ściany aorty, a w uzasadnionych przypadkach podejmowanie decyzji o przeprowadzeniu planowej operacji aorty piersiowej. Takie postępowanie może zapobiec przedwczesnym zgonom związanym z ostrymi zespołami aortalnymi.

Opracowano zalecenia dla krewnych I stopnia pacjentów z FTAAD. U krewnych I stopnia pacjentów z FTAAD,

u których nie znaleziono mutacji, zaleca się wykonanie badań obrazowych aorty w celu wykrycia osób z chorobą bezobjawową (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B).

Jeśli u pacjenta z TAA zidentyfikowano mutację genu związanego z rozwojem choroby aorty (*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *ACTA2*, *MYH11*, *COL3A1*), krewnym I stopnia powinno się zaproponować testy genetyczne. Następnie tylko u osób z wykrytą mutacją powinno się wykonać badania obrazowe (klasa zaleceń I, stopień wiarygodności danych C). Jeśli u jednego lub więcej krewnych I stopnia pacjenta z FTAAD rozpoznaje się poszerzenie aorty, jej tętniaka lub rozwarstwienie, zaleca się badanie ich krewnych I stopnia (klasa zaleceń IIa, stopień wiarygodności danych B). Uzasadnione jest badanie w kierunku mutacji genu *ACTA2* u pacjentów z wywiadem rodzinnym TAA w celu określenia, czy mutacja *ACTA2* jako najczęstsza przyczyna FTAAD (14%) jest odpowiedzialna za tę wrodzoną predyspozycję (klasa zaleceń IIa, stopień wiarygodności danych B). Sekwencjonowanie innych genów (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *MYH11*) można rozważyć u pacjentów z rodzinnym wywiadem TAA i klinicznymi cechami typowymi dla mutacji tych genów (klasa zaleceń IIb, stopień wiarygodności danych B). Należy podkreślić, że jeżeli nie uda się zidentyfikować mutacji powyższych genów, krewni I stopnia chorych z FTAAD powinni być okresowo oceniani klinicznie. Częstość i okres kontroli nie zostały określone w zaleceniach, ale powinny zależeć od wielkości aorty i jej tempa poszerzania się, a także szczególnych stanów fizjologicznych, jak np. planowana ciąża [1].

Wszystkim chorym, u których stwierdza się poszerzenie aorty lub potwierdzono mutację genu związanego z rozwojem TAA, należy zalecić regularną kontrolę ciśnienia tętniczego (docelowe wartości < 140/90 mm Hg u osób bez cukrzycy, < 130/80 mm Hg u chorych na cukrzycę lub przewlekłą chorobą nerek), a w razie stwierdzenia nieprawidłowych wartości niezwłoczne włączenie leków hipotensyjnych z preferencją beta-adrenolityków. Osoby te powinny również unikać dużego, zwłaszcza izometrycznego, wysiłku fizycznego i palenia tytoniu, a ewentualne zaburzenia gospodarki lipidowej powinny być odpowiednio korygowane [1].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: e27–e129.
2. Norman PE, Powell JT. Site specificity of aneurysmal disease. *Circulation*, 2010; 121: 560–568.

3. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*, 2005; 111: 816–828.
4. Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J*, 2001; 22: 1642–1681.
5. Tromp G, Kuivaniemi H, Hinterseher I, Carey DJ. Novel genetic mechanisms for aortic aneurysms. *Curr Atheroscler Rep*, 2010; 12: 259–266.
6. National Center for Injury Prevention and Control, WISQARS Leading Causes of Death Reports, 1999–2007. Available at: <http://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/leadcaus10.html> Accessed February 9, 2011.
7. Elefteriades JA, Barrett PW, Kopf GS. Litigation in nontraumatic aortic diseases: a tempest in the malpractice maelstrom. *Cardiology*, 2008; 109: 263–272.
8. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 841–857.
9. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *Curr Probl Cardiol*, 2008; 33: 203–277.
10. Albornoz G, Coady MA, Roberts M et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82: 1400–1405.
11. Grond-Ginsbach C, Pjontek R, Aksay SS, Hyhlik-Durr A, Bockler D, Gross-Weissmann ML. Spontaneous arterial dissection: phenotype and molecular pathogenesis. *Cell Mol Life Sci*, 2010; 67: 1799–1815.
12. Rizzo JA, Coady MA, Elefteriades JA. Procedures for estimating growth rates in thoracic aortic aneurysms. *J Clin Epidemiol*, 1998; 51: 747–754.
13. Coady MA, Davies RR, Roberts M et al. Familial patterns of thoracic aortic aneurysms. *Arch Surg*, 1999; 134: 361–367.
14. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*, 2005; 366: 1965–1976.
15. Lebreiro A, Martins E, Cruz C et al. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy. *Rev Port Cardiol*, 2010; 29: 1021–1036.
16. Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*, 2010; 31: 2223–2229.
17. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010; 47: 476–485.
18. Silverman DI, Gray J, Roman MJ et al. Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 1062–1067.
19. Silverman DI, Burton KJ, Gray J et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 1995; 75: 157–160.
20. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation*, 1995; 91: 728–733.
21. Januzzi JL, Marayati F, Mehta RH et al. Comparison of aortic dissection in patients with and without Marfan's syndrome (results from the International Registry of Aortic Dissection). *Am J Cardiol*, 2004; 94: 400–402.
22. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 1599–1606.
23. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 1991; 352: 337–339.
24. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD et al. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics*, 1991; 9: 355–361.
25. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 1986; 103: 2499–2509.
26. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*, 2006; 43: 769–787.
27. Collod G, Babron MC, Jondeau G et al. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nat Genet*, 1994; 8: 264–268.
28. Milewicz DM, Carlson AA, Regalado ES. Genetic testing in aortic aneurysm disease: PRO. *Cardiol Clin*, 2010; 28: 191–197.
29. Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*, 2006; 355: 788–798.
30. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*, 2005; 37: 275–281.
31. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: S757–S763.
32. Santiago-Sim T, Mathew-Joseph S, Pannu H et al. Sequencing of TGF-beta pathway genes in familial cases of intracranial aneurysm. *Stroke*, 2009; 40: 1604–1611.
33. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*, 2000; 342: 673–680.
34. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008; 22: 165–189.
35. Watanabe A, Kosho T, Wada T et al. Genetic aspects of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDSIV) in Japan. *Circ J*, 2007; 71: 261–265.
36. Bondy CA. Aortic dissection in Turner syndrome. *Curr Opin Cardiol*, 2008; 23: 519–526.
37. Bondy CA. Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis*, 2008; 3: 2–15.
38. Nicod P, Bloor C, Godfrey M et al. Familial aortic dissecting aneurysm. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 13: 811–819.
39. Prahlow JA, Barnard JJ, Milewicz DM. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Forensic Sci*, 1998; 43: 1244–1249.
40. Milewicz DM, Chen H, Park ES et al. Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am J Cardiol*, 1998; 82: 474–479.
41. Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R. Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance. *Am J Med Genet*, 1996; 62: 336–338.
42. Glancy DL, Wegmann M, Dhurandhar RW. Aortic dissection and patent ductus arteriosus in three generations. *Am J Cardiol*, 2001; 87: 813–5, A9.
43. Pannu H, Fadulu VT, Chang J et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*, 2005; 112: 513–520.
44. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nat Genet*, 2007; 39: 1488–1493.
45. Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and Moyamoya disease, along with thoracic aortic disease. *Am J Hum Genet*, 2009; 84: 617–627.