

Marfan-oireyhtymä lapsilla ja aikuisilla

EERO JOKINEN

ILKKA KAITILA

JORMA KOKKONEN

Tiivistelmä

Marfan-oireyhtymä (MFS) on vallitsevasti periytyvä harvinainen sidekudossairaus, jonka elinmanifestaatiot aiheuttavat potilaalle usein jo lapsuudesta alkavan moniongelmaisen sairauden. MFS-potilaat tulee tunnistaa ja saattaa hoidon ja seurannan piiriin nykyistä varhaisemmin, jo lapsuudessa. Tässä katsauksessa esitetään diagnostiikan, hoidon ja seurannan voimakasta keskittämistä. MFS:n keskeisin sairastavuutta ja kuolleisuutta aiheuttava muutos on nousevan aortan laajentuma, ja siihen liittyvä dissekoituma. Elektiivisen aorttakirurgian tavoite on estää dissekoituma ja kirurgian kehittymisen myötä MFS-potilaiden ennuste onkin huomattavasti parantunut. Tällä hetkellä ei ole kuitenkaan tarjolla lääkehoitoa, joka estäisi aortan laajenemisen ja poistaisi kirurgisen hoidon tarpeen. Uudet perustutkimuksen havainnot, joiden mukaan angiotensiinireseptorin salpaajat estävät koe-eläinmallissa aortan laajenemisen, kaipaavat kipeästi laajoja kontrolloituja tutkimuksia.

Johdanto

Marfan-oireyhtymä (MFS) on vallitsevasti periytyvä harvinainen sidekudossairaus, jonka tärkeimmät kliiniset oireet ja löydökset lääkärikunta uskoo oppikirjojen perusteella tuntevansa. Kaikki MFS-potilaat ovat pitkiä, hoikkia, hämähäkkisormisia, likinäköisiä ja heillä on riski aortan dissekoitumaan. Kun MFS:n molekyyligeneettinen syy, fibrilliini-geenin mutaatio v. 1991 selvisi, uskottiin diagnoosin olevan luotettavasti varmistettavissa. Ainoastaan potilaiden kliinisten ongelmien ehkäisyn ja hoidon arveltiin edelleen olevan ongelmallisia. Kaikki edellä esitetyt käsitykset ovat viimeisten 10 vuoden aikana osoittautuneet vääriksi.

MFS on harvinainen sairaus, mutta luotettavia esiintymislukuja ei ole saatavissa. Arviot vaihtelevat välillä 1:5 000 – 1:1 000. Tämän perusteella maassamme tulisi olla 500 – 1 000 MFS-potilasta. HYKS:n Perinnöllisyyslääketieteen yksikön 30 vuoden aikana kertyneen potilastiedoston ja Suomen Marfan-yhdistyksen jäsenrekisterin perusteella Suomessa tunnetaan n. 400 familiaalista aortan sairautta sairastavaa, joista ainoastaan kolmanneksella on varmuudella MFS. Onkin todennäköistä, että suurimmalla osalla Suomen MFS-potilaista diagnoosia ei ole vielä tehty.

MFS:n keskeisin sairastavuutta ja kuolleisuutta aiheuttava piirre on nousevan aortan laajentuma ja tähän liittyvä dissekoituma. Kun v. 1972 keskimääräinen kuolinikä oli 32 vuotta ja eliniän odote 48 vuotta, v. 1995 kuolinikä oli noussut 41 vuoteen ja eliniän odote 72 vuoteen (1). MFS:n ennusteen paraneminen johtuu potilaiden hoidon ja seurannan keskittämisestä sekä hoidon, erityisesti kirurgian, kehittymisestä. On kuitenkin todennäköistä, että ennusteen paranemista osoittavat luvut perustuvat valikoituun potilasaineistoon eikä tilanne ole Suomessa edes tyydyttävä.

Marfan-oireyhtymän kliiniset piirteet

MFS on sidekudossairaus, jonka ilmenee luustossa, nivelissä, keuhkoissa, silmissä, keskushermostossa, ihossa sekä erityisesti sydän- ja verenkiertoelimistössä.

MFS:n kliiniset oireet ja löydökset ovat hyvin vaihtelevat samankin perheen jäsenillä ja riippuvat myös sukupuolesta ja erityisesti potilaan iästä. Alle 18-vuotiailla diagnosoitu sairaus on yleensä vaikea ja nopeasti etenevä.

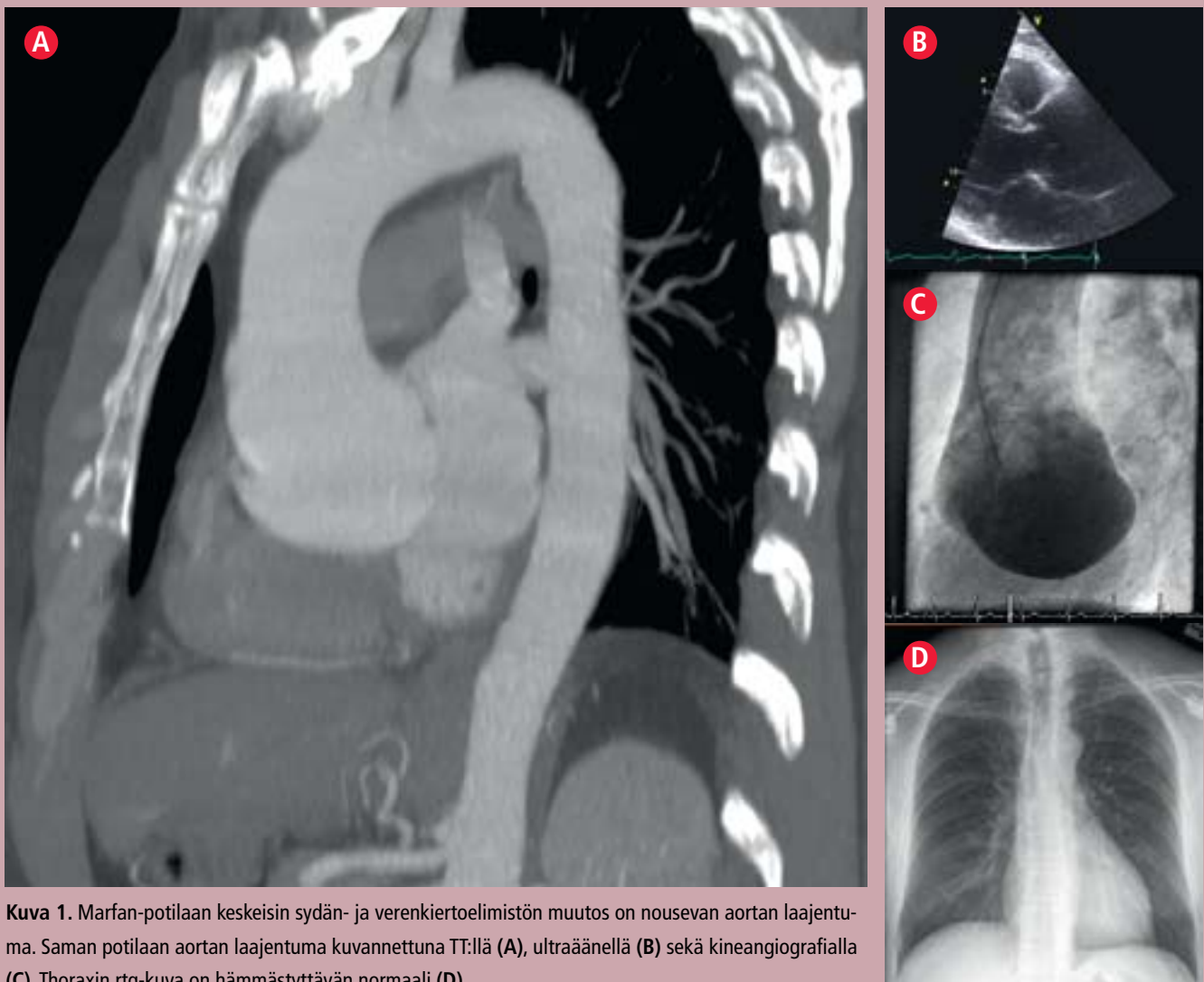
Keskeisin sydän- ja verenkiertoelimistön muutos on nousevan aortan laajentuminen (kuva 1). Tavallisesti aortta laajenee vuosien kuluessa ja on harvinaista lapsuusiässä. Aorttaläpän vuoto ja siitä seuraava vasemman kammion pettäminen ovat useimmiten seurausta nousevan aortan laajentumisesta. Mitraaliläpän prolapsia ja vuotoa esiintyy kolmanneksella potilaista, erityisesti lapsena diagnosoiduilla ja naisilla. Lapsena diagnosoiduilla oireyhtymään voivat liittyä myös vaikea sydämen vajaatoiminta, yleensä mitraaliläpän vuotoon liittyen. Eräässä tutkimuksessa havaittiin yli 80 %:lla lapsipotilaista nousevan aortan laajentuma, mitraaliläpän vuoto tai molemmat (2).

Arvioidaan, että klassisessa MFS:ssä, jossa diagnosoitiin tehdään varhaislapsuuden jälkeen, n. 90 %:lla poti-

laista on jokin sydäntapahtuma elämänsä aikana. Näitä ovat nousevan aortan korjausleikkaus, aortan dissektio tai mitraaliläpän korjausleikkaus (1).

Vastoin yleistä käsitystä MFS-potilaat eivät aina ole ikäisiään pitempiä. Sen sijaan he ovat epäsuhtaisen pitkäraajaisia ja erityisesti kädet, sormet ja jalkaterät ovat pitkät ja kapeat ja nivelet voivat olla ylitaipuvat. Kasvuikässä potilaille usein kehittyy skolioosi (60 %:lle) ja heidän rintakehäänsä kehittyy joko epäsymmetrinen, vasemmalle kohoava ”kananrinta” tai rintalastan ”suutarinkuoppa”. MFS-potilaan liikkuminen on usein kömpelöä, mikä johtuu pitkäraajaisuudesta, yleisestä lihasheikkoudesta, keskivartalolihavuudesta ja erityisesti lonkkanivelten liikerajoituksesta.

MFS-potilaan näkökykyä alentaa usein jo varhaislapsuudessa vahva myopia (30 %:lla) ja joskus synnyntäinen, mutta yleensä myöhemmin kehittyvä osittainen tai täydellinen linssiluksaatio (40–55 %:lla). Näiden muutosten komplikaationa voi kehittyä heikkonäköisyys, retinan tai lasiaisen irtauma.



Kuva 1. Marfan-potilaan keskeisin sydän- ja verenkiertoelimistön muutos on nousevan aortan laajentuma. Saman potilaan aortan laajentuma kuvannettuna TT:llä (A), ultraäänellä (B) sekä kineangiografialla (C). Thoraxin rtg-kuva on hämmästyttävän normaali (D).

Deformoitunut rintakehä voi aiheuttaa restriktiivisen keuhkofunktion aleneman. MFS-potilailla keuhkon kärkeosien rakkuloiden laajentumat (bullat) ovat tavallisia. Tämä lisää huomattavasti spontaanin tai operatiivisiin toimenpiteisiin liittyviin ilmarinnan riskiä.

Jopa 70–95 %:lle MFS-potilaista kehittyy vähitellen lanne-ristirangan selkäydinkanavan kovakalvon laajentuma eli duraektasia. Se aiheuttaa alaselän kroonista, joskus alaraajoihin säteilevää kipua ja lihasheikkoutta, joskus harvoin myös rakon tai suolen pareesioireita. Äskettäin totesimme 18-vuotiaalla MFS-potilaalla niin laajan lantion alueen duraektasian, että se oli erehdyksessä operoitu suurena ovariokestana. Seurauksena oli aivonestepaineen lasku ja erittäin hankala päänsärky.

Sidekudosheikkoudesta johtuen MFS-potilailla on reisien, alavatsan, rintarauhasen, alaselän ja olkavarsien alueelle paikantuvia ihojuovia (strioja). Nivustyryä ja lattajalat ovat myös tavallisia MFS-potilaan ongelmia.

Marfan-oireyhtymän diagnostiikka

MFS:n epäily herää sekä lapsilla että aikuisilla hoikan ja pitkäraajaisen ruumiinrakenteen, rintakehädeformiteetin, myopian ja linssiluksaation perusteella. Valitettavan usein MFS paljastuu edelleen vasta aortan dissekoituman seurauksena.

MFS-diagnoosin asettaminen on vaikeaa. Diagnostisista kriteereistä on koetettu sopia useaan otteeseen, viimeksi v. 1996 (3). Kriteerit huomioivat kuuden elinjärjestelmän kliiniset piirteet, sukutiedot ja mahdolliset molekyylogeneettiset tutkimustulokset. Kliiniset piirteet potilaassa on melko yksinkertaista tutkia, mutta niitä on yhteensä 30 ja niiden diagnostinen painoarvo vaihtelee. Löydökset jaetaan pää- ja sivukriteereihin (4). Yksinkertaistaen, MFS-diagnoosi edellyttää pääkriteeriä kahdessa ja sivukriteeriä yhdessä elinjärjestelmässä (taulukko 1). Nämä kriteerit eivät kuiten-

Elinjärjestelmä	Pääkriteerit	Sivukriteerit
Luusto	Luuston pääkriteeriin tarvitaan vähintään 4 alla olevaa painavaa piirrettä Painavat piirteet <ul style="list-style-type: none"> ● Pectus carinatum ● Leikattu pectus excavatum ● Epäsuhtaisuus: istuinkorkeus% < 49; syli/pituus > 1.05 ● Ranne- ja peukalopiirteet ● Kyynärnivelen ojennus < 170 astetta ● Pes planus ● Lonkkanivelen protruusio 	Luuston sivukriteeriin tarvitaan 2 painavaa piirrettä tai 1 painava piirre ja 2 alla olevaa kevyttä piirrettä Kevyet piirteet <ul style="list-style-type: none"> ● Pectus excavatum ● Nivelten ylitaipaisuus ● Korkea suulaki, ahtautunut hampaisto ● Tyypiskasvot
Silmät	Linssiluksaatio	Litteä sarveiskalvo Myopia Iiriksen hypoplasia
Sydän ja verisuonet	Aortan tyven laajentuma Nousevan aortan dissekoituma	Mitraaliläpän prolapsi Keuhkovaltimon laajentuma alle 40 v iässä Mitraaliannuluksen kalkkeutuma alle 40 v iässä Laskevan tai abdominaalisen aortan laajentuma tai dissekoituma
Keuhkot	----	Spontaani ilmarinta Apikaalinen bulla
Iho/sidekudokset	----	Atroofiset ihostriat Toistuvat tyrät
Kovakalvo	Lumbosakraalinen duraektasia	----
Perinnöllisyys	Yhdellä vanhemmista, lapsista tai sisaruksista MFS FBN1-geenin mutaatio DNA-merkkikohta kytkeytynyt perheen MFS-potilaisiin	----

Taulukko 1. Marfan-oireyhtymän diagnostiset kriteerit. MFS-diagnoosiin tarvitaan pääkriteeri kahdessa ja tämän lisäksi sivukriteeri yhdessä elinjärjestelmässä (4).

kaan ole luotettavia lapsia tutkittaessa. Diagnoosi tulisi tehdä perinnöllisyyslääketieteen yksiköissä (ks. MFS-potilaan hoidon ja seurannan järjestäminen).

Marfan-oreyhtymän genetiikka ja patofysiologia

MFS periytyy vallitsevasti. Tästä seuraa sairauden 50 %:n uusiutumiskahva potilaan jälkeläisellä. Useimmiten MFS ilmeneekin useassa perättäisessä sukupolvessa. On kuitenkin osoittautunut, että 25–30 % MFS-potilaista on saanut sairauden uuden mutaation seurauksena, jolloin aikaisemmissa sukupolvissa tai potilaan sisarusjoukossa ei ole potilastapauksia.

MFS aiheutuu useimmiten fibrilliini-1:tä (FBN1) koodittavan *FBN1*-geenin mutaatioista kromosomissa 15. *FBN1*-geenin mutaatioita tunnetaan nykyisin jo n. 600. Mutaatio löytyy aineistoista riippuen 65–90 %:lla MFS-potilaista. Äskettäin on selvinnyt, että MFS voi aiheutua myös transforming growth factor β :n (TGF- β) reseptorien 1 ja 2 (*TGFBR1* ja *TGFBR2*) geenien mutaatioista (ks. erotusdiagnoosi). *FBN1* on solunulkoisen väliaineen tukiproteiini, joka on tärkeä osa valtimoiden keskikerroksen ja myös sydänlappien sidekudoksen mikrofibrillejä, joilla taas on keskeinen osuus kudosten kimmoisuutta säätelevien elastiinisaiteiden muodostumisessa. Kystistä median nekroosia, mikä on MFS:ssa tyypillinen valtimon seinämärakenteen patologisanatominen löydös, luonnehtii elastisten säikeiden hajoaminen ja epäjärjestys. MFS:ssä aorta onkin normaalia jäykempi ja sen kimmoisuus on alentunut. Aortan keskikerroksen mikrofibrillien puutteellinen toiminta aiheuttaa sen, että aortan kyky kestää painekuormaa huononee ja sen seurauksena valtimo voi laajentua. Joissakin tapauksissa kehittyy myös merkittävä mitraaliläpän vuoto. Oikean puolen rakenteissa nähdään harvoin muutoksia, tosin joskus keuhkovaltimokin voi laajentua. Molekyylibiologisella tasolla *FBN1*:n keskeinen tehtävä on säädellä TGF- β :n signaaliketjun aktiviteettia. TGF- β on tärkeä solujen kasvua ja toimintaa säätelevä sytokiini. *FBN1*-geenin sekä *TGFBR1*- ja *TGFBR2*-geenin mutaatiot johtavat signaaliketjun yliaktiiviteettiin, minkä uskotaan selittävän MFS:n kliiniset piirteet (5).

Marfan-oreyhtymän erotusdiagnoosi

Potilasaineistojen analysointi on paljastanut joukon MFS:n kaltaisia sairauksia, joille yhteisenä piirteenä on familiaalinen aortan laajentuma. Äskettäin on selvinnyt, että MFS:n kaltainen sairaus, Loeys-Dietz-

oireyhtymä (LDS), voi aiheutua myös *TGFBR1*- ja *TGFBR2*-geenin mutaatioista. LDS:lle on tyypillistä koko valtimopuuston käsittävä kiemurtelu- ja laajentumistaipumus, rintakehän, selkärangan ja kallon deformiteetit sekä kehitysvammaisuus. Nouseva aorta voi dissekoitua jo vähäisen laajentumisen jälkeen ja elektiivistä korjausta suositellaan huomattavasti aikaisemmin kuin MFS:ssä (ks. kirurginen hoito) (5). Valtimosairauspiirteiltään LDS muistuttaa vaskulaarista Ehlers-Danlos-oreyhtymän tyyppiä IV, joka puolestaan johtuu tyyppiin III kollageenia koodittavan *COL3A1*-geenin mutaatioista. Toinen MFS:n tärkeä erotusdiagnoosittainen sairaus on vallitsevasti periytyvä torakaaliaortan aneurysma-sairaus (Familial thoracic aortic aneurysm and dissection, FTAAD). Tämä aorttasairaus muistuttaa MFS:a, mutta potilailla ei ole muita MFS-piirteitä. FTAAD:n molekyylogeneettinen perussyys ei ole vielä selvinnyt, mutta sen kaltainen sairaus voi johtua *FBN1*- tai *TGFBR2*-geenin mutaatioista (6).

Kliinisesti ja molekyylogeneettisesti kyse on joukosta ”toisensa peittäviä” sairauksia.

Marfan-potilaan aorttasairauden konservatiivinen hoito

Liikuntarajoitukset

Potilaan kanssa tulisi aina keskustella siitä, minkälaista liikuntaa hän voi harrastaa. Periaatteessa on vältettävä urheilulajeja, joissa verenpaine voi yhtäkkiä nousta. Näille lajeille on tyypillistä rasituksen staattinen luonne esim. painoharjoittelu. Edelleen tulee välttää lajeja, joissa on voimakkaan fyysisen kontaktin mahdollisuus esim. jääkiekko. MFS:aa sairastavat miehet vapautetaan asevelvollisuuden suorittamisesta. Kevyt, säännöllinen liikunta on kuitenkin suositeltavaa. Yksityiskohtaiset käytännön ohjeet löytyvät tuoreesta AHA:n suosituksesta (7).

Lääkehoito

Useita lääkeaineryhmiä on käytetty hidastamaan aortan laajenemista MFS-potilailla, mutta on tärkeää huomata, että ne eivät estä laajenemista tai dissekoitumista.

Beetasalpaajia käytetään yleisesti sekä aikuis- että lapsipotilailla, koska niiden uskotaan vähentävän hemodynaamista kuormitusta nousevassa aortassa negatiivisen inotrooppisen ja kronotrooppisen vaikutuksensa vuoksi. Näyttö niiden tehosta on ollut vaihteleva. Beetasalpaajan vaikutusta aortan laajenemiseen on tutkittu ainoastaan yhdessä etenevässä kontrolloidussa tutkimuksessa (8). Tässä tutkimuksessa, jossa käytettiin suurta propranololi-annosta (keskimäärin 210 mg/vrk),



osoitettiin aortan laajenemisen hidastuvan. On tärkeää huomata, että jos aortan tyvi on laajentunut huomattavan paljon, ei beetasalpaajälääkityksestä ole enää hyötyä.

ACE:n estäjien kykyä hidastaa aortan laajenemista on myös tutkittu sekä aikuisilla että lapsilla. Ne ovat hidastaneet aortan tyven kasvua, mutta tutkimusaineistot ovat toistaiseksi olleet pieniä.

Angiotensiinireseptorin salpaajat ovat uusin erittäin lupaava lääkeryhmä aortan laajentuman hidastamisessa tai jopa estossa. Kuten edellä on esitetty, on todennäköistä, että lisääntyneellä TGF β :n aktiviteetillä on keskeinen osuus MFS:ssä tavattavien valtimon seinämärakenteen muutosten synnyssä. Suurta huomiota viime aikoina ovatkin herättäneet havainnot, joiden mukaan hiiren MFS-mallissa aortan laajentuminen estyi TGF- β :n antagonistilla, losartaanilla (9). Aivan tuoreessa, pienessä tutkimuksessa losartaanin lisääminen beetasalpaaja-hoitoon hidasti aortan tyven laajenemista lapsilla merkittävästi (10). Näiden lupaavien tuloksien vuoksi kaivataan kipeästi laajoja kontrolloituja tutkimuksia, joissa verrataan losartaanihoitoa beetasalpaajahoitoon. Tällaisia tutkimuksia ollaankin käynnistämässä sekä USA:ssa että Euroopassa.

Tämän hetkisten suositusten perusteella diagnosoimista varmistuttua kaikkien MFS-potilaiden tulisi käyttää beetasalpaajaa elleivät hankalat sivuvaikutukset estä käyttöä. Paras näyttö on propranololilla, mutta on todennäköistä, että myös sydänselektiivisiä salpaajia voidaan käyttää, varsinkin kun niiden sivuvaikutukset ovat vähäisemmät. Beetasalpaajaa tulisi käyttää riittävän suurella annoksella. Ainoassa kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa beetasalpaaja hidasti aortan laajenemista, käytettiin annosta jolla leposyke laski tasolta n. 75 lyöntiä/min tasolle alle 60 lyöntiä/min. Noin 10–20 % MFS-potilaista ei sivuvaikutusten vuoksi pysty käyttämään beetasalpaajaa. Tässä tapauksessa on perusteltua käyttää ACE:n estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa.

Valtimoiden ateroskleroosin riskitekijöiden huolellinen hoito on keskeistä MFS-potilaalla. Kohonnutta verenpainetta tulee erittäin tehokkaasti hoitaa. Tavoitetaso on $\leq 130/80$ mmHg. Mikäli tätä tavoitetta ei saavuteta beetasalpaajalla, tulee lääkitykseen lisätä ACE:n estäjä tai angiotensiinireseptorin salpaaja. Koska tupakoivilla aortan laajentumia esiintyy huomattavasti enemmän kuin tupakoimattomilla, tupakoimattomuus on tärkeä sydänkomplikaatioiden ehkäisyssä myös MFS-potilailla. LDS:ssä ja FTAAD:ssa konservatiivinen hoito noudattaa MFS:n suosituksia.

Marfan-potilaan aorttasairauden kirurginen hoito

Korjausleikkauksen ajoitus

Elektiivisen korjausleikkauksen tavoite on estää aortan dissekoituma. Kaksi keskeisintä MFS-potilaan aortan dissekoitumariskiä vaikuttavaa tekijää ovat nousevan aortan maksimaalinen läpimitta sekä dissekoituman esiintyminen lähisukulaisilla.

Kirurgista korjausta suositellaan kaikille potilaille jos aortan läpimitta on 50 mm tai suurempi. Mikäli lähisukulaisilla on ollut aortan dissekoitumaa, aortan laajenemisnopeus on yli 2 mm / vuosi, aortta- tai mitraaliläpässä on kirurgiaa vaativa vaikea vuoto tai suunnitellaan raskautta, suositellaan korjausleikkausta jos aortan läpimitta on >45 mm. FTAAD:ssa kirurginen hoito noudattaa MFS:n suosituksia, mutta LDS:ssa korjausleikkausta suositellaan jos aortan läpimitta on >40 mm (5).

Leikkaustekniikat

Erinomainen suomenkielinen katsaus aiheesta on vastikään julkaistu (11). Perinteisesti aortan tyvi on korjattu MFS:ssä yhdistelmäproteesilla, jolloin oma aorttaläppä korvataan mekaanisella tekoläppällä. Tällä tekniikalla tehtyjen elektiivisten leikkausten tulokset ovat koeneissa keskuksissa erinomaiset; leikkauskuolleisuus on n. 1 %, kun se dissekoituman vuoksi tehdyssä hätäleikkauksessa on yli 10 %. Pitkäaikaisleikkaustulokset ovat myös hyvät ja tämä tekniikka onkin paras vaihtoehto, mikäli aorttaläpässä on samanaikainen merkittävä vuoto. Yhdistelmäproteesin haittana, varsinkin nuorella potilaalla, on mekaanisen tekoläppän vaatima elinikäinen antikoagulaatiohoito. Antikoagulaatiohoidosta huolimatta potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä, on n. 0.5–2 %:n vuotuinen läppätromboosin riski ja toisaalta n. 3 %:n vuotuinen vakavan verenvuodon riski.

Mekaaniseen tekoläppään liittyvien komplikaatioiden vuoksi on kehitetty leikkaustekniikoita, joissa aortan tyven laajentuminen voidaan korjata oma aorttaläppä säästään. Tällöin vältetään antikoagulaatiohoidolta. Uusimpien tutkimusten mukaan myös osalle MFS-potilaista voidaan harkita nousevan aortan korjaamista aorttaläppän säästävällä tekniikalla. Tässä ns. Davidin leikkauksessa potilaan oma aorttaläppä kiinnitetään Dacron-proteesin sisään. Tämän leikkaustekniikan pitkäaikaistuloksia ei tiedetä, mutta 10 vuoden seurannassa n. 5–10 %:lle joudutaan asentamaan mekaaninen tekoläppä aorttaläppävuodon vuoksi. Parhaat tulokset saavutetaankin jos oma aorttaläppä ei vuoda lainkaan ennen leikkausta. Tämän tekniikan asema MFS-potilaille on kuitenkin vakiintumaton ja leikkauspäätös tulee tehdä yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Suomes-

sa tämänkaltaiset leikkaukset tulisi keskittää ainoastaan muutamaankin yksikköön (11).

Marfan-potilaan aorttasairauden hoidon erityispiirteitä lapsilla

Aortan tyven laajentuma kehittyy useimmiten varhaislapsuuden jälkeen. Niinpä aortan komplikaatioiden mahdollisuus lapsuudessa on vähäinen (n. 4 %), mutta lisääntyy iän myötä jonkin verran ollen teini-iässä noin 20 %. Toisaalta, jos MFS:aan liittyy verisuonimuutoksia jo varhaisessa lapsuudessa, taudinkulku on huomattavan aggressiivinen.

Koska aortan koko muuttuu kasvun myötä, samantyyppisiä läpimittalukuja kuin aikuisilla käytetään komplikaatioriskin arvioinnissa, ei lapsilla voi käyttää. Lapsilla verrataankin aortan tyven läpimittaa eräänlaiseen aortan kasvukäyrään; siis siihen, minkä läpimittainen aortta kunkin kokoisilla lapsilla yleensä on. Mitä nopeammin aortan tyvi MFS-lapsella ja -nuorella laajenee, sitä todennäköisempää on, että hän tulee tarvitsemaan korjausleikkausta. Riski on erään tutkimuksen mukaan huomattavan suuri niillä lapsilla ja nuorilla, joilla aortan tyven läpimitta laajenee vuodessa 5 % tai enemmän kuin normaali kasvu edellyttäisi ja/tai aortan läpimitta on yli 1.3-kertainen odotusarvoon nähden (12). Tällaisessa tilanteessa harkitaan lapsilla ja nuorilla nousevan aortan korjausleikkausta.

Marfan-potilaan raskaus

MFS-potilaan raskaus on monimuotoisen ongelma. Ensiksikin lapsella on 50 %:n mahdollisuus periä MFS:n geenivirhe. Edelleen raskaus lisää äidin dissekoitumariskiä ajanjaksona, joka käsittää loppuraskauden ja n. puoli vuotta synnytyksen jälkeen. Täysin ”turvallista” aortan läpimittaa ennen raskautta ei ole, koska dissekoitumaa on kuvattu MFS-potilailla vaikka aortan läpimitta ennen raskautta on ollut normaali. Jos aortan läpimitta ennen raskautta on alle 40 mm eli normaali, ongelmia on kuitenkin erittäin harvoin odotettavissa. Tällöin kaikukuvaus ennen viimeisen raskauskolmanneksen alkua riittää seurantatutkimuksena. Myös normaali alatiesynnytyks on mahdollinen, mikäli synnytyskipu hoidetaan huolellisesti (13). Jos aortan läpimitta on 45 mm tai enemmän ennen raskautta, on raskaus vasta-aiheinen ilman aortan korjausleikkausta. Aortan läpimitta 40–44 mm ennen raskautta on erittäin ongelmallinen ”harmaa alue”. Dissekoitumariski on lisääntynyt, mutta riskin arvio yksilötasolla on mahdotonta. Vanhem-

pia tulee informoida raskauteen liittyvistä riskeistä ja päätös raskaudesta on viimekädessä aina heillä. Mikäli vanhemmat hyväksyvät raskauteen liittyvät riskit tulee ”harmaalla alueella” olevan aortan läpimittaa seurata raskauden aikana kaikukuvaus tiheästi, jopa kerran kuukaudessa. Synnytystavaksi tässä tapauksessa suositellaan sektiota. Tiedossamme on kaksi potilasta, joille tehtiin elektiivinen aortan korjausleikkaus viimeisellä raskauskolmanneksella.

Marfan-potilaan hoidon ja seurannan järjestäminen Suomessa

Tähän mennessä Suomessa ei ole sovittu MFS-potilaiden hoidon ja seurannan periaatteista.

Diagnoosin varmistaminen

Koska MFS on harvinainen, moniongelmainen, usein jo lapsuudessa ilmenevä perinnöllinen sairaus, esitämme, että olipa potilas lapsi tai aikuinen hänet lähetetään yliopistosairaalan perinnöllisyyslääketieteen yksikköön epäiltäessä MFS:a. Koska diagnosoitavia potilaita on arviomme mukaan 20–30 vuodessa, diagnostisten tutkimusten keskittäminen on aiheellista. Siksi suosittelemme lapsipotilaiden lähettämistä HYKS:n Lastenklinikan Perinnöllisyysvastaanotolle ja aikuisten HYKS:n Perinnöllisyyslääketieteen yksikköön. Nämä yksiköt voivat parhaiten ylläpitää valtakunnallista potilastietosuojan hyväksymää MFS-potilasrekisteriä ja toimia yhteistyössä kansainvälisten rekisterien kanssa (6). Tätä menetelyä puolustaa myös se, että näiden yksiköiden perustyönä on selvittää harvinaisten sairauksien diagnoosi, suorittaa sukuselvitys ja koota sukulaisten sairaus- ja obduktiokertomukset, koordinoita mahdolliset kliiniset konsultaatiot ja erityisesti päättää ja toteuttaa tarvittavat molekyylogeneettiset ja muut erityistutkimukset. Lisäksi perinnöllisyyslääkärit antavat perinnöllisyysneuvonnan kirjallisine lausuntoineen.

Lapsipotilaan hoito ja seuranta

Kun arviomme mukaan MFS-lapsia on nykytiedon mukaan vain n. 30, suosittelemme että lapsipotilaiden hoito ja seuranta keskitettäisiin yhteen keskukseseen, jollainen voisi olla HYKS:n Lastenklinikan Metabolisten luusto- ja sidekudossairauksien vastaanotto. Tästä yksiköstä käsin suoritetaan lapsipotilaan kardiologiset, oftalmologiset, pulmologiset, neurologiset ja ortopediset konsultaatiot ja erityistutkimukset, joiden perusteella laaditaan lääketieteellinen ja sosiaalipsykologinen hoito- ja kuntoutussuunnitelma. Kirurgiset toimenpiteet on jo keskitetty HYKS:n Lastenkliniikkaan. Lapsil-



la aorttasairauden seurannan tarve määräytyy yksilöllisesti. Jos aortan tilanne on vakaa, seuranta tapahtuu kuten aikuisilla. Varhaisiässä sairastuneilla MFS on yleensä taudinkulultaan aggressiivisempi ja kontrolleja voidaan tämän vuoksi tarvita tiheämmin.

Aikuispotilaan hoito ja seuranta

Arviomme mukaan Suomessa on 400–500 MFS-aikuisia. Hoito ja seuranta tulee keskittää yliopistosairaaloiden kardiologisiin yksiköihin, joissa on kokemusta näiden potilaiden seurannasta ja hoidosta. Yksikkö vastaa myös potilaan lähettämistä muiden erikoisalojen, kuten rintakirurgian, ortopedian, oftalmologian, neurologian ja pulmologian konsultaatioihin sekä mahdollisesti uuteen perinnöllisyyslääketieteen ja obstetriikan konsultaatioon raskautta suunniteltaessa ja haluttaessa tietoa mm. sikiödiagnostiikasta. Kardiologista seurantaan tarvitaan vähintään kerran vuodessa. Keskeisin seurannan kohde on nouseva aortta, mutta diagnosoimista varmistuttua koko aortta tulisi kertaalleen kuvantaa MRI:llä tai CT:llä. Useimmiten nousevan aortan läpimittaa voidaan luotettavasti seurata vuosittaisella ultraäänitutkimuksella. Samalla seurataan myös mahdollisen aortta- tai mitraaliläppävian kehittymistä. Tiheämpää seurantaan tarvitaan, kun nouseva aortta on jo laajentunut ja lähestytään korjausleikkauksen raja-arvoja tai aortta laajenee nopeasti. Koko aortan säännöllinen kuvantaminen on perusteltua, mikäli on jo todettu muiden aortan osien laajentuma tai nousevan aortan laajentuma on jouduttu kirurgisesti korjaamaan. MRI on suositeltavin seurantamenetelmä, koska tutkimukseen ei liity sädekuormitusta.

Potilasyhdistys

Moniongelmainen sairaus aiheuttaa potilaalle ja hänen läheisilleen lääketieteellisen tiedon tarpeen lisäksi vaikeasti arvioitavan ja hyvin henkilökohtaisen psyykkisen rasituksen ja vertaistuen tarpeen. Suomen MFS-potilaat ovat jo n. 20 vuotta sitten perustaneet erittäin aktiivisesti toimivan Suomen Marfan-yhdistyksen, jolla on erinomaiset yhteydet muiden maiden yhdistyksiin, huolella laaditut verkkosivut, säännöllisesti julkaistu jäsenlehti sekä kokouksensa (www.marfan.fi). Yhdistyksen rinnalla toimii lääketieteellinen asiantuntijaraati. On suositeltavaa, että MFS-potilaat ohjataan Suomen Marfan-yhdistyksen piiriin diagnosoimista varmistuttua.

Kirjallisuusviitteet

1. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, ym. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157–160.
2. Karnebeek CDM, Naeff MSJ, Mulder BJM, ym. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child* 2001;84:129–137.
3. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, ym. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417–426.
4. Dean JC. Marfan syndrome: Clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007;15:724–733.
5. Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2008;59:43–59.
6. Pearson GD, Devereux R, Loey B, ym. Report of the National Heart, Lung, and Blood institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2008;118:785–791.
7. Baron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, ym. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;109:2807–2816.
8. Shores J, Berger KR, Murphy EA, ym. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335–1341.
9. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, ym. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117–121.
10. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, ym. Angiotensin II blockade and aortic-root dilatation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787–2795.
11. Raivio P, Kaarne M, Werkkala K. Aorttaläpän säästävä aortan tyven kirurgia Marfan-potilaalla. *Suomen Marfan-yhdistyksen jäsenlehti* 1/2008:4–5.

12. Leggert ME, Unger TA, O'Sullivan CK, ym. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart* 1996;75:389–395.
13. Kupari M. Sydänpotilaan raskaus – painotuseroja kardiologisessa arviointi- ja hoitokäytännössä. *Suomen Lääkärilehti* 2006;61:1692.

Lyhenteet

FBN	fibrilliini
FTAAD	familial thoracic aortic aneurysm and dissection
LDS	Loeys-Dietz-oireyhtymä
MFS	Marfan-oireyhtymä
TGF β	transforming growth factor β
TGFBR	transforming growth factor β :n reseptori

Eero Jokinen
dosentti, osastonylilääkäri
HYKS Lastenklinikan Sydäntutkimusyksikkö
eero.jokinen@hus.fi

Ilkka Kaitila
dosentti, konsultti
Haartman Instituutti, Helsingin yliopisto
ilkka.kaitila@hus.fi

Jorma Kokkonen
dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, kardiologian vastuuyksikkö
PL 340
00029 HUS
jorma.kokkonen@hus.fi