

AFECTAREA SISTEMULUI RESPIRATOR LA DIFERITE ETAPE DE VÂRSTĂ ÎN SINDROMUL MARFAN LA COPII

Svetlana Șciuca^{1,2} – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Rodica Selevestru¹ – dr. în șt. med., asist. univ., Cristina Burlac-Pasat¹ – rezident, Olesea Nalbuș¹ – rezident,

Natalia Bivol¹ – rezident, Aliona Cotoman² – pneumolog pediatru,

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

În articol sunt prezentate cazuri de sindrom Marfan la diferite etape de vârstă: 9 luni și 8 ani, cu scop de a evidenția modificările pulmonare specifice. Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza criteriilor Gent, care în 86% din cazuri pot confirma sau exclude sindromul Marfan. Deși, afectarea pulmonară nu reprezintă o caracteristică de bază a patologiei date, la majoritatea pacienților se depistează modificări pulmonare histologice: chistice, emfizematoase, fibroase, pneumonii sau bronșiectazii în focar.

Cuvinte-cheie: sindromul Marfan, pulmoni, copil

Summary. Respiratory system damage in children of different ages with Marfan syndrome

This article presents cases with Marfan syndrome in different child ages: 9 months and 8 years, for revealing the specific pulmonary modifications. The clinical diagnosis is made using the Ghent nosology, which definitely diagnose Marfan syndrome in 86% of cases. Although, pulmonary symptoms are not generally considered a main feature of Marfan syndrome, many patients have a degree of underlying pulmonary pathology: cystic modifications, emphysema, apical fibrosis, focal pneumonia or bronchiectasis.

Key words: Marfan syndrome, lung, children

Резюме. Поражения дыхательной системы у детей синдрома Марфана на разных возрастных этапах

В статье представлены случаи синдрома Марфана у детей на разных возрастных этапах (9 месяцев, 8 лет), с целью выделить особенности изменений в легких. Клинический диагноз был установлен по критериям Гент, которые в 86% случаев могут подтвердить синдром Марфана. Хотя поражение легких не является типичным для данной патологии, у пациентов отмечаются гистологические изменения: кисты, эмфизема, фиброз, пневмония, бронхиэктазы.

Ключевые слова: синдром Марфана, легкие, ребенок

Actualitatea temei. Sindromul Marfan este o afecţiune genetică monogenică, cu o mare variabilitate clinică, caracterizată prin modificări ale ţesutului conjunctiv, transmisă autozomal dominant, datorată unor mutaţii la nivelul genei fibrilinei 1 situată pe cromozomul 15 q21.1 [1,2,3]. Fiecare părinte diagnosticat cu acest sindrom are 50% şanse să transmită boala copilului. În baza datelor epidemiologice mondiale se determină că 75% dintre pacienţii diagnosticaţi cu sindrom Marfan, prezintă un istoric familial, iar 25% mutaţii de novo [2,3]. Boala se manifestă prin anomalii în 3 sisteme majore: scheletic (talie înaltă, arahnodactilie, deformarea sternului, scolioză, laxitate şi hipermobilitate ligamentară), cardiovascular (prolaps de valvă mitrală, dilatarea/ disecţia aortei ascendente) şi ocular (miopie, subluxaţie de cristalini, iris hipoplazic, corneea plată) [3,7,12]. Sindromul are incidenţa 1:5000 în lume (*Genetics Home Reference*), 1:2000 de indivizi în Europa (*Ophanet, Consortium of European partners*) [5,6,12]. Patologia nu are predominanţă de rasă şi sex, dar conform datelor din literatură s-a relevat o diferenţă în durata vieţii, astfel femeile trăiesc în mediu 74 de ani, iar bărbaţii – 70 de ani [3,6,13]. Mutaţia nu prezintă o distribuţie geografică particulară, dar conform datelor statistice se determină următorii indici de prevalenţă: Africa – 74,80, China – 25,97, USA – 57,70, Rusia – 28,79, Marea Britanie – 12,0, Canada – 6,50, România – 4,47 [2,6,13]. În rezultatul mutaţiei genei FBN-1 pe cromozomul 15, care codează proteina fibrilina 1, histologic se determină un substrat cu emfizem acinar distal, pneumonie în focar, bronşiectazii, malformaţii congenitale pulmonare şi fibroză apicală. Aceste modificări pulmonare pot evolua în pneumotorax spontan, acesta fiind cea mai frecventă afecţiune pulmonară în sindromul Marfan [1,2,15].

Factorii, care contribuie la apariţia complicaţiei de colaps pulmonar – pneumotorax spontan se clasifică în exogeni (scolioza, cifoza, deformarea oaselor, inclusiv a cutiei toracice – *pectus infundibuliform*) şi endogeni (creşterea elasticităţii alveolare, urmată de formarea unor bule cu aer). În rezultatul acţiunii lor au loc dereglări restrictive pulmonare, micşorarea cavităţii toracice şi creşterea elasticităţii muşchilor cutiei toracice, ducând la limitarea excursiei toracice [8,15].

Formele clinice caracteristice pentru sindromul Marfan sunt: *forma clasică* a sindromului Marfan, *forme incomplete* ale sindromului Marfan (forma fără semne oculare; forma fără semne cardiovasculare), *forma neonatală infantilă* (o formă cu debut precoce, mai gravă decât forma clasică a sindromului Marfan, ce poate rezulta cu pierderea mobilităţii articulaţiilor

şi deces precoce prin insuficienţă cardiacă), *forma cu ectopia cristalinului* şi *forme familiale de anevrism de aortă* [7,9,14]. Diagnosticul se confirmă în baza examenului clinic, care evidenţiază anomalii tipice. Pentru diagnosticul de sindrom Marfan, în absenţa unui istoric familial pozitiv, sunt necesare criteriile majore în cadrul afectării a cel puţin 2 organe şi implicarea unui al treilea organ. În caz de istoric familial de sindrom Marfan, sunt necesare doar un criteriu major în cadrul afectării unui organ şi un criteriu minor în cadrul afectării altui organ. Criteriile majore sunt: dilatarea/disecţia aortei ascendente, subluxaţia de cristalini, ectazia durală lombosacrată, deformaţii osoase (pectus excavatum, pectus carinatum, scolioza, spondilolisteza, piciorul plat). Criteriile minore sunt: prolapsul de valvă mitrală, miopia, irisul hipoplazic, corneea plată, dolicocefalia, hipermobilitatea articulară [4,5,6,7,11,13].

Prezentare caz clinic. Copilul T., cu vârsta de 9 luni, internată în Clinica Pneumologie, IMSP Institutul Mamei şi Copilului în martie 2015 cu diagnosticul de pneumonie bazală bilaterală. *Antecedente personale:* copilul prezintă episoade de infecţie pulmonară repetate de la vârsta de 3 luni, prin bronşite acute cu sindrom bronho-obstructiv, ulterior a suportat 2 episoade de pneumonie bilaterală. *Istoricul vieţii:* copil născut de la a II-a sarcină, a II-a naştere, născut la termen, prin operaţie cezariană cu masa la naştere 3280 g şi talia 51 cm. *Antecedente eredocolaterale:* mama copilului are talia de 175 cm, miopie înaltă (-15 D), hiperlaxitate ligamentară, torace proieminent, scolioză; bunică din partea mamei suferă de miopie, hiperlaxitate ligamentară. *Prezentarea clinică* a copilului a constatat o constituţie dolicomorfă, masa corporală 7 kg, talia 73 cm (masa după vârstă este situată sub 3 percentile, talia în coridorul 75-90 percentile, indici care caracterizează o dezvoltare fizică nearmonioasă. Evaluarea antropometrică a evidenţiat microcefalie (perimetrul cranian 40 cm, <3 percentile) şi o subdezvoltare a cutiei toracice (perimetrul toracic 41 cm, <3 percentile); deformarea sternului, infundibul în formă de carenă, tiraj intercostal bilateral, hipermobilitatea articulaţiilor, arahnodactilia mâinilor, picioarelor, tegumentele palide, uscate, turgorul diminuat, ţesutul adipos slab dezvoltat.

Examine de laborator: hemoleucograma a remarcat o anemie (Hb 108 g/l, eritrocite $3,7 \times 10^{12}/l$) şi prezenţa unui proces inflamator (neutrofile nesegmentate 9%, VSH 15 mm/h). Biochimismul seric a evidenţiat o activitate majorată uşoară a enzimelor hepatice (AST 59UI). Pentru diagnosticul diferenţial cu fibroza chistică s-a efectuat testul sudorii, cu valoarea de 6 mmol/l, care exclude această patologie.

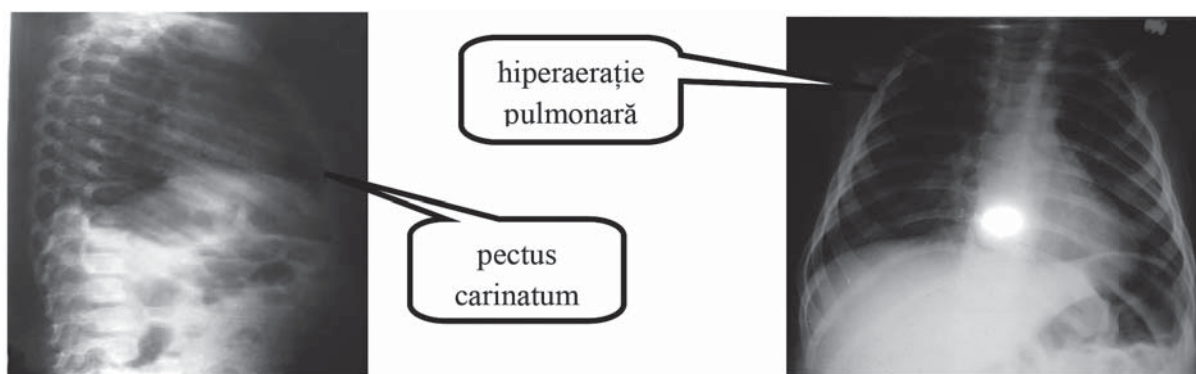


Fig. 1. Radiografia pulmonară la copilul sugar cu sindromul Marfan

USG organelor interne a copilului a relevat o hepatomegalie ușoară (lobul drept 66 mm), la ECG s-a evidențiat o tahicardie (QRS 0,06, QT 0,28, FCC 157 b/min), ritm sinusal neregulat, AE verticală, hiperfuncția VD. EHO-CG modificări din partea cordului nu au fost identificate. Radiografia cutiei toracice a pus în evidență semne de bronșită, sindrom obstructiv, opacități în focar bilateral (Fig. 1).

Sindromul Marfan confirmat de genetician prin sindrom displazic al țesutului conjunctiv, malabsorbție intestinală; examenul oftalmoscopic fără modificări în sistemul ocular, ortopedul a identificat la copil deformarea conturului cutiei toracice (pectus carinatum) de grad mediu și arahnodactilie. Examenul clinico-explorativ al copilului a permis confirmarea diagnosticului clinic de sindrom Marfan (deformarea sternului, infundibul în formă de carenă, hipermobilitatea articulațiilor, arahnodactilia mâinilor și plantelor, picior plat), complicat cu pneumonie bilaterală evoluție acută, IR I, sindrom obstructiv, anemie carentială gr. I, malabsorbție intestinală.

Pe perioada afectării bronhopulmonare s-au administrat tratamente sindromale. Pentru sindromul Marfan actual nu există tratament specific. Se recomandă evitarea eforturilor fizice, a sporturilor competitive. Atitudinea terapeutică se concentrează pe profilaxia și tratamentul complicațiilor cardiovasculare, oculare și bronhopulmonare.

Prezentare caz clinic. Pacienta P., vârstă de 8 ani, spitalizată în Clinica Pneumologie, IMSP IMC. *Istoricul bolii:* copilul prezintă episoade de infecție pulmonară repetate de la vârstă mică, din perioada sugarului periodic face dereglări de scaun, la vârstă de 1 an a suportat pneumonie complicată cu atelectazii segmentare bilaterale, sindrom toxiinfecțios (miocardită toxică, hepatită, pancreatită), endobronșită purulentă, infecție pulmonară cu *Ps.aeruginosa*, IR gr.II, miopie congenitală forte, anemie deficitară, grad I, malnutriție severă. La copil a fost exclusă mucoviscidoza (malnutriție, tusea cronică, steatoree), teste sudorii negative (33 mmol/l, 51 mmol/l). *Istoricul*

vieții: copil născut de la a III-a sarcină cu iminență de avort spontan, naștere la termen, prin operație cezariană, greutatea la naștere 3000 g, vârsta mamei la naștere 39 de ani. *Antecedente eredocolaterale:* în familie se întâlnesc displazii ale țesutului conjunctiv, boli intestinale.

Examenul obiectiv: constituția dolicomorfă, masa 36 kg, talia 152 cm (masa corporală după vârstă este la 90-97⁰/₀₀), față de „pasăre”, sclerele albastre, arahnodactilia mâinilor și plantelor, deformarea în valgus a extremităților inferioare și hipermobilitatea articulațiilor, cutia toracică deformată cu applatizarea hemitoracelui stâng, respirație diminuată, raluri nu se percep, FCC 108/min., limitele cordului deplasate în stânga cu 1,5 cm, suflu sistolic la apex. *Examene de laborator:* în hemoleucogramă anizocitoză, predomină limfocitele mici, în biochimismul seric proteina generală 66,2 g/l, albuminele 5,5%, α 1-globuline 3,5%, α 2-globuline 13%, β -globuline 11%, γ -globuline 17%, albumine/globuline 1,25, PCR negativă, ASAT 38 ME/l, ALAT 27 ME/l, fosfataza alcalină 565 ME/l, bilirubina totală 11,9 mmol/l, colesterolul 3,8 mmol/l, trigliceridele 0,74, glicemia 5,2 mmol/l; testarea acidului lactic și piruvic a exprimat o elevare neînsemnată a acestora, astfel până la provocare 2,21/0,17 (norma 1,0-1,7/0,05-0,09), peste o oră – 2,71/0,23, peste 3 ore – 2,39/0,23; curba glicemică cu valori normale (glicemia preprandial – 5,5 mmol/l, peste 1 oră 4,7 mmol/l, peste 2 ore 5,8 mmol/l); coagulograma a remarcat diminuarea timpului trombinic până la 15" (normative – 17-18"); gazele sangvine au identificat o hipoxie moderată (pO_2 – 64 mmHg); în imunogramă hiperproducție IgE (60 ME/ml); în urogramă mucozități, oxalați. *Explorări funcționale:* spirometria a depistat dereglări de ventilație de tip obstructiv – PEF – 47,7%, FEV₁ – 55,5%, FEV₂₅ – 35,6%, FEV₅₀ – 27,9%, FEV₇₅ – 32,7%, FVC – 87,7%; examenul radiologic al cutiei toracice – desenul pulmonar hiperaerat, pe dreapta desenul structurat, pe stânga în segmentele linguale desenul pulmonar deformat

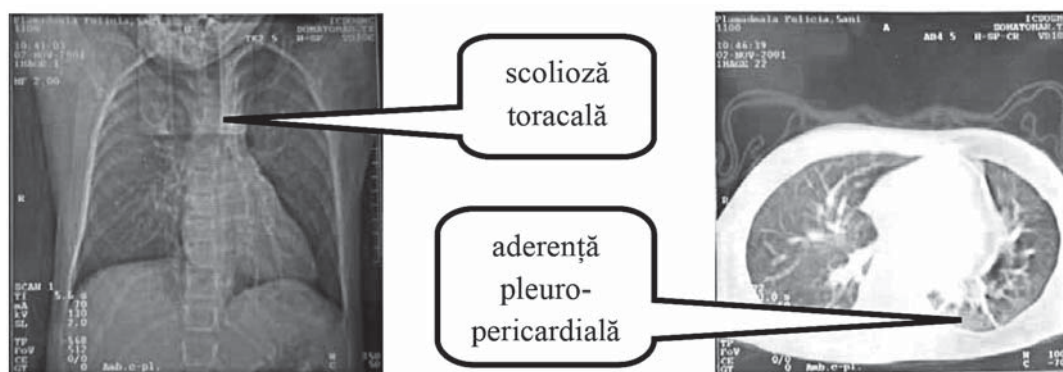


Fig. 2. Radiografia pulmonară la copilul de vârstă școlară cu sindromul Marfan

din contul aderențelor pleuropericardiale, hilurile structurate, scolioza în forma „S”, umbra inimii deplasată în stânga, sinusul pe stânga opacifiat; la CT pulmonar se vizualizează umbra mediastinului deplasată în stânga, scolioza toracală, umbra inimii cu contur clar, arcurile pe contur stâng aplatizate, țesutul pulmonar hiperaerat, chisturi aerice, aderențe pleuropericardiale, sinusurile pe stânga aderențiate. *Concluzia asupra setului de clișee radiologice ale cutiei toracice:* proces cronic bronhopulmonar secundar, determinat de desenul pulmonar structurat îmbogățit în zonele prehilare, evolutiv s-a accentuat hiperaerația pulmonară, pe stânga în lobul inferior proces cronic pulmonar, cu reducerea în dimensiuni lobului inferior, bilateral chisturi aerice, din stânga aderențe pleuropericardiale.

Radiografia sinusurilor paranazale: septul nazal deviat în $\frac{1}{3}$ inferioară, sinusurile paranazale aerate. *Radiografia craniului:* în poziție laterală oasele craniului nete, occipital semne de amprente digitale pronunțate. *Radiografia gambelor:* deformarea gambelor în formă de valgus, mai pronunțată ale tibiilor, oasele alungite, metafizele osoase ușor dilatate. *USG organelor interne:* hepatomegalie, schimbări reactive în pancreas, splenomegalie, distopia lombară a rinichiului drept, nefroptoză pe dreapta. *Echo-CG:* dilatarea aortei (34 mm), PVM cu regurgitare 8,8 +, PVT fără regurgitare, cavitatea VS dilatată – 45,6 (N<42-43). *ECG:* aritmie sinusală pronunțată (FCC 75-69-91 b/min), AE verticală, dereglarea proceselor de repolarizare a ventriculului stâng, în poziția verticală accelerarea ritmului sinuzal până la 91-102 b/min, cu agravarea ulterioară a proceselor de repolarizare, alungirea QT (+0,06). *Echo-EG:* V3 9,0mm, InD=2,4, InS=2,2, M-eco 50%, deviația structurilor medii din stânga spre dreapta cu 0,5mm, semne de dilatare a spațiului subarahnoidian din dreapta. *EEG:* tip dezorganizat pe fon de reziduu organic cu accentuarea caracterului iritativ. Pentru diagnosticul diferențial cu fibroza chistică s-a efectuat testul sudorii

(26,7 mmol/l), care exclude această patologie.

Sindromul Marfan a fost stabilit în baza semnelor fenotipice (talie înaltă >97%₀₀, morfotip dolico plastic, membre lungi, subțiri, arahnodactilia mâinilor, plantelor, hipermobilitatea articulațiilor – 9 puncte, scolioza, față de „pasăre”, sclerele albastre, miopie pronunțată), datelor radiologice (semne de emfizem) și ecografice (dilatarea aortei, PVM, PVT). Examenul oftalmologic a constatat miopie înaltă complicată (Vis OD/OS=0,06/0,08). Ortopedul a identificat la copil scolioză pe sacrolombară, gr. I, plantă plată, deformarea în valgus în articulația genunchiului și talocrurale. Setul de examinări efectuate au permis confirmarea diagnosticului clinic de sindrom Marfan (Fig. 2) (dilatarea aortei PVM gr. II, PVT; miopie complicată; scolioză pe stânga în zona toracolombară, gr.I; deformarea în valgus a articulațiilor genunchilor și talocrurale; picior plat longitudinal); bronșită cronică obstructivă, chisturi aerice bilateral, pneumofibroza a lobului inferior pe stânga, infecție pulmonară cu *S.aureus*.

Discuții. Diagnosticul de sindrom Marfan este complex și necesită o colaborare interdisciplinară (pediatru, genetician, cardiolog, oftalmolog, pneumolog, ortoped, kinetoterapeut, psiholog, asistent social). Se consideră, că pacienții cu sindrom Marfan diagnosticați precoce și monitorizați clinico-terapeutic, au speranța de viață mai bună decât în anii precedenți. Cu scop de prevenire a mortalității precoce prin complicațiile asociate dilatării aortei (anevrismul și disecția aortei) se recomandă efectuarea unei ecografii cardiace la fiecare 6 luni, până la stabilizarea diametrului aortei, apoi o dată pe an. Controlul oftalmologic se efectuează anual și evaluează tensiunea intraoculară, retina periferică, papila nervului optic și tulburările de refracție. În cazul modificărilor scheletice severe, se recomandă consultul ortopedic, care vizează tratamentul kinetoterapeutic sau chirurgical (scolioza și *pectus excavatum*). Deoarece această maladie nu prezintă repercursiuni grave asupra sănătății, nu este

efectuat diagnosticul prenatal în familiile afectate de sindrom Marfan.

Concluzie. Afectarea sistemului respirator la copii cu sindromul Marfan progresează cu vârsta, iar diagnosticul precoce și supravegherea adecvată pot evita complicațiile pulmonare.

Bibliografie

1. Bolar N., Van Laer L., Loeys B.L. *Marfan syndrome: from gene to therapy*. Curr Opin Pediatr. 2012, 24(4), p.498-504.
2. Bolieau C., Jondeau G., Mizuguchi T., et al. *Molecular genetics of Marfan syndrome*. Curr Opin Cardiol. 2005, 20(1), p.194-200.
3. Chen H. *Genetic Diagnosis and Counseling*. Vol 2. 2nd ed. New York, NY:Springer, 2012, p.1309-26.
4. Faivre L., Collod-Beroud G., Ades L., et al. *The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change?*. Clin Genet., 2012, 81(5), p.433-42.
5. *Health supervision for children with Marfan syndrome*. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Pediatrics 1996, 98.
6. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome*. J Med. Genet., 2010, 47(7), p.476-85.
7. Paepe A.D., Devereux R.B., Dietz H.C., et al. *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome*. Am J Med Genet. 1996, 62(2), p.417-426.
8. Pearson G.D., Devereux R., Loeys B. *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(3), p.785-791.
9. Pees C., Laccone F., Hagl M., et al. *Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome*. Am. J. Cardiology, 2013, 112(10), p.1477-1483.
10. Pyeritz R.E. *Evaluation of the adolescent or adult with some features of Marfan syndrome*. Genet Med. 2012, 14(1), p.171-7.
11. Ramirez F., Dietz H.C. *Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment*. Curr Opin Genet Dev. 2007, 17(2), p.252-258.
12. Robinson L.K. *Marfan syndrome*. In Nelson Textbook of Pediatrics, 14th edition, 1746-1747, 1992.
13. Silverman D., Burton K., Gray J., Bosner M, Kouchoukos N.T., Roman MJ. *Life expectancy in the Marfan syndrome*. Am J Cardiol, 1995, 75(1), p.157-160.
14. Tanoue L.T. *Pulmonary involvement in collagen vascular disease: a review of the pulmonary manifestations of the Marfan syndrome, ankylosing spondylitis, Sjögren's syndrome, and relapsing polychondritis*. J Thorac Imaging. 1992, 7, p.62-77.
15. Wood J.R., Bellamy D., Child A.H., et al. *Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome*. Thorax. 1984, 39(3), p.780-784.