

Stratégiai szemléletváltás a Marfan-szindrómás betegeken végzett aortagyök-rekonstrukciókban

Pólos Miklós dr.^{1, 2} ■ Stengl Roland dr.^{1, 2} ■ Şulea Cristina-Maria⁴
Benke Kálmán dr.^{1, 2} ■ Bartha Elektra dr.^{1, 2} ■ Ágg Bence dr.^{1, 2, 3}
Koppányi Ádám dr.¹ ■ Hartyánszky István dr.¹
Székely Andrea dr.⁵ ■ Németh Endre dr.⁵ ■ Kovács Attila dr.¹
Merkely Béla dr.¹ ■ Szabolcs Zoltán dr.^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

²Magyar Marfan Alapítvány, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

⁴Marosvásárhelyi „George Emil Palade” Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem,
Marosvásárhely, Románia

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

Bevezetés: A Marfan-szindróma autoszomális domináns módon öröklődő, szisztémás kötőszöveti betegség. A hosszú távú túlélés szempontjából fontos a nagyérkatasztrófák megelőzése. Szívsebészeti szempontból a legfontosabb elváltozás az aortagyök tágulata. Aortagyök-rekonstrukciós beavatkozásaink Bentall–DeBono-, David I. és módosított Yacoub-műtétek, melyek mind preventív jelleggel, mind dissectio esetén jó eredménnyel végezhetőek.

Célkitűzés: A marfanos betegeknek eltérő technikával végzett aortagyök-rekonstrukciós műtéteink összehasonlítása.
Módszer: A Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján 1993 és 2020 között Marfan-szindrómásoknál elvégzett Bentall–DeBono-, David I. és módosított Yacoub-féle aortagyök-rekonstrukciókat elemeztük. A műtét szerinti csoportok életkora a beavatkozás idején 29,69 (21,98–41,25) év, 29,15 ± 11,99 év és 35,29 ± 14,14 év volt, a fenti sorrendben. Az adatok forrásául a Magyar Marfan Regiszter és az Aortagyök-rekonstrukciós Regiszter szolgált.

Eredmények: Az utánkövetési idő 132 ± 81,04 hónap volt a Bentall-, 76 ± 27,77 hónap a David-, valamint 4,5 (0,75–11,75) hónap a Yacoub-műtét esetén. A David- és a Yacoub-beavatkozások gyakrabban voltak profilaktikusak, mint a Bentall-operációk (p = 0,0153; p = 0,0085). A Bentall-műtéteknél ritkább volt a primer műtét esetleges későbbi elégtelenségéből fakadó reoperáció, mint a David-operációknál (p < 0,001). David-beavatkozásnál a Bentall-műtéthez képest hosszabb volt a cardiopulmonaris bypass (p = 0,0013) és az aortalefogás ideje (p = 0,0048), valamint David- és Yacoub-műtét esetén gyakrabban lépett fel korai posztoperatív szövődmény, mint Bentall-operációnál (p = 0,0005; p = 0,0037). A késői szövődmény és a túlélés tekintetében a csoportok nem különböztek.

Következtetés: Marfan-szindrómában a leggyakrabban halált okozó szövődmény az akut aortaruptura, illetve akut aortadissectio. Eredményeink alapján mindhárom profilaktikus aortagyök-rekonstrukciós műtéti típus jól reprodukálható és jó eredménnyel végezhető Marfan-szindrómában.

Orv Hetil. 2021; 162(18): 696–704.

Kulcsszavak: aortagyök-rekonstrukció, Bentall-műtét, David-műtét, Yacoub-műtét, Marfan-szindróma

Changing strategies in aortic root reconstruction in Marfan syndrome

Introduction: Marfan syndrome is an autosomal dominant, systemic connective tissue disorder. Preventing vascular complications is essential for long-term survival. Aortic dilation is the main cardiac surgical manifestation. Bentall–DeBono, David I and modified Yacoub aortic root reconstructions treat and prevent aortic dissections with great outcomes.

Objective: Comparing results of aortic root reconstructions in Marfan syndrome.

Method: We analysed the data of Bentall–DeBono, David I and modified Yacoub operations performed in Marfan syndrome at the Heart and Vascular Center, Semmelweis University between 1993 and 2020. Ages of surgical groups

at the time of operation were 29.69 (21.98–41.25) years, 29.15 ± 11.99 years and 35.29 ± 14.14 years, respectively. Data were obtained from the Hungarian Marfan Register and the Aortic Root Reconstruction Register.

Results: Follow-up time was 132 ± 81.04 months for Bentall, 76 ± 27.77 months for David and 4.5 (0.75–11.75) months for Yacoub groups. David and Yacoub operations were prophylactic more frequently than Bentall ones ($p = 0.0153$; $p = 0.0085$). Freedom from reoperation after primary surgery insufficiency was more common for Bentall than for David procedure ($p < 0.001$). Compared to Bentall, David surgeries required longer cardiopulmonary bypass ($p = 0.0013$) and aortic cross clamp time ($p = 0.0048$), more early postoperative complications occurred after David and Yacoub, than after Bentall operations ($p = 0.0005$; $p = 0.0037$). Late complications and survival did not differ among the groups.

Conclusion: In Marfan syndrome, acute aortic rupture and dissection are the main contributors to mortality. Based on our results, the prophylactic aortic root reconstructions are reproducible and can be performed with great outcomes.

Keywords: aortic root reconstruction, Bentall procedure, David procedure, Yacoub procedure, Marfan syndrome

Pólos M, Stengl R, Şulea C-M, Benke K, Bartha E, Ágg B, Koppányi Á, Hartyánszky I, Székely A, Németh E, Kovács A, Merkely B, Szabolcs Z. [Changing strategies in aortic root reconstruction in Marfan syndrome]. *Orv Hetil.* 2021; 162(18): 696–704.

(Beérkezett: 2020. október 11.; elfogadva: 2020. november 24.)

Rövidítések

ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; BMI = (body mass index) testtömegindex; CNV = (copy number variation) kópiaszám-eltérés; CPB = cardiopulmonalis bypass; DHCA = (deep hypothermic circulatory arrest) mély hypothermiás keringésmegállítási; EF = ejekciós frakció; FBN1 = fibrillin-1; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; TRR = (total root replacement) teljes aortagyök-csere; VSRR = (valve sparing root replacement) billentyűmegőrző aortagyökcse

A Marfan-szindróma autoszomális domináns módon öröklődő, szisztémás kötőszöveti betegség, becsült prevalenciája 1 : 5000–1 : 10 000 [1]. A legsúlyosabb manifesztációk a cardiovascularis szervrendszert érintik. Ide tartozik a magas halálozással járó aortadissectio, valamint az aortagyök fenyegető tágulata [2–4] az aortabillentyű következményes diszfunkciójával, a mitralis, valamint a tricuspidalis billentyű prolapsusa [5]. A cardiovascularis érintettségek közé tartozik ezenfelül az artériák fokozott tortuosítása, azaz kanyargóssága is, amely az egyéb azonosított tényezők mellett [6, 7] a súlyosabb aortaérintettség egyik prediktora [8]. A szindróma továbbá jellegzetes szem- és musculoskeletalis tünetekkel jár. Az utóbbiak közül kiemelendő a hosszú csöves csontok túlnövekedése, a mellkas deformitásai (pectus carinatum és pectus excavatum), a megnövekedett karfeszávolság-testmagasság arány, a csökkent felső szegment-alsó szegment arány, az arachnodactylia (pókujjúság), a scoliosis, a csukló- és hüvelykujjtünet, a pes planus, a hipermobilis ízületek, valamint a craniofacialis érintettség. Jellemző szemtünet a lencse diszlokációját jelentő ectopia lentis, amely a betegek 60%-ában megtalálható, de megjelenése nem csupán a Marfan-szindrómára korlátozódik [5]. A leggyakoribb szemtünet a myopia [1].

Az esetek jelentős részében a betegség hátterében a fibrillin-1 fehérjét kódoló *FBN1*-gén mutációja áll [9]. A kóroki variáció a Marfan-szindrómás betegek több mint 90%-ában kimutatható, ami a kópiaszám-eltérések (CNV-k) célzott keresésével tovább növelhető [10]. A fehérje az extracelluláris mátrix fontos alkotórésze, az elasztikus rostok kialakításában kulcsszerepet játszik, a TGF β inaktív formában tartásával pedig szabályozó funkcióval is bír. A fibrillin-1 mennyiségének csökkenése vagy szerkezetének károsodása tehát közvetlenül és közvetett módon felelős a szindróma tüneteinek kialakulásáért [11].

A Marfan-szindróma diagnózisának alapját az 1996. évi Gent-nozológiát felváltó, 2010. évi átdolgozott Gent-nozológia adja, amelyben nagy hangsúlyt kap az aortagyök aneurysmája/dissectiója, a genetikai variáció és az ectopia lentis megléte [12].

Az akut A-típusú aortadissectio magas mortalitású állapot [13], amely alacsony kockázattal járó profilaktikus műtéttel [14] megelőzhető. Az irányelveknek megfelelően a beavatkozás alapját az aorta átmérője képezi. Marfan-szindrómában a beavatkozás indikált, amennyiben a felszálló aorta átmérője ≥ 50 mm, illetve a következő rizikótényezők valamelyikének jelenléte esetén ez az érték 45 mm-re csökken: aortadissectio családi előfordulása, súlyos aorta- vagy mitralis regurgitatio, illetve az aorta átmérőjének növekedési üteme ≥ 3 mm/év. Várandósság tervezése esetén 40 mm felett indikált a profilaktikus aortagyök-rekonstrukció [15, 16].

Az aortagyök dilatációja és dissectiója esetén szóba jövő aortagyök-rekonstrukciós műtéteknek két alapvető típusát különböztetjük meg. Az egyik a teljes aortagyökcse (total root replacement – TRR), azaz az arany standardnak számító Bentall–DeBono-operáció [17], amely a bevezetése óta számos módosításon ment keresztül

[18, 19]. A Bentall-műtétek lényege a tágult aortagyök, a felszálló aorta és az aortabillentyű cseréje, ami az esetek többségében – lévén fiatal betegeket érintő betegség – mechanikus billentyűvel ellátott conduittal történik. A mechanikus műbillentyű alkalmazásának előnye annak időtállósága, míg jelentős hátránya, hogy élethosszig tartó antikoaguláns kezelést igényel a mechanikus műbillentyű jelentette fokozott thromboemboliás kockázat miatt [20]. A tartós antikoagulációval járó szövődmények és nehézségek kiküszöbölésére fejlesztették ki a billentyű megtartásával járó aortagyök-rekonstrukciós eljárásokat [21]. Ezen billentyűmegőrző aortagyökcserek (valve sparing root replacement – VSRR) egyik típusa a billentyűreimplantációval járó David-műtét [22], míg a másik variáció a Valsalva-sinusok remodelációját alkalmazó Yacoub-beavatkozás [23]. A VSRR-ek esetében felmerül, hogy ezen műtétek technikailag komplikáltabbak, és egyesek a natív billentyű időtállóságát is megkérdőjelezi [24]. A billentyűmegtartó műtétek eredményességét azonban számos szerző támasztotta alá [25–30]. Ezt követve Klinikánkon is módosítottunk korábbi gyakorlatunkon, és megfelelően kiválasztott betegcsoportnál bevezettük a billentyűmegtartó aortagyök-rekonstrukciós műtéteket. Ehhez kapcsolódik, hogy Klinikánkon majd két évtizede működik Marfan-ambulancia a 2002-ben alapított Magyar Marfan Alapítvány gondozásában. Az Ambulancia célja a Marfan-szindrómás betegek szűrése és követése országos, de lassan már Kárpát-medencei jelleggel is, kiemelten fókuszálva a multidiszciplináris megközelítésre és a Marfan-szindrómás betegek jellemző pszichoszociális és pszichológiai tényezők figyelembevételére [31, 32]. Célul tűztük ki az érkatasztrófák megelőzését a betegek rendszeres képalakító vizsgálattal történő követésével és a profilaktikus műtétek időbeli elvégzésével.

Módszer

Vizsgálatunkban retrospektív módon elemeztük a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján 1993 és 2020 között marfanos betegeken végrehajtott aortagyök-rekonstrukciós műtéteket. Az elvégzett műtéti típusok Bentall–DeBono-, David I. és módosított Yacoub-beavatkozások voltak. A Marfan-szindróma diagnózisának alapját 2010 előtt az érvényben lévő Berlin- és Gent-nozológia, az azt követő időszakban az átdolgozott Gent-nozológia képezte [12].

Az elektív és sürgős jellegű aortagyök-rekonstrukciókat elemeztük, amelyekből összesen 89-et végeztünk; ebből 62 Bentall–DeBono-, 13 David I. és 14 módosított Yacoub-műtétet (Schäfers szerinti annulusstabilizálással) [33] hajtottunk végre Marfan-szindrómás betegeinknél. A billentyűmegtartó műtétek esetében minden alkalommal végeztünk cusplasztikát (plicatio), amennyiben a cuspis effektív magassága nem érte el a 9 mm-t. Minden billentyűmegtartó műtét esetében történt intra-

operatív echokardiográfiás vizsgálat, a plasztika eredményességének ellenőrzésére. A beavatkozások idején az életkor 29,69 (21,98–41,25) év, $29,15 \pm 11,99$ év és $35,29 \pm 14,14$ év volt. Vizsgálatunk során ezeket a csoportokat hasonlítottuk össze egymással.

Elsődleges végpontokként a primer műtét elégtelensége következtében szükségessé váló reoperációt, valamint a halálozást vizsgáltuk.

Az adatok forrása az anamnesztikus, klinikai és echokardiográfiás jellemzőket is tartalmazó Aortagyök-rekonstrukciós Regiszter, valamint a Magyar Marfan Regiszter [34]. Az utánkövetés végének a Magyar Marfan Regiszterben az adott beteg esetén elvégzett utolsó módosítás dátumát vagy a halálozás időpontját tekintettük. Az utánkövetési idő $132 \pm 81,04$ hónap volt a Bentall–DeBono-, $76 \pm 27,77$ hónap a David I., valamint $4,5 (0,75–11,75)$ hónap a módosított Yacoub-műtéten átesettek körében.

Statisztika

A normalitás vizsgálatára Shapiro–Wilk-féle normalitás-tesztet alkalmaztunk. A normalitásuktól függően a folytonos változókat normáloszlás esetén átlag és standard deviáció, míg nem normáloszlás során medián és interkvartilis formátumban tüntettük fel.

A csoportok összehasonlítására folytonos változók esetén normáloszláskor egyutas ANOVA-t használtunk Tukey-féle post-hoc teszttel, míg nem normáloszlás esetén Kruskal–Wallis-próbát alkalmaztunk Dunn-féle post-hoc teszttel, kategorikus változók esetén pedig Fisher-egzakt tesztet használtunk. A 3 csoport túlélését és reoperációtól való mentességét Kaplan–Meier-görbékben ábrázoltuk, a csoportok összehasonlításához log-rank tesztet használtunk.

Az eredményeket Bonferroni-korrekciót alkalmazva $p < 0,017$ értéknél tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Bentall–DeBono-műtét

A Bentall–DeBono-műtéten átesett betegeink között 41 (66%) férfi és 21 (34%) nő volt. Hypertonia 35%-ban (22/62) fordult elő, ez volt a leggyakoribb komorbidityás. A felszálló aorta átmérője 56 (50–65) mm-nek adódott, míg az aortaregurgitatio foka 3 (1,75–4) volt. A műtét előtti ejekciós frakció (EF) 60 (58–64,75) %, a műtét utáni pedig 60 (51,5–65) % volt.

Profilaktikus aortagyök-rekonstrukció 24 (39%) esetben történt, a többi esetben a műtéti indikáció határát meghaladó méretű aortoannulectasia és sinus Valsalvae tágulat képezte a műtét indikációját.

56 (90%) mechanikus és 6 (10%) biológiai conduit billentyű került beültetésre, ezek medián átmérője 27 (25–27) mm volt.

Kísérő beavatkozásként 9 mitralisbillentyű-műtétet, 2 coronariabypass-műtétet, 5 teljes és 1 parciális aortaív-cserét és 1 pacemaker-implantációt végeztünk.

A műtéti idő 250 (210–300) percnél, míg az aortalefogás ideje 112,5 (100–146,3) percnél bizonyult. 14 (23%) esetben történt mély hypothermiás keringésmegállítással (DHCA).

Intraoperatív szövődemény 9 (15%, vérzéses szövődemény, illetve intraoperatív pacemakerigény), korai posztoperatív – első 30 nap (tamponád, illetve posztoperatív pitvarfibrilláció) – szövődemény 5 (8%), míg késői posztoperatív – 1 éven belüli (ritmuszavar, thromboemboliás esemény) – szövődemény 2 (3%) esetben fordult elő.

2 esetben volt szükség reoperációra a primer műtét elégtelensége kapcsán (3%), míg 15 (24%) operált beteg hunyt el az utánkövetési idő alatt.

David I. műtét

A David I. csoport 8 férfit (61%) és 5 nőt (39%) tartalmazott. Komorbiditásként 1 (7,7%) esetben hypertonia, további 1 (7,7%) esetben pedig hyperlipidaemia volt jelen. A felszálló aorta átmérője $49,85 \pm 7,022$ mm, az aortaregurgitatio foka pedig 2 (0–2) volt. Az echokardi-

ográfiával mért, műtét előtti EF $62,31 \pm 3,521\%$ -nak bizonyult, míg a műtét után 60 (55–60) %-ra módosult.

Profilaktikus beavatkozás 10 (77%) alkalommal történt. A műtéti idő $312,2 \pm 55,26$ perc volt, míg az aortalefogás ideje $153,6 \pm 23,28$ percnél adódott. 1 esetben (7,7%) alkalmaztunk DHCA-t.

Intraoperatív szövődeményként 1 esetben (7,7%) vérzés, 3 (23%) esetben arrhythmia következett be. Korai posztoperatív szövődemény pedig 7 (54%) betegnél lépett fel, ezek közül 2 vérzés, 1 pericardialis tamponád és 4 arrhythmia (posztoperatív pitvarfibrilláció) volt. Késői posztoperatív szövődemény nem alakult ki.

Az utánkövetés során 4 (31%) beteg szorult reoperációra (52, 25, 18, 12 hónappal a műtét után), mindegyik esetben a billentyűmegőrző műtétet követően kialakuló, IV-es fokú aortaregurgitatio (3 esetben prolapsus, 1 esetben késői endocarditis) volt az indikáció. A követés során haláleset nem fordult elő ebben a csoportban.

A módosított Yacoub-műtét

Az aortagyök-remodellációs műtéten átesettek között 10 férfi (71%) és 4 nő (29%) volt. Hypertonia 2 (14,3%), hyperlipidaemia pedig 1 (7,1%) betegnél fordult elő. A felszálló aorta átmérője $49,21 \pm 4,611$ mm-nek bizo-

1. táblázat | A három műtéti típus paramétereinek összehasonlítása

	1. Bentall–DeBono-műtét	2. David I. műtét	3. Módosított Yacoub-műtét	p		
				1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Betegszám	62	13	14			
Klinikai paraméterek						
Életkor ²	29,69 (21,98–41,25)	29,15 \pm 11,99	35,29 \pm 14,14	>0,9999	>0,9999	0,6308
Nem (férfi) ³	41 (66%)	8 (61%)	10 (71%)	0,7574	>0,9999	0,6946
BMI ¹	22,6 \pm 3,8	21,57 \pm 4,75	23,64 \pm 3,39	0,6861	0,6616	0,3864
Magas vérnyomás ³	22 (35%)	1 (7,7%)	2 (14,3%)	0,0545	0,2026	>0,9999
Koszorúér-betegség ³	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Mitralisbillentyű-műtét ³	9 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0,3446	0,1965	>0,9999
Aortaátmérő (mm) ²	56 (50–65)	49,85 \pm 7,022	49,21 \pm 4,611	0,0114	0,0066	>0,9999
Az aortaregurgitatio foka ²	3 [1,75–4)	2 (0–2)	0 (0–1)	0,0195	<0,0001	0,6542
NYHA-stádium >I ³	11 (18%)	2 (15%)	4 (29%)	>0,9999	0,4570	0,6483
EuroSCORE II. (%) ²	2 (1–6)	1,691 \pm 0,5317	2,357 \pm 0,8198	0,8630	>0,9999	0,7526
CPB-idő ²	146,5 (130–195,5)	167,3 \pm 53,11	157 (145,5–205)	0,0013	0,7533	0,1976
Műtéti idő >5h ³	16 (26%)	7 (54%)	5 (36%)	0,0940	0,5137	0,4495
Mély hypothermiás kirekesztés alkalmazása ³	14 (23%)	1 (7,7%)	4 (28,6%)	0,4448	0,7297	0,3259
Az aortalefogás ideje ²	112,5 (100–146,3)	153,6 \pm 23,28	132,8 \pm 24,49	0,0048	0,4214	0,5714
Korai szövődemény ³	5 (8%)	7 (54%)	6 (43%)	0,0005	0,0037	0,7064
Késői szövődemény ³	2 (3%)	0	0	>0,9999	>0,9999	>0,9999
Profilaktikus műtét ³	24 (39%)	10 (77%)	11 (79%)	0,0153	0,0085	>0,9999

¹ANOVA Tukey-féle post-hoc teszttel; ²Kruskal–Wallis-próba Dunn-féle post-hoc teszt; ³Fisher-egzakt teszt

ANOVA = varianciaanalízis; BMI = testtömegindex; CPB = cardiopulmonalis bypass; NYHA = New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság

nyult, az aorta regurgitációja 0 (0–1) volt. A műtét előtti EF $59,5 \pm 4,071\%$ volt.

A beavatkozások közül 11 (79%) volt profilaktikus. Kísérő beavatkozásként 2 (14,3%) teljes aortaívcsere végeztünk. A műteti idő 250 (238,8–342,8) perc, az aortalefogási idő $132,8 \pm 24,49$ perc volt. 4 (28,6%) alkalommal volt szükség DHCA-ra.

Intraoperatív szövödményként 2 esetben arrhythmia fordult elő ezen műteti típus esetén. Korai posztoperatív szövödményként 1 betegnél vérzés, 4 (28,6%) betegnél szívritmuszavar (posztoperatív pitvarfibrilláció), míg 1 esetben pericardialis tamponád alakult ki. Késői posztoperatív szövödmény nem lépett fel.

A teljes utánkövetési idő alatt az ezen módszerrel operált betegek esetén nem volt szükség reoperációra, és nem fordult elő halálozás.

A csoportok összehasonlítása

Az 1. táblázatban foglaltuk össze a különböző elektív és sürgős műtéten áteső betegek klinikai adatait és a műtétekkel kapcsolatos információkat. Az egyszerűség kedvé-

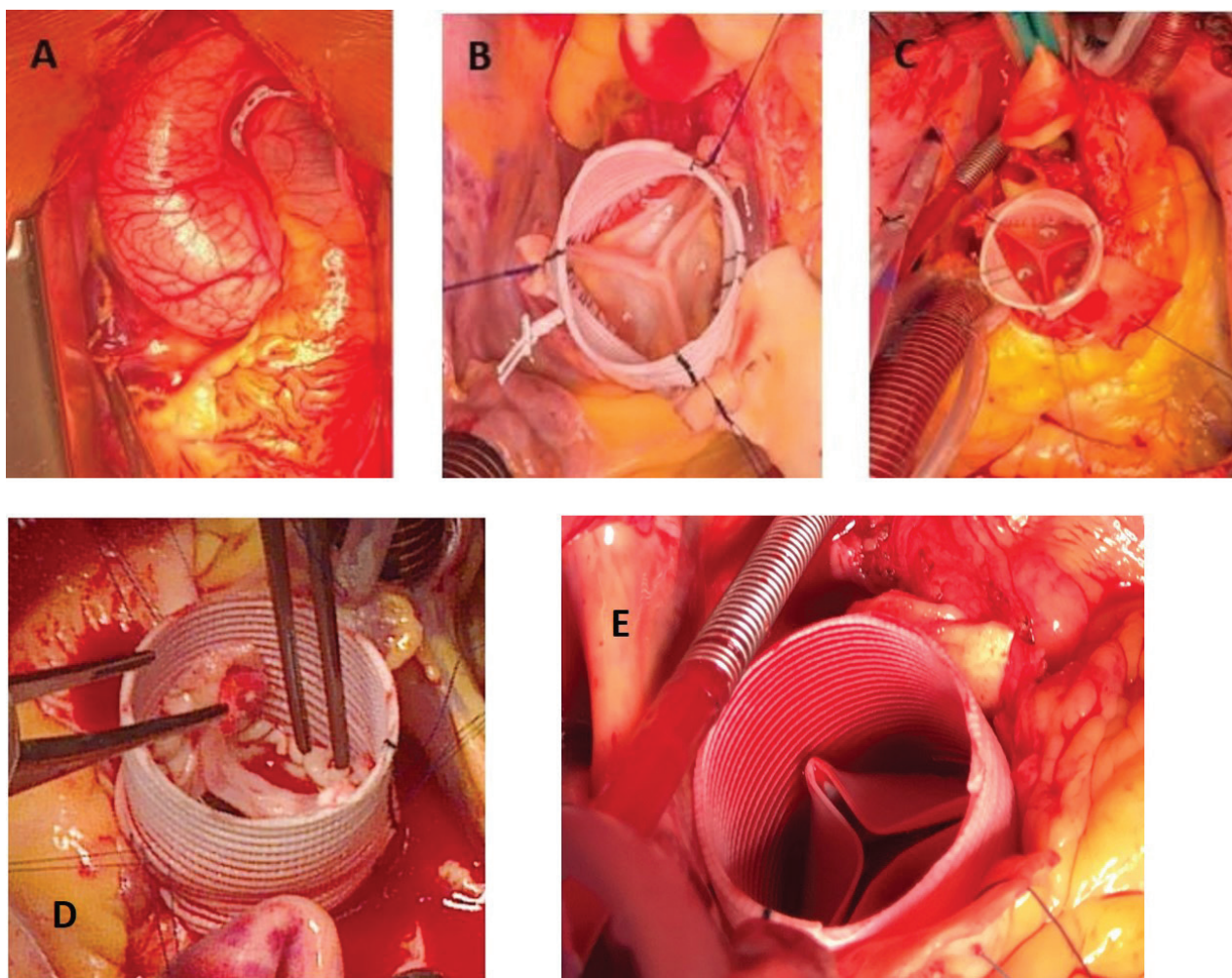
ért a továbbiakban a műtéteket Bentall, David és Yacoub néven is említjük. Az aortagyök intraoperatív képe látható az 1. ábrán.

A csoportok nemi eloszlása, műtétkori átlagéletkora, BMI-értéke és a komorbiditások tekintetében nem volt különbség a csoportok között.

A felszálló aorta átmérője szignifikánsan nagyobb volt a Bentall-csoportban, mint a David- és Yacoub-műtéten átesettek között ($p = 0,0114$ és $p = 0,0066$). A David- és Yacoub-csoportok összevetésekor ebben a tekintetben nem volt eltérés ($p > 0,9999$).

Az operáció előtti aortaregurgitatio foka szignifikánsan nagyobb volt a Bentall-műtéten átesőkön, mint a Yacoub-, és tendenciózusan nagyobb, mint a David-csoportban ($p < 0,0001$ és $p = 0,0195$), míg az utóbbi 2 csoport összevetésekor nem mutatkozott különbség ($p = 0,6542$).

A műteti jellemzőkben is adódtak különbségek a csoportok között. A cardiopulmonalis bypass (CPB) használatának ideje szignifikánsan hosszabb volt David-beavatkozás során, mint Bentall-műtétnél ($p = 0,0013$). Ezzel párhuzamosan az aortalefogás ideje is szignifikán-



1. ábra | Aortagyök-rekonstrukciós műtét intraoperatív képei. A) Jelentősen tágult felszálló aorta. B, C) Az aortagyök remodellációja Yacoub szerint. D) Aortagyök-reimplantáció (David-műtét). E) Bentall-műtét intraoperatív képe (biológiai billentyűt tartalmazó conduit)

2. táblázat | Szövődmények a műtéti típusok szerint

	Bentall–DeBono- műtét (n = 62)	David I. műtét (n = 13)	Módosított Yacoub-műtét (n = 14)
Intraoperatív szövődmény (%)			
Vérzés	6	8	0
Arrhythmia	8	23	14
Korai posztoperatív szövődmény (%)			
Vérzés	5	15	7
Arrhythmia	3	31	29
Pericardialis tamponád	0	8	7
Késői posztoperatív szövődmény (%)			
Vérzés	2	0	0
Arrhythmia	2	0	0

san hosszabb volt David-műtét esetén, mint Bentall-operáció kapcsán ($p = 0,0048$). Az 5 óránál hosszabb műtétek előfordulása gyakoribb volt David-operációkor, mint a másik két műtét esetén, de az eltérés nem volt szignifikáns. A DHCA alkalmazásának gyakorisága tekintetében nem volt különbség a csoportok között.

David- és Yacoub-műtétek kapcsán szignifikánsan gyakrabban alakult ki korai posztoperatív szövődmény, mint Bentall-beavatkozások esetén ($p = 0,0005$ és $p = 0,0037$). A késői szövődmények tekintetében nem volt különbség (2. táblázat).

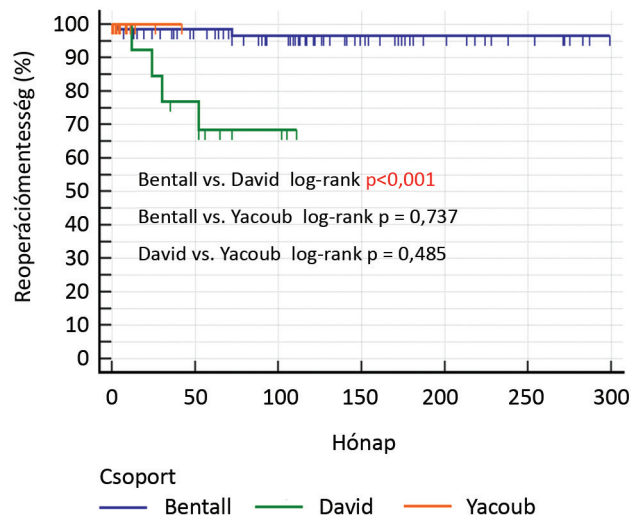
Bentall-műtétek kapcsán szignifikánsan kisebb gyakorisággal fordult elő profilaktikus beavatkozás, mint David- és Yacoub-operációk esetén ($p = 0,0153$ és $p = 0,0085$).

A log-rank teszt alapján a reoperációmentesség szignifikánsan gyakoribb volt Bentall-műtét esetén, mint David-beavatkozást követően ($p < 0,001$). A Bentall- és a Yacoub-, illetve a David- és a Yacoub-csoportokat összehasonlítva nem találtunk közöttük különbséget ($p = 0,713$ és $p = 0,485$) (2. ábra). A műtéti típusok reoperációmentességének összehasonlításakor a teljes utánkövetési időszakot vettük figyelembe, amely Bentall-műtét esetén 299 hónap, David-operációkor 111 hónap, míg Yacoub-beavatkozás esetén 42 hónap volt.

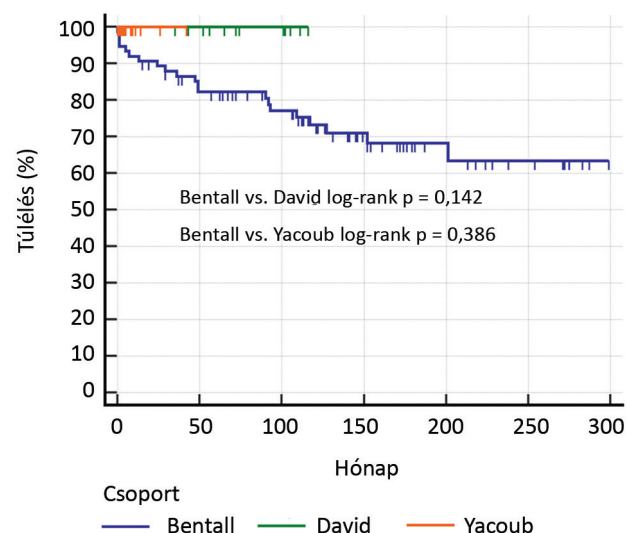
A túlélés tekintetében a log-rank teszt alapján nem volt különbség a csoportok között (Bentall vs. David: $p = 0,142$ és Bentall vs. Yacoub: $p = 0,386$) (3. ábra). A túlélést szintén a teljes utánkövetési időszakra vonatkoztatva vizsgáltuk, amely Bentall-műtét esetén 299 hónap, David-operációkor 116 hónap, míg Yacoub-beavatkozás esetén 42 hónap volt.

Megbeszélés

Marfan-szindrómában az aortagyök-rekonstrukciós műtétek általában a betegek fiatalabb életkorában válnak szükségessé [35, 36]. Az adekvát szívsebészeti kezelési



2. ábra | A 3 műtéti típus reoperációtól való mentességének Kaplan–Meier-görbéje. David-beavatkozás esetén a reoperáció szignifikánsan gyakoribb, mint Bentall-műtétkor. Összehasonlításkor a teljes utánkövetési időszakot vettük figyelembe, amely Bentall-műtét esetén 299 hónap, David-operációkor 111 hónap, míg Yacoub-beavatkozás esetén 42 hónap volt



3. ábra | A 3 műtéti típus túlélésének Kaplan–Meier-görbéje. Bentall-műtét esetén a teljes követési időszak idején a túlélés $67,7 \pm 7,9\%$ -nak adódott. Összehasonlításkor a teljes utánkövetési időszakot vettük figyelembe, amely Bentall-műtét esetén 299 hónap, David-operációkor 116 hónap, míg Yacoub-beavatkozás esetén 42 hónap volt

lehetőségek kialakulása előtt a Marfan-szindrómában szenvedő betegek várható élettartama jóval alulmaradt a normálpopulációénak. 1972-ben *Murdoch és mtsai* vizsgálatában az elhunyt Marfan-szindrómás betegek átlagéletkora mindösszesen 32 év volt; az ismert halálokok 70%-ának háttérében az aorta dilatációja és azok komplikációi álltak [37]. Az életet veszélyeztető aortadissectio epidemiológiájának nagyszámú beteganyaggon történő vizsgálatok Marfan-szindrómás betegekben 38, míg a nem beteg populációban 63 éves átlagéletkorban alakult

ki a dissectio [36]. A dissectio kialakulásának valószínűsége az aorta átmérőjével egyenes arányban áll [38], mindezek hangsúlyozzák a betegek követésének és a korai műtéti beavatkozások elvégzésének szükségességét Marfan-szindrómás betegeken. Vizsgálatunkban ennek megfelelően alakult a Marfan-szindrómás betegek műtétkori életkora, amely 29,69 (21,98–41,25) év volt a Bentall–DeBono-csoportban, míg a David I. és a módosított Yacoub-operáción átesők esetén $29,15 \pm 11,99$ és $35,29 \pm 14,14$ évnek adódott.

A fiatal életkorban elvégzett operáció azt is jelenti, hogy a műtetre kerülő betegek nem rendelkeznek komolyabb mellékbetegségekkel. Számottevő komorbiditásként mindössze magas vérnyomás fordult elő a Bentall-műtétes csoportban (35%), de ez nem volt szignifikánsan nagyobb, mint a másik két csoport esetén.

A Bentall-műtetre kerülő betegeknél szignifikánsan nagyobb volt az aortaregurgitatio foka, mint a Yacoub-, illetve tendenciózusan nagyobb, mint David-operációk kapcsán. A regurgitatio mértéke nyilvánvalóan összefüggésben áll az aorta átmérőjének méretével. A Bentall-csoportban található, szignifikánsan nagyobb aortaátmérők magyarázata lehet, hogy ezen műtétek között szignifikánsan kisebb arányban fordult elő profilaktikus beavatkozás, mint a David- és Yacoub-operációk esetén.

A gyökerekonstruktív műtétek kapcsán szövődményként a leggyakrabban ritmuszavarok (posztoperatív pitvarfibrilláció) léptek fel, ezt követte a posztoperatív vérzés. A David-műtéten átesettek több mint felében fordult elő komplikáció az operációt követő első 30 napban, míg a Yacoub-csoportban ez kevesebb beteget érintett.

A késői szövődmények tekintetében nem volt különbség a vizsgált csoportok között.

David-műtét esetén szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a CPB és az aortalefogás ideje, következményesen hosszabb műtéti idővel kellett számolnunk, mint a Bentall-típusnál. Hasonló témában írt közleményben a Bentall- és a David-műtéteket összehasonlító metaanalízis a David-operációk kapcsán hosszabb CPB- és aortalefogási időket talált [35]. *Coselli és mtsai* 316, Marfan-szindrómás beteg aortagyök-rekonstrukcióját elemezték, és összehasonlították a TRR-t a billentyűmegőrző aortagyök-rekonstrukciókkal. Eredményeik alapján a TRR szignifikánsan rövidebb CPB- és aortalefogási idővel járt, ami megfelel a billentyűmegőrző műtétek nehezebb technikai kivitelezhetőségének [39]. A mi vizsgálatunk során a technikailag komplexebb Yacoub-műtétek CPB- és aortalefogási ideje nem különbözött a Bentall-beavatkozásokétól, amelyek hasonló hosszúságúak volt, mint a már említett metaanalízis [35] esetén, tehát az egyenlő idők nem a Bentall-műtétek elnyújtottsága miatt voltak. Ezen eredményeink mutatják, hogy az összetettebb Yacoub-operáció elvégezhető a műtéti idő megnyúlása nélkül, ezt azonban nem mondhatjuk el a David-beavatkozásról. Ez volt az alapvető oka annak, hogy az elsőként bevezetett, David-féle

műtéti technikáról a módosított remodellációs technikára tértünk át, annak könnyebb kivitelezhetősége és reprodukálhatósága miatt. Mint eredményeink is mutatják, a posztoperatív szövődmények tekintetében is kedvezőbb volt a remodellációs műtét.

David-műtét esetén a primer műtét elégtelensége miatt szignifikánsan gyakrabban volt szükség reoperációra, mint Bentall-operáció kapcsán (2. ábra). Marfan-szindrómában a betegség következtében az aortabillentyű struktúrája is károsodhat [40], ami magyarázatul szolgálhat a billentyűmegőrző beavatkozások során megfigyelt nagyobb reoperációs rátára. *Benedetto és mtsai* metaanalízisükben billentyűmegőrző műtétek esetén négyszeres, aortabillentyűn történő reintervenciók rátát találtak a billentyű cseréjével járó műtétekhez képest. Amikor a reimplantációs technikákat hasonlították össze a Bentall-műtétekkel, az előbbieket továbbra is alsóbbrendűnek bizonyultak ebben a tekintetben hosszú távon [21]. *Shrestha és mtsai* az intézetükben végzett David-műtétek elemzésekor a Marfan-szindrómás populációnál 23%-os reoperációs arányt találtak 12 év utánkövetés távlatában [41]. *Nicolo és mtsai* vizsgálata 20 év utánkövetés során szintén kisebb arányú billentyűeredetű beavatkozást regisztrált a Bentall-műtétek esetében [42]. A Bentall-műtétek esetén azonban *Vallabhajosyula és mtsai* magasabb posztoperatív vérzési rátát és magasabb permanens pacemaker-beültetési igényt talált a David-műtétekhez képest [27]. *Price és mtsai* (David-munkacsoport) 10 éves utánkövetés adatait elemezve kimutatták, hogy a Bentall-műtétek esetén a műbillentyű okozta szövődmények jóval gyakoribbak, mint a David-műtét esetében (23% vs. 4%) [24]. *Flynn és mtsai* egy metaanalízis adatait elemezve publikálták, hogy aortagyök-rekonstrukciónál billentyűmegtartás esetében szignifikánsan alacsonyabb az endocarditis és a thromboemboliás szövődmények aránya a Bentall-műtétekhez képest [26].

Módosított Yacoub-műtétek esetén a másik két csoporthoz képest nem találtunk különbséget a reintervenció tekintetében, azonban messzemenő következtetések levonásához hosszabb követési időre van szükség. *Schäfers és mtsai* 2017-ben közzétették eredményeiket a Marfan-szindrómás betegeken (67 beteg) végzett módosított Yacoub-műtéttel, melyben megállapították, hogy ezen műtét segítségével 10 éves utánkövetés során csak a betegek 15%-ában volt szükség ismételt beavatkozásra [25]. Vizsgálatunkban a túlélés tekintetében nem mutatkozott különbség a három műtéti típus között. A teljes utánkövetési idő (lásd feljebb) alatt a hosszú távú túlélés $67,7 \pm 7,9\%$ -nak bizonyult Bentall-műtét esetén, míg 100% volt David- és Yacoub-operációk kapcsán (3. ábra). Az utóbbiaknál azonban jelentősen rövidebb követési idők álltak rendelkezésre. A Bentall-csoport hosszú távú túlélésével kapcsolatban fontos hangsúlyozni, hogy a műtétek mindössze 39%-a volt profilaktikus.

Vizsgálatunk korlátja, hogy az utánkövetési idők nem azonosak a csoportok között. Ennek ellenére értékes kö-

vetkeztetések vonhatók le a 3 műtéti típus összehasonlításakor. David- és Yacoub-műtéteknél az elemszám alacsony, illetve a Yacoub-csoportban az utánkötési idő nem kellően hosszú, hogy a reoperációról és a hosszú távú túlélésről megfelelő képet kapjunk.

Következtetés

Eredményeink azt mutatják, hogy az arany standard műtétnek számító Bentall-műtét a nemzetközi adatoknak megfelelően jó hosszú távú eredménnyel reprodukálható a Marfan-szindrómás populációban. Napjainkban adott betegcsoportokban a billentyűmegtartó műtétek válnak hangsúlyossá, tekintettel a ritkább késői szövődményekre és a betegek életminőségére. Klinikánkon a billentyűmegtartó gyökerekonstruációs műtétek között a rövidebb CPB- és aortalefogási idők következtében a módosított Yacoub-műtét kedvezőbbnek adódik, mint a David I. műtét. Mind a nemzetközi, mind a saját adataink alapján a billentyűmegtartó gyökerekonstruációs műtéti típusok is sikerrel végezhetők a Marfan-szindrómás betegek esetében. Ám a fentebb említett limitációknak megfelelően hosszabb távú betegkövetésre van szükség, hogy a 3 csoport reoperációs rátáját és hosszú távú túlélését pontosan meghatározhassuk. Mindazonáltal Marfan-szindrómás betegek szisztematikus és rendszeres követésével és a profilaktikus beavatkozás elvégzésével jelentősen csökkenthető a betegek korai érkatasztrófák által okozott mortalitása.

Anyagi támogatás: A kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja finanszírozta, a Semmelweis Egyetem Terápiás Fejlesztés tématerületi programja keretében. A jelen tanulmány megjelenését a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatta (NKFIA; NVKP_16-1-2016-0017 Nemzeti Szívprogram).

Szerzői munkamegosztás: P. M., S. R., B. K.: Adatgyűjtés, az adatok kiértékelése, statisztikai elemzés, a kézirat elkészítésében való részvétel. S. C.-M., Á. B., K. Á.: Adatgyűjtés, a kézirat elkészítésében való részvétel. H. I., Sz. A., N. E., K. A., B. E., M. B., Sz. Z.: A kézirat ellenőrzése, szakmai tanácsadás. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki a Marfan-szindrómások közösségének és beteg-érdekvédelmi munkatársunknak, *Varró Csillának* a munkánk során nyújtott támogatásukért.

Irodalom

- [1] Dietz H. Marfan syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.) GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle, WA, 1993; pp. 1–22. [Updated: Oct 12, 2017]
- [2] Szabolcs Z, Nagy G, Bartha E, et al. Total proximal reconstruction of chronic aortic dissection in patients with Marfan syndrome. [Marfan-kóros betegekben észlelt krónikus aorta dissectio teljes proximális korrekciója.] *Orv Hetil.* 1997; 138: 681–685. [Hungarian]
- [3] Fazekas A. Marfan syndrome and aortic aneurysm. Letters to the Editor. [A Marfan-szindróma és az aorta aneurysmája. Levelek a Szerkesztőhöz.] *Orv Hetil.* 1972; 113: 2381. [Hungarian]
- [4] Szabolcs Z, Hüttl T, Szudi L, et al. Aortic root reconstruction in a nine-year-old child: a case report. *J Hear Valve Dis.* 2009; 18: 220–222.
- [5] Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965–1976.
- [6] Ágg B, Benke K, Szilveszter B, et al. Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014; 14: 47.
- [7] Benke K, Ágg B, Mátyás G, et al. Gene polymorphisms as risk factors for predicting the cardiovascular manifestations in Marfan syndrome: role of folic acid metabolism enzyme gene polymorphisms in Marfan syndrome. *Thromb Haemost.* 2015; 114: 748–756.
- [8] Ágg B, Szilveszter B, Daradics N, et al. Increased visceral arterial tortuosity in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 91.
- [9] 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.
- [10] Benke K, Ágg B, Meienberg J, et al. Hungarian Marfan family with large *FBNI* deletion calls attention to copy number variation detection in the current NGS era. *J Thorac Dis.* 2018; 10: 2456–2460.
- [11] Benke K, Ágg B, Szilveszter B, et al. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J.* 2013; 20: 227–234.
- [12] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010; 47: 476–485.
- [13] LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection. *Nat Rev Cardiol.* 2011; 8: 103–113.
- [14] Ades L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. *Hear Lung Circ.* 2007; 16: 28–30.
- [15] Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38: 2739–2791.
- [16] 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. *Circulation* 2010; 121: e266–e369. [Erratum: *Circulation* 2010; 122(4): e410.]
- [17] Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968; 23: 338–339.
- [18] Aomi S, Nakajima M, Nonoyama M, et al. Aortic root replacement using composite valve graft in patients with aortic valve disease and aneurysm of the ascending aorta: twenty years' experience of late results. *Artif Organs* 2002; 26: 467–473.
- [19] Benke K, Ágg B, Szabó L, et al. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. *J Cardiothorac Surg.* 2016; 11: 19.

- [20] Mookhoek A, Korteland NM, Arabkhani B, et al. Bentall procedure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101: 1684–1689.
- [21] Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, et al. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97: 955–958.
- [22] David TE. The aortic valve-sparing operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141: 613–615.
- [23] Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115: 1080–1090.
- [24] Price J, Magruder JT, Young A, et al. Long-term outcomes of aortic root operations for Marfan syndrome: a comparison of Bentall *versus* aortic valve-sparing procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151: 330–338.
- [25] Schneider U, Ehrlich T, Karliova I, et al. Valve-sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome – the Hamburg experience. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6: 697–703.
- [26] Flynn CD, Tian DH, Wilson-Smith A, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes in Marfan patients undergoing aortic root surgery by composite-valve graft or valve sparing root replacement. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6: 570–581.
- [27] Vallabhajosyula P, Szeto WY, Habertheuer A, et al. Bicuspid aortic insufficiency with aortic root aneurysm: root reimplantation *versus* Bentall root replacement. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102: 1221–1228.
- [28] Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 1344–1350.
- [29] David TE, David CM, Ouzounian M, et al. A progress report on reimplantation of the aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 161: 890–899.e1.
- [30] Martens A, Beckmann E, Kaufeld T, et al. Valve-sparing aortic root replacement (David I procedure) in Marfan disease: single-centre 20-year experience in more than 100 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55: 476–483.
- [31] Pólos M, Benke K, Ágg B, et al. Psychological factors affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. *Ann Palliat Med.* 2020; 9: 3007–3017.
- [32] Benke K, Ágg B, Pólos M, et al. The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 253.
- [33] Kuniyama T, Arimura S, Sata F, et al. Aortic annulus does not dilate over time after aortic root remodeling with or without annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 155: 885–894.e3.
- [34] Ágota A, Ágg B, Benke K, et al. The establishment of the Marfan syndrome biobank in Hungary. [Marfan-szindróma biobankjának létrehozása.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 296–302. [Hungarian]
- [35] Burgstaller JM, Held U, Mosbahi S, et al. A systemic review and meta-analysis: long-term results of the Bentall *versus* the David procedure in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 54: 411–419.
- [36] de Beaufort HW, Trimarchi S, Korach A, et al. Aortic dissection in patients with Marfan syndrome based on the IRAD data. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6: 633–641.
- [37] Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, et al. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1972; 286: 804–808.
- [38] Saeyeldin A, Zafar MA, Velasquez CA, et al. Natural history of aortic root aneurysms in Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017; 6: 625–632.
- [39] Coselli JS, Volguina IV, LeMaire SA, et al. Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147: 1758–1767.e4.
- [40] Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, et al. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1997; 63: 1012–1017.
- [41] Shrestha M, Baraki H, Maeding I, et al. Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41: 56–61.
- [42] Nicolo F, Romeo F, Lio A, et al. Long-term results of aortic root surgery in Marfan syndrome patients: a single-center experience. *J Heart Valve Dis.* 2017; 26: 397–404.

(Pólos Miklós dr.,
Budapest, Városmajor u. 68., 1122
e-mail: miklospolos@gmail.com)

„Numquam periculum sine periculo vincitur.”
(Veszélyt nem győzhetsz le veszélytelen.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)