

MARFANOV SINDROM I DRUGE AORTOPATIJE DJEČJE DOBI

DALIBOR ŠARIĆ*

Za razliku od odraslih, bolesti torakalne aorte u djece (dilatacija, aneurizma, disekcija) su rijetke i obično povezane s genetskim uzrocima ili prirođenim srčanim greškama. Kod bolesnika s prirođenim srčanim greškama, dilatacija aorte je često prisutna na početku bolesti ili se javlja tijekom praćenja nakon kirurškog zahvata. Dilatacija korijena i uzlaznog dijela aorte je povezana s povećanim rizikom nastanka disekcije aorte, koji ovisi o etiologiji, veličini aorte i brzini progresije dilatacije. Aneurizma torakalne aorte koja se prezentira s akutnom disekcijom aorte ima vrlo lošu prognozu. Rana dijagnoza, stručni nadzor i liječenje, kao i elektivna operacija aorte su temelji poboljšanja stope dugoročnog preživljavanja bolesnika s bolestima torakalne aorte. Ovaj pregledni članak pruža uvid u etiologiju torakalne aortopatije pedijatrijskih bolesnika i iznosi trenutne spoznaje o patofiziologiji, razvoju i smjernicama liječenja.

Deskriptori: MARFANOV SINDROM, AORTOPATIJE, GENETIKA, PRIROĐENE GREŠKE SRCA

UVOD

Aortopatija je stanje obilježeno slabošću stijenke aorte. Rjeđe postoji difuzna slabost zida krvnih žila. Aortopatije grudne aorte očituju se dilatacijom, aneurizmom ili tortuozitetom uzlazne, rjeđe silazne grudne aorte. Dilatacija korijena aorte vodi u regurgitaciju aortne valvule. Katastrofične komplikacije aortopatije su disekcija i ruptura aorte. Preventivnim mjerama i pravodobnim kirurškim zahvatom mogu se izbjeći ova životno ugrožavajuća stanja. Aortopatije djece su genetski uvjetovane.

Obiteljske aortopatije mogu biti dio sindroma ili se javiti izolirano (nesindromske aortopatije). U novije doba prepoznate su i aortopatije koje prate prirođene greške srca. U ovom članku dati ćemo osvrt na najpoznatija stanja obilježena aortopatijom u djece a za cjelovit prikaz pojedinih stanja upućujemo na

izvore navedene u referencijama. Gdje smjernice u pogledu postupka postoje, bit će navedene bez obzira na ograničene dokaze.

OBITELJSKE AORTOPATIJE

Poznata je molekularna osnova mnogih obiteljskih aortopatija, osobito sindromskih. Iako postoji povezanost genotipa i fenotipa, klinička slika brojnih sindromskih aortopatija se preklapa. Ako fenotip nedvojbeno upućuje na određenu sindromsku aortopatiju, nije nužna genetska potvrda. Fenotipska heterogenost, dobno ovisna klinička obilježja, česta pojava sporadičnih slučajeva i široka diferencijalna dijagnoza otežavaju dijagnostiku sindromskih aortopatija. Najpoznatije sindromske aortopatije su: Marfanov sindrom, Turnerov sindrom, Loeys Dietz sindrom, Ehler Danlos tip IV (vaskularni subtip) i sindrom tortuoznih arterija (ats).

Marfanov sindrom (MFS) je najčešća nasljedna sistemna bolest vezivnog tkiva praćena aortopatijom. Osobito pogađa srce, krvne žile, oči i koštano-zglobni sustav a zahvaća i druge organske sustave: kožu, pluća i središnji živčani sustav. Pojavnost MFS je 1 na 5000

živorođenih (1). Klinička slika MFS je varijabilna unutar iste obitelji a brojna obilježja su dobno ovisna. Klasični oblik MFS se očituje u dječjoj ili ranoj odrasloj dobi a neonatalni oblik ima visoku smrtnost. Postoje i oligosimptomatski oblici s izoliranom ektopijom leće ili promjenama skeleta. Prosječna dob postavljanja dijagnoze je 19 godina. Uzrok MFS je mutacija gena za protein fibrilin-1 (FBN1) koji tvori mikrofibrile međustanične tvari vezivnog tkiva. Defektan FBN1 povećava aktivnost brojnih citokina, npr. pretvorbenog čimbenika rasta β (TGF β), koji reguliraju brojne funkcije stanica.

Rezultat mutacije FBN1 gena je slabost vezivnog tkiva i pojačan longitudinalni rast dugih kostiju. Poznato je više od 1500 mutacija FBN1 gena. MFS se nasljeđuje autosomno dominantno, 75% bolesnika je naslijedilo MFS a 25% bolesnika ima novu mutaciju. U oko 10% osoba s MFS nije moguće dokazati mutaciju FBN1 gena. Neke osobe s mutacijom FBN1 gena nemaju MFS nego srodne poremećaje vezivnog tkiva kao: sindrom ektopije leće, Shprintzen-Goldberg sindrom, Weill-Marchesani sindrom ili MASS fenotip.

*Klinika za pedijatriju
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prim. Dalibor Šarić, dr. med.
Klinika za pedijatriju
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, KBC Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-Mail: saric.dalibor@gmail.com

Tablica 1.
Revidirani kriteriji za dijagnozu MFS definirani u Ghent-u 2010. g. (2)

Za dijagnozu MFS dovoljna je bilo koja navedena kombinacija kriterija:

Dilatacija korijena aorte (Z vrijednost ≥ 2) + ektopija leće

Dilatacija korijena aorte (Z vrijednost ≥ 2) + mutacija FBN1

Dilatacija korijena aorte (Z vrijednost ≥ 2) + zbroj sistemnih bodova $\geq 7^*$

Ektopija leće + mutacija FBN1 za koju je poznato da je povezana s MFS

Positivna obiteljska anamneza na MFS+ ektopija leće

Positivna obiteljska anamneza na MFS+ zbroj sistemnih bodova $\geq 7^*$

Positivna obiteljska anamneza na MFS+ dilatacija korijena aorte* (Z vrijednost ≥ 3 u osoba mlađih od 20 godina ili Z vrijednost ≥ 2 u starijih od 20 god.)*

*U odsustvu ektopije leće ili FBN1 mutacije isključiti: Shprintzen-Goldberg sindrom, Loeys-Dietz sindrom i vaskularni Ehler-Danlos sindrom. Ako treba učiniti i obradu na mutacije TGFBR1/2, COL3A1

Marfanov sindrom je klinička dijagnoza koja se temelji na kriterijima revidiranim od skupine stručnjaka u belgijskom gradu Ghentu 2010. godine (Tablica 1). Pri dijagnozi se uzima u obzir: obiteljska anamneza, dimenzije korijena aorte, ektopija leće i sistemna obilježja bolesti (Tablica 2). Genska analiza je važna za dijagnozu MFS u osoba s nedostatnim kliničkim znacima bolesti. Uz obiteljsku anamnezu i detaljan klinički pregled, dijagnoza MFS-a zahtijeva ehokardiografski i okulistički pregled. Proširenje dure dijagnosticira se magnetnom rezonancijom kralježnice a protruzija acetabula rendgenogramom. Ehokardiografiju i pregled očiju procjenom lampom treba učiniti i najbližim srodnicima. Genska analiza služi i za presimptomatsku dijagnozu MFS u članova zahvaćene obitelji iako ne predviđa težinu bolesti.

Oko 60% bolesnika s MFS s vremenom razvija dilataciju korijena aorte, 91% prolaps mitralne valvule a 23% aortnu regurgitaciju (3). Za MFS tipično je proširenje korijena aorte ali bilo koji dio grudne aorte može biti proširen. Proširenje korijena aorte nastaje u ranoj životnoj dobi i progresivno je. Oko 35% djece s MFS razvija dilataciju aorte do 5-te godine života. Disekcija i ruptura aorte su rijetki u djece. Rizik prsnuća aorte značajno je viši pri promjeru aorte ≥ 5 cm. Neliječeni bolesnici s MFS umiru u trećem ili četvrtom desetljeću života od komplikacija bolesti vezanih za srce ili

krvne žile. Uz preventivne mjere i liječenje osobe s MFS mogu imati prosječan životni vijek. Postupak ehokardiografskog mjerenja aorte kao i kalkulator Z vrijednosti dostupni su na internet adresi www.marfan.org/dx/zscore.

Loeys-Dietz sindrom (LDS) je autosomno dominantno nasljedna bolest vezivnog tkiva, otkrivena 2005. g. (4).

Posljedica je mutacije gena za beta receptore pretvorbenog čimbenika rasta (TGF β) tip 1 (75%) ili tip 2 (25%). Povećana aktivnost TGF β u mediji arterijskog zida dovodi do povećane sinteze kolagenih vlakana, gubitka i poremećaja ustroja elastičnih vlakana. Oko 75% oboljelih ima novu mutaciju. Bolesnici s LDS fenotipski slične osobama s MFS ali nemaju ektopiju leće. Za LDS tipičan je trijas: hipertelorizam (90%), rascjep uvule ili nepca (90%) i difuzni tortuozi arterija (84%) s aneurizmom uzlazne aorte. U tipu I LDS izražena su kraniofacijalna obilježja a u tipu II kožne promjene slične vaskularnom tipu Ehlers-Danlos sindroma dok su kraniofacijalna obilježja slabo izražena. Bolest žilja u osoba s LDS puno je agresivnija i raširenija nego u osoba s MFS. Oko 98% bolesnika s LDS tip I razvija aneurizmu/disekciju aorte u dječjoj dobi ili adolescenciji a ruptura aorte nastaje i pri promjeru aorte < 4 cm. Neliječeni bolesnici s LDS prosječno žive 26,1 godinu.

Ehlers-Danlosov sindrom (EDS) je rijetka nasljedna bolest vezivnog tkiva s genetskom i kliničkom variabilnošću,

Tablica 2.

Bodovanje sistemnih znakova bolesti u revidiranim kriterijima za dijagnozu MFS (2). Mogući zbroj bodova je 20. Zbroj bodova ≥ 7 ukazuje na sistemnu zahvaćenost

Znak zapešća + znak palca	3 boda
Znak zapešća ili znak palca	1 boda
"Kokošja prsa" - Pectus carinatum	2 boda
"Ljevaka prsa" - Pectus excavatum	1 bod
Deformitet stopala (npr valgus)	2 boda
Ravna stopala	1 bod
Pneumotoraks	2 boda
Proširenje dure	2 boda
Protruzija acetabula	2 boda
Smanjen omjer gornji/donji dio tijela i povećan raspon ruku u odsustvu skolioze	1 bod
Skolioza ili torakolumbalna kifoza	1 bod
Smanjena ekstenzija lakata (≤ 170 stupnjeva)	1 bod
Osobitosti lica: 3 od 5 znakova (dolihocefalija, enoftalmus, kosi očni rasporci, hipoplazija zuba, retrognacija)	1 bod
Strije	1 bod
Miopija > 3 dioptrije	1 bod
Prolaps mitralne valvule	1 bod

uzrokovana mutacijom gena za sintezu kolagena. Bolesnici imaju savitljive zglobove, elastičnu kožu i krhka tkiva (5). Poznato je 10 tipova bolesti. Najteži je tip IV EDS (vaskularni oblik), uzrokovani autosomno dominantnom mutacijom COL3A1 gena za tip III prokolagena. Bolesnici imaju tanku prozirnu kožu sklonu nastanku modrica i distrofičnih ožiljaka. Skloni su razvoju aneurizmi/disekcija srednjih i velikih arterija cijeloga tijela i rupturi unutarnjih organa (uterus, crijeva). Kirurški zahvati u ovih bolesnika nose visoki rizik.

Turnerov sindrom (potpuna ili parcijalna monosomijom X kromosoma) je u oko 25% bolesnica praćen prirođenom greškom srca. Oko 10-25% bolesnica s TS ima bikuspidnu valvulu aorte a oko 8% koarktaciju. Izolirana dilatacija aorte opisana je u osoba s TS kao posljedica aortopatije. Disekcija aorte u osoba s TS nastaje pri manjem promjeru aorte nego kod drugih uzroka aortopatije. Stoga se osobama s TS starijim od 18 godina preporuča profilaktički kardiokirurški zahvat kod promjera aorte $>25\text{mm/m}^2$.

Sindrom tortuotičnih arterija (ATS) je rijetka, autosomno recesivna bolest koju odlikuje izvijuganost, suženja i proširenja velikih i srednjih arterija. Bolesnici mogu imati marfanoidan izgled, elastične zglobove, tanku elastičnu kožu i hernije.

Nesindromske obiteljske aortopatije odlikuje progresivno proširenje uzlazne aorte u osoba s obiteljskom anamnezom o dilataciji ili disekciji uzlazne aorte koji nemaju MFS niti drugu bolest vezivnog tkiva. To je genski i klinički heterogena skupina bolesti s autosomno dominantnim naslijeđem. Neki bolesnici imaju skoliozu ili deformitet prsne kosti ali nemaju marfanoidan izgled niti ektopiju leće.

Ovdje spada i obiteljska aneurizma grudne aorte s bikuspidnom aortnom valvulom i obiteljska aneurizma rudne aorte s otvorenim duktusom Botalli (6). U oko 20% slučajeva sindroma obiteljske aneurizme grudne aorte poznata je uzročna mutacija gena.

DILATACIJA AORTE U PRIROĐENIM GREŠKAMA SRCA (PGS)

Dilatacija korijena i/ili uzlazne aorte u prirođenim greškama srca može biti prisutna od rođenja (primarna dilatacija) ili nastati kasnije (sekundarna dilatacija). Primarna dilatacija aorte je najčešće udružena s koarktacijom, bikuspidnom aortnom valvulom i konotrunkalnim anomalijama (7). Sekundarnu dilataciju korijena i rjeđe uzlazne aorte, vidamo nakon Rossove operacije i anatomske korekcije velikih krvnih žila. Nakon tih operacija korijen plućne arterije postaje korijen neoaorte koji se izložen sistemnom tlaku s vremenom dilatira. Na širenje aorte utječu intrinzični čimbenici, pridružene malformacije, kateterske i kirurške intervencije i kontrola rizičnih čimbenika tijekom života.

Koarktacija aorte čini 5-8% svih prirođenih grešaka srca a $>50\%$ tih pacijenata ima bikuspidnu aortnu valvulu s aortopatijom. Dilatacija uzlazne aorte se viđa i u pacijenata s izoliranom koarktacijom (8). Cistična nekroza medije aorte prisutna je neposredno po rođenju u djece s koarktacijom aorte što upućuje na primarnu aortopatiju. Aneurizma aorte nakon operacije koarktacije može zahvatiti uzlaznu aortu, mjesto operacije ili silaznu grudnu aortu. Rizični čimbenici za razvoj aneurizme blizu mjesta koarktacije su prisutnost BAV, proširenje mjesta koarktacije zakrpom i korekcija koarktacije nakon 13,5 godine života. Oko 20% pacijenata i nakon operacije koarktacije ima arterijsku hipertenziju što povećava sklonost dilataciji aorte. Nema dokaza da rana operacija koarktacije sa sigurnošću priječi kasniji razvoj dilatacije aorte niti arterijske hipertenzije.

Bikuspidnu aortnu valvulu (BAV) ima 1-2% osoba u općoj populaciji. U pogledu morfologije, hemodinamskog učinka i kliničke slike, BAV je heterogena skupina bolesti. Dilataciju aorte postupno razvija 80% pacijenata s BAV s 5-9 puta većim rizikom za disekciju aorte u kasnijoj dobi. Obrazac širenja aorte ovisi o morfologiji i funkciji aortne valvule. Proširenje zahvaća dio uzlazne aorte, korijen aorte ili čitavu uzlaznu aortu do luka aorte. Dilatacija srednjeg dijela uzlazne aorte češća je uz stenoza a di-

latacija korijena uz insuficijenciju aortne valvule. Uz hemodinamske čimbenike, širenju aorte s BAV doprinose i genetski uvjetovane promjene građe aortnog zida. Kako se i plućna valvula razvija iz iste embrionalne osnove, izgledno je da osobe s BAV imaju bolest i plućni zalistak. Stoga je upitna opravdanost Rossove operacije u pacijenata s BAV. Histološke promjene aorte s BAV su nespecifične, nalazimo cističnu nekrozu medije, gubitak elastičnih niti, povećanu apoptozu i poremećaj ustroja mišićnih stanica. Asimetrična distribucija histoloških promjena aorte iznad bikuspidne valvule upućuje na utjecaj protoka krvi na razvoj dilatacije aorte. BAV se nasljeđuje autosomno dominantno s prodornošću od 9-30%. Specifičan genski lokus i njegov abnormalan produkt odgovoran za nastanak BAV još nije definiran. Mutacije ACTA2 i NOTCH1 gena su nađene u nekih bolesnika s BAV ali nikada u ovih bolesnika nije nađena mutacija FBN1 gena

Konotrunkalne PGS, tetralogija Fallot i atrezija plućne arterije s defektom interventrikulske pregrade, od rođenja su praćene proširenjem korijena aorte. Nakon kirurške korekcije dio ovih pacijenata razvija progresivnu dilataciju korijena i uzlazne aorte s insuficijencijom aortne valvule (9). Disekcija je rijetka i nastaje samo pri ekstremnoj dilataciji uzlazne aorte ($>70\text{ mm}$). Rizični čimbenici za dilataciju uzlazne aorte su desni aortni luk, muški spol, prethodni palijativni kardiokirurški zahvat i korekcija u kasnijoj dobi. Uzrok širenja aorte u ovih PGS nije jasan a izgledno je da uz hemodinamske razloge postoji intrinzična abnormalnost stijenke aorte. Histološke promjene aorte djece s tetralogijom Fallot slične promjenama u pacijenata s MFS.

Ross-ova operacija, kojom se korijen aorte zamjenjuje autograftom plućne arterije, izvodi se u djece i odraslih s aortnom grješkom. Opisao ju je Sir Donald Ross 1967. g. Progresivno širenje korijena neoaorte je glavna zamjerka ovoj operaciji (10). Proširenje zahvaća Valsalvine sinuse i sinotubularni spoj a rijetko aortni prsten. Širenje korijena aorte je, zbog pasivne dilatacije, najbrže prvu godinu po operaciji a kasnije usporava. Postoje

modifikacije ove operacije koje priječe dilataciju neoaorte učvršćivanjem neoaorte izvana trakom od prirodnog ili umjetnog materijala. Budući da je 65-80% pacijenata s Rossovom operacijom imala BAV, prirođena abnormalnost stijenke plućne arterije može biti čimbenik koji pridonosi dilataciji neoaorte.

Anatomska korekcija transpozicije velikih krvnih žila metoda je izbora kirurškog liječenja ove PGS. Ovom operacijom korijen plućne arterije postaje korijen neoaorte. Dilataciju korijena neoaorte (z vrijednost $\geq 3,0$) deset godina po operaciji ima $\geq 50\%$ pacijenata ali mali dio njih treba kiruršku intervenciju. Petnaest godina po operaciji 83-97% ovih pacijenata nije imalo operaciju korijena neoaorte. Značajno proširenje neoaorte vodi u insuficijenciju neoaortne valvule. Rizični čimbenici za dilataciju neoaorte su prisutnost defekta interventrikulske pregrade i/ili koarktacije aorte, prethodni palijativni kirurški zahvat i viša dob kod operacije.

Fontanova operacija: nakon stupnjevanog izvođenja potpunog kavopulmonalnog spoja zbog sindroma hipoplastičnog lijevog srca ili njegovih varijanti, plućna valvula je uklopljena u sistemni optok kao valvula neoaorte. Za razliku od Rossove operacije i anatomske korekcije transpozicije velikih krvnih žila, ovdje nakon prva dva kirurška stupnja postoji volumno opterećenje neoaorte i asimetrična zakrpa u uzlaznoj aorti. Iako svi imaju z vrijednost korijena aorte >2 , ovi pacijenti rijetko razvijaju dilataciju korijena aorte i/ili aortnu insuficijenciju koja traži kirurški zahvat. Histološke promjene proširena neoaorta nakon Fontanove operacije sličje aortopatiji uz BAV i MFS. Dilatacija korijena neoaorte ne određuje životnu prognozu pacijenata operiranih prema Fontanu ali ju treba pratiti.

Smjernice za kirurško liječenje dilatacije aorte

Smjernice za kirurško liječenje odraslih s dilatacijom grudne aorte redovito utvrđuju strukovna društva. Smjernice se temelje na promjeru aorte a u novije vrijeme na dimenziji aorte obzirom na površinu tijela. U žena i odraslih pacijenata niže tjelesne visine promjer

Tablica 3.

Indikacije za profilaktički kardikirurški zahvat djece i adolescenata s dilatacijom uzlazne aorte

	Djeca <12 god	Adolescenti
Marfan	Korjen Ao/uzlazna Ao >5 cm	
	Korjen Ao/uzlazna Ao <5 cm ako postoji:	Isto kao u djece
	1. širenje aorte >1 cm/god 2. progresivna aortna insuficijencija 3. disekcija u obitelji kod promjera <5 cm	
Loeys-Dietz Sdr.	Jako izražene kraniofacijalne stigme	
	1. Korjen aorte Z vrijednost >3 2. Širenje aneurizme $>0,5$ cm/god	1. Korjen aorte >4 cm 2. Širenje aorte $>0,5$ cm/god
	Blago izražene kraniofacijalne stigme 1. Korjen aorte Z vrijednost >4 2. Širenje aorte $>0,5$ cm/god	
Bikuspidna val. aorte	Korjen Ao/uzlazna Ao >5 cm	
	Korjen Ao/uzlazna Ao <5 cm ako postoji:	Isto kao u djece
	1. Širenje aorte >1 cm/god 2. značajna aortna insuficijencija	

aorte $>27,5$ mm/m² opravdava kirurški zahvat. Indikacije za profilaktički kardikirurški zahvat djece i adolescenata s dilatacijom uzlazne aorte navedene su u tablici 3. Pri tome se uvažava uzrok dilatacije aorte, promjer aorte, brzina širenja aorte, funkcija aortne valvule i obiteljska anamneza. Pacijenti s LDS imaju niži prag za kiruršku intervenciju nego pacijenti s MFS i BAV. Kada je funkcija aortne valvule očuvana, djeci s proširenjem aorte se rade zahvati s očuvanjem aortne valvule (operacije po Thyronu Davidu i Jacoubu).

Ne postoje smjernice za kirurško liječenje aortopatije u pacijenata operiranih zbog PGS. Kako nema izvješća o disekciji aorte u ovih pacijenata pri promjeru aorte <55 mm, to se uzima kao prijelomna točka. Europsko kardiološko društvo (ESC) preporuča kirurški zahvat odraslim pacijentima operiranim zbog koarktacije aorte ili nakon anatomske korekcije transpozicije velikih krvnih žila kada je promjer uzlazne aorte >55 mm ($>27,5$ mm/m²). Isto vrijedi i za djecu s time što brzo širenje aorte nalaže raniju operaciju.

Medikamentozno liječenje aortopatija

Obzirom na sličnost histoloških promjena i funkcionalnih svojstava svih aortopatija bez obzira na uzrok, razumno je u svih aortopatija primijeniti lijekove

prihvaćene za liječenje MFS. Blokatori β adrenergičnih receptora osnova su liječenja bolesnika s MFS širom svijeta. Blokatori β adrenergičnih receptora hemodinamskim učinkom usporavaju širenje aorte u pacijenata s MFS. Međutim nema studija koje nedvojbeno dokazuju njihovu učinkovitost u pogledu smanjenja rizika od razvoja disekcije / prsnuća aorte ili aortne insuficijencije u bolesnika s MFS (11). Osobito nema dokaza o učinku beta blokatora na usporavanje dilatacije aorte u u osoba s PGS. Zbog kardioselektivnosti, dugog djelovanja i rijetkih nuspojava najčešće se primjenjuje atenolol. Inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin (ACEI) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) smanjuju TGF β aktivnost te u laboratorijskim uvjetima poboljšavaju arhitekturu stijenke aorte. Još nema jasnih kliničkih dokaza o njihovoj prednosti nad β blokatorima. Važan dio liječenja aortopatija je kontrola arterijske hipertenzije i doziranje tjelesnih opterećenja.

Zaključak

Među brojnim uzrocima aortopatije u djece, prevladavaju nasljedne bolesti. Golemi napredak učinjen je u pogledu otkrivanja gena odgovornih za nastanak aortopatije mada postoje brojne nepoznanice u pogledu molekularne osnove bolesti. Dijagnostika i liječenje bolesti praćenih aortopatijom zahtijeva timski

pristup. Profilaktičkim mjerama i elektivnim kirurškim zahvatom mogu se izbjeći katastrofične posljedice ove bolesti. Smjernice u pogledu profilaktičkog kirurškog zahvata su okvirne jer pacijenti s aortopatijom zahtijevaju individualiziran pristup.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial rela-*

tionships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. KK Singh, K Rommel, A Mishra et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome, *Human Mutation*, 2006; 27 (8): 770-7.
2. Loeys BL et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-85.
3. MC Porciani, M Attanasio, V Lepri et al. Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome, *Italian Heart Journal*, 2004; 5 (8): 647-52.
4. BL Loeys, J Chen, ER Neptune et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2, *Nature Genetics*, 2005; 37 (3): 275-81.
5. EJ Lawrence, The clinical presentation of Ehlers-Danlos syndrome, *Advances in Neonatal Care*, 2005; 5 (6): 301-14.
6. L Zhu, R Vranckx, PK Van Kien et al. Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus, *Nature Genetics*, 2006; 38 (3): 343-9.
7. Francois K. Aortopathy associated with congenital heart disease: A current literature review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015; 8: 25-36.
8. Zanjani KS et al. Aortic dilatation and aortopathy in congenital heart diseases. *J Cardiol*. 2013; 61: 16-21.
9. Konstantinov IE, Fricke TA, d'Udekem Y, Robertson T. Aortic dissection and rupture in adolescents after tetralogy of Fallot repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 140: 71-3.
10. Goda M, Gewillig M, Eyskens B, Heying R, Cools B, Rega F et al. Mechanism of autograft insufficiency after the Ross operation in children. *Cardiol Young*. 2013; 23: 523-9.
11. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007; 114: 303-8.

Summary

MARFAN'S SYNDROME AND OTHER AORTOPATHIES IN CHILDREN

D. Šarić

In contrast with adults, thoracic aortic disease (dilatation, aneurysm, dissection) in children is rare and usually associated with genetic causes or congenital heart defects. In patients born with congenital heart disease, dilatation of the aorta is a frequent feature at presentation and during follow-up after surgical intervention. Aortic root and ascending aortic dilatation are associated with risk of aortic dissection, which varies according to underlying etiology, aortic size, and rate of progression. When presented with acute aortic dissection, thoracic aortic aneurysm has a very poor prognosis. Early diagnosis, expert medical management, and elective aortic surgery are the cornerstones of improvement of long-term survival in thoracic aortic disease. This review provides an overview of the etiology of thoracic aortopathy in pediatric patients and discusses the current knowledge on pathophysiology, evolution, and treatment guidelines.

Descriptors: MARFAN'S SYNDROME, AORTOPATHIES, GENETICS, CONGENITAL HEART DEFECTS

Primljeno/Received: 10. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 05. 4. 2017.