**החשיבות של גילוי מוקדם וניתוח קרדיווסקולרי מונע בתסמונת מרפן**

חלק עיוני:

תסמונת מרפן היא הפרעה אוטוסומולית דומיננטית של חיבור הרקמות המשפיע על מגוון מערכות, כולל השלד, רצועות, ריאות, בטנית, נוירולוגית וקרדיווסקולרית. סיבוכים קרדיווסקולריים, הכוללים את אבי העורקים ואת שסתום אבי העורקים, משפיעים בעיקר על התחלואה והתמותה של חולה. סקירה ספרותית נערכה על הפתופיזיולוגיה של המחלה והמלצות לאבחון מוקדם וטיפול. האבחון ברובו נשען על מאפיינים קליניים והיסטוריה מפורטת. נעשה שימוש באקוקרדיוגרם בכדי לאבחן חריגויות באבי העורקים ואת התקדמות המחלה. יש צורך בניתוח חודר עורקים בכל מקרה של חריגה בעורקים ולפציינטים עם רשרוש. מקיימים ניתוח להחלפה של שורש העורק בנשים אשר רוצות ללדת עם קוטר הגדול מ40 מילימטרים, כל פציינט עם קוטר הגדול מ50 מילימטרים, ועם הרחבה מתקדמת של יותר מ5 מילימטרים בשנה. טיפול רפואי כולל תרפיה אנטי-היפרטנסיב. חשוב מאוד שכל נותני השירות הרפואי יבינו את המאפיינים הקליניים, התקדמות וניהול של תסמונת מרפן בכדי שיתאפשר הטיפול התואם ביותר לפציינטים שלהם. הבטחה של מעקב רגולרי והצמדות לטיפול מונע רפואי וכירורגי היא הכרחית לרווחת המטופל.

לתסמונת מרפן יש השפעות מיוחדות על רפואת חירום. לאחד מתוך 5,000 אנשים יש תסמונת מרפאן. למרבית הצער, בספרות יש מעט מאוד עדכונים רלוונטיים בנוגע לבחינה וניהול התסמונת. מאמר זה מעניק סקירה של פרקטיקה מבוססת ראיות, בחינה עדכנית וניהול של סינדרום מרפאן.

הגורם לסינדרום זה הוא מוטציה של גן הפיברילין הממוקם בכרומוזום 15, המקודד למיקרופיברילר גליקופרוטאין פיברילין. רמות פחותות או לא נורמליות של פיברילין-1 (FBN1)גורם להחלשת הרקמות, טרנספורמציית גדילה מוגברת של סיגנל פקטור בטה (TGF-B), איבוד אינטראקציות של מטריקס התא ועוד אירועים פנוטיפיים שונים של תסמונת מרפאן. אקטיבציה חריגה של TGF-B מגרה דלקתיות ופיברוזיס וגורם לאי רגולציה של הומיאוסטזיס של המטריקס. חיבור רקמות לא תקין משפיע על כמה מערכות בגוף, ההשפעה ההרסנית ביותר היא במערכת הקרדיו-וסקולרית. התוצאה של הרס מתמשך של שכבות הקולגן וניוון מדיאלי הוא הרחבה מתקדמת של אבי העורקים, כמו כן רגישות לדיסקציית העורק כתוצאה מאיבוד של שכבת תמיכה אמצעית מתאימה. איבוד של גמישות בשכבה האמצעית גורם גם כן לקשיחות מתקדמת באבי העורקים. למרות שמחקרים מוכיחים כי מוטציה בFBN1 גורמת להתפרצות סינדרום מרפאן, אין בדיקת מעבדה פשוטה היכולה לתמוך באבחון, ויתכן כי גם בעוד מקרים יש פיברילין מופחת. האבחון של סינדרום מרפאן מתבסס על בדיקות פיזיות מקיפות, תסמינים קליניים, היסטוריה משפחתית וחקר המערכת האיברים הנגועים.

מאפיינים קליניים

רמת החומרה של התסמינים הקליניים של סינדרום מרפאן מוגדר על ידי הביטוי של הפיברילין וגן המוטציה FBN1. באופן טיפוסי, מאפייני המרפאן כוללים גוף רזה וגבוה, גפיים ארוכות, רפיון הרצועות, עקמת, כפות רגליים שטוחות, ו\או התרחבות הדורה. מאפייני הפנים כוללים פנים ארוכות, סדקי העפעפיים נטויים, חך גבוה ומקושת, צפיפות דנטלית, ואירידודונסיס (רטט של הקשתית עם תזוזת עיניים בשל שינוי במיקום של העדשה). מאפייני העיניים יכולים לכלול, מיאופיה, אקטופיה לנטיס, קורנאה שטוחה, וקשתית היפופלסטית. רטינה מנותקת, גלוקומה מוקדמת, וקטרקט מוקדם. המבחן החיצוני של מטופל מרפן יכול לגלות סימני מתיחה לא מוסברים, ירידה או עלייה במשקל. הערכת הנשימה יכול לכלול אמפיזמה, אסתמה ו\או דום נשימה בשינה. הערכת הלב יכולה לכלול עורק מוגדל או בולט, מפרצת אבי העורקים, דיסקציית העורק, צניחת שסתום או חזה קעור. הרחבה של עורק הריאה גם נחשב כמאפיין. המאפיינים הקרדיולרים לא גלויים לעין כמו שאר המאפיינים ולכן נדרשת מומחיות בכדי להבין את הסינדרום באבחון מוקדם.

אבחונים

בשל ריבוי המערכות המושפעות מתסמונת מרפן אבחון מטופל שיש חשדות לגביו, דורש מטפל חרוץ במיוחד כדי להבטיח טיפול תקין וממושך בכדי להפחית את הסיכויים למוות. הגיל הממוצע לאבחון הוא 7.3 עד 10 שנים; עם זאת, 10% מהאנשים לא מאובחנים אחרי גיל 28. בשל המחסור בבדיקות מעבדה ספציפיות לאבחון הסינדרום, פיקוח סיסטמתי על מערכות הגוף מבטיח אבחון מוקדם. קיימים ארבעה גורמים באבחון סינדרום מרפאן: גן המוטציה FBN1, ציון Z של הרחבת שורש העורק, אקטופיה לנטיס וציון סיסטמי. הדמיה היא הכרחית באבחון תסמונת מרפן כולל טרנטורסיק אקוקרדיוגרם, MRI, CT, ואקס ריי, המאפשרים מידע עם ערך רב ותורמים לאבחון חריגויות קרדיולריות, אורתופדיות ותקינות חיבור רקמות. עם זאת, TTE הוא האמצעי הראשי לאבחון סינדרום מרפאן, מכיוון שנעשה שימוש בערכיו לחישוב ציון Z של התרחבות אבי העורקים, והכרחי להבנת מעורבות העורק כדי להגדיר רמת סיכון וTYPE A של דיסקציית העורק. בדיקות מתאימות ושיתוף פעולה בין מומחים כדי לזהות תסמיני סינדרום מרפאן אפשריים ולעשות הפניות בהתאם הם הכרחיים באבחון מוקדם כמה שניתן של סינדרום מרפאן.

ציון סיסטמתי

מערכת הציון הסיסטמי נוצרה בכדי לבחון מאפיינים סיסטמתיים נבחרים, התלויים בנוכחות של מאפיינים קליניים הנ"ל ומתפקדת כאמצעי לאבחון בסינדרום מרפאן. בטבלה 1 יש רשימה עם אפשרות ל20 נקודות; עם זאת, ציון גדול יותר מ7 הוא אינדיקציה להתערבות סיסטמית וממצא חיובי לסינדרום מרפאן.

נוזולוגיה (חקר המחלות ומיון שיטתי שלהם) על פי גנט

קו מנחה לפיו מאבחנים תסמונת מרפן הוא מיון מחלות על פי גנט אשר עודכן ב2010, ומציע שבעה חוקים לאבחון (מפורטים בתיבה 1). ע"י שימוש במיון על פי גנט המעודכן, שני הגורמים שיש להם את רוב המשקל הם ציון Z להתרחבות שורש אבי העורקים ואקטופיה לנטיס. אם אחד ממאפיינים אלו חסרים, גן המוטציה FBN1 נדרש לאבחון. אקטופיה לנטיס באופן טיפוסי מתפתחת לפני גיל 30 וגורמת לנקע בילטרלי סימטרי חלקי של העדשות, דבר הגורם לחוסר מיקום ומיאופיה בכיוון הסופר-טמפורלי שניתן לראותו בבדיקות עיניים. החישוב של ציון Z של התרחבות שורש אבי העורקים (תיבה 2) מבוסס על סטיות סטנדרטיות ביחס למדידה האמתית של הסינוסים של ולסלבה באקוקרדיוגרם והקוטר הצפוי של שורש העורק ביחס לשטח הפנים, גיל, מגדר, ציון הZ הגבוה יותר והסיכוי הגבוה יותר למעורבות של אבי העורקים, כולם משפיעים על תסמונת מרפן.

טיפול וניהול

סיבוכים קרדיווסקולריים הם הסיבה לתמותה ותחלואה מוגברת אצל אנשים עם תסמונת מרפן. ניתן להאט את הקצב של התחלואה ותמותה על ידי אבחון מוקדם וטיפול מונע. הסיבה לסיבוכים קרדיווסקולריים אלה היא גדילה מהירה בגודל העורק, דבר הגורם להתרחבות שורש אבי העורקים ודיסקציה. באופן גנטי, מעורבות הקידוד של FBN1 מוביל גם להתרחבות הדרגתית ודיסקציה של שורש העורק. טיפול וזיהוי מוקדם של סיבוכים קרדיווסקולריים דורשים מעקב מתמיד באמצעות TTE בכדי לזהות שינויים בגודל העורק. תדירות הTTE תלויה במצבו הבריאותי של המטופל והסודיות של הקרדיולוג הראשוני.

טיפול מונע עם חוסמי רצפטורים אנגיוטנזין (ARBs), אנזימים יוצרי אנגיוטנזין (ACE) וחוסמי B נמצא כמקטין את הגודל של שורש אבי העורקים ואת התקדמות הגדילה של FBN1. הרמה המופחתת של פיברילין 1 במטריקס התא גורמת לאיתות מוגבר על ידי TGF-B, מה שתורם להרחבה הדרגתית של שורש העורק. נראה כי לוזרטן, (ARB), מדכא איתות של TGF-B והתרחבות שורש העורק, דבר המוריד את ציון Z של שורש אבי העורקים ואת הסיכון גם למפרצת וגם לדיסקציה. טיפול חוסם B עדיין שנוי במחלוקת, בשל העובדה שישנם מחקרים המראים כי הוא מאט את גדילת שורש העורק, בעוד שמחרקים אחרים מראים שאין לו השפעה או שהוא תורם להתקשחות אצל לפחות 35% מן המטופלים. למרות שמדכאי ACE וARBs עובדים באופן ישיר על הקטנת גודל שורש אבי העורקים, חוסמי B תורמים באופן לא ישיר על ידי הורדת הלחץ של שורש העורק והורדה ברמות אינוטרופיות וכרונוטרופיות.

הטיפול המונע היעיל ביותר למפרצת ששורש אבי העורקים הוא התערבות כירורגית, אשר הוכחה כמורידה סיכויים לתמותה ותחלואה בקרב חולים בתסמונת מרפן. מועמדים המתחייבים לטיפול מונע כמו ניתוח שסתום אבי העורקים והחלפה של שורש אבי העורקים הן נשים עם עורק בקוטר הגדול יותר מ40 מילימטרים אשר שואפות להביא ילדים, אנשים עם עורק בקוטר הגדול יותר מ50 מילימטרים ועם התרחבות קוטר העורק של יותר מ5 מילימטרים בשנה. ניתוח מומלץ לאנשים עם רגורגיטצית אבי העורקים מתונה או חמורה ולאלו עם היסטוריה משפחתית של דיסקציה מוקדמת של אבי העורקים. השימוש בפרוסטטה מכנית של שסתום אבי העורקים, מעמידה מטופלים בסיכון לדימום, פקקת ורידים ואנדוקרדיטיס. למרות שניתוחים של הקטנת שסתום אבי העורקים לא נשענים על נוגדי קרישה, הם מהווים פחות סיכום לדימום.

למרות שהשפעות קרדיווסקולריות הן למעשה יותר מחצי מהסיבוכים האפשריים של תסמונת מרפן, יש לנהל את מערכת התנועה, מערכת העיניים ומערכת הנשימה כדי להגביר את איכות חייו של המטופל. עקמת יכולה להישאר בחיי המבוגר, במיוחד עם זווית העקמת היא יותר מ40 מעלות. בעיה זו יכולה לגרום להתרחבות קרום הדורה, אשר גורמת לכאבי גב כרוניים חמורים המצריכים תרופות. למטופלים עם תסמונת מפרן יש לרוב כלוב צלעות חריג, כמו חזה קעור או פקטוס קרינאטום. תהליך ה"נאס" הוא התערבות כירורגית אשר משפיעה על עצם החזה על ידי שימוש מוט ברזל, וניתן להחשיב אותו כאופציה לטיפול בחזה קעור כשיש תסמינים קרדיווסקולריים או פסיכולוגיים חמורים.

אירועים עיניים המקושרים לתסמונת מרפן יכולים לגרום להתעוורות אם לא מזהים ומטפלים מספיק מוקדם. בדיקות עיניות קבועות הן קריטיות כדי לזהות שינוים עיניים ומומלץ להתחיל איתם בילדות. אנשים עם מחלת עיניים מסוימת המתרחשות אצל יותר מ60% מן החולים במרפן, בעיקר מקבלים טיפול של תרופות מיוטיות כדי לשמור על האישונים במקומם. מחלות אלו מעמידות את המטופלים בסיכון מוגבר לנתק רטינלי, הסיבוך העיני החמור ביותר. חגירה סקלרית זהו הניתוח המומלץ ביותר בכדי להפחית את הסיכוי לנתק רטינלי. עוד התערבויות מינוריות עבור מטופלים הן משקפיים או עדשות ראיה כדי להבטיח חדות ראייתית.

זיהוי על ידי מחלקת החירום וניהול

אחיות ונותני שירותי רפואה מתקדמים אמורים לזהות מאפיינים פיזיים של תסמונת מרפן ולהישאר מעודכנים בקווים מנחים לטיפול קליני ואבחון המחלה. באופן קלאסי, כשמגיע אדם רזה וגבוה, עם איברים מוארכים, המתלונן על כאבי חזה או קוצר בנשימה, יש לבדוק ולבחון אותו לאלתר. הקלינאי הפיקח צריך להבין שממצאים אלו יכולים להעיד על דיסקציית אבי העורקים, בעיות חזה או השפעות של קולגן שסתום אבי העורקים, המאפיינים את התסמונת. ברגע שאובחן, ניהול החירום יכלול בדיקת לחץ דם והורדת דופק לב באופן אגרסיבי. באופן אידאלי, יהיה שימוש בחוסמי B כדי להפחית לחץ בשורש אבי העורקים והתרחבותו, אך הורדת רמות הB מגביר קצב לב. המטרות של טיפול רפואי הן: 1) קצב לב של מנוחה לא יותר מ70 דפיקות בדקה; 2) קצב לב של מאמץ לא יותר מ100 דפיקות בדקה; 3) לחץ דם סיסטולי לא יותר מ120 מ"מ ללא דיסקציית העורק; 4) לחץ דם סיסטולי לא יותר מ100 מ"מ עם מחלת העורקים.

כאבי חזה הם התלונה הנפוצה ביותר של מטופלים שיש להם תסמונת מרפן לא מאובחנת. אבחון מוקדם וטיפול של תסמונת מרפן תלויה בזיהוי נכון. הזיהוי כולל היסטוריה רפואית טובה, היסטוריה משפחתית טובה ומבחני בד טובים, כולל את קריטריון גנט, של אלו שנתפסים כבסיכון. בהינתן בחשדות הבסיסיות של זיהוי תסמונת מר פן, בדיקות חירום צריכות לכלול אלקטרו-רדיוגרם, אקס ריי לחזה, אקוקרדיוגרם וCT לחזה וחלל הבטן.

**טבלה 1**

|  |  |
| --- | --- |
| מאפיין | ערך |
| סימן בפרק כף היד ובאגודל | 3 |
| סימן בפרק כף היד או באגודל | 1 |
| בית חזה קמור | 2 |
| בית חזה קעור או חזה אסימטרי | 1 |
| עוות כף הרגל | 2 |
| כף רגל שטוחה | 1 |
| חזה אוויר ספונטני | 2 |
| אקטזיה של קרום הדורה | 2 |
| פרוטרוסיו אסטבולי | 2 |
| סקוליוזיס או עקשת טורקומבולרית | 1 |
| גמישות מרפק מופחתת | 1 |
| שלושה מתוך חמישה מאפיינים- ראש מוארך, שבר בארובת העין, סדקי עפעפיים נטויים, מלאר היפולפסיה ונסיגת לסת | 1 |
| סימני מתיחה | 1 |
| מיאופיה חמורה | 1 |
| צניחת המסתם המיטרלי | 1 |
| מקטע עליון\תחתון מופחת ומרחק\גובה הזרוע גדול- מרחק\גובה > 1.05 | 1 |
| ציון הגבוה מ7 נחשב ציון סיסטמטי חיובי |  |

**תיבה 1**

קריטריונים לאבחון תסמונת סינדרום באמצעות תורת סיווג המחלות של גנט

בהיעדר היסטוריה משפחתית:

* ציון Z של התרחבות שורש אבי העורקים > 2 ואקטופיה לנטיס
* ציון Z של התרחבות שורש אבי העורקים > 2 ונוכחות FBN1
* ציון Z של התרחבות שורש אבי העורקים > 2 וציון סיסטמתי > 7 נקודות
* אקטופיה לנטיס וFBN1 נוכחים וגם התרחבות שורש אבי העורקים

כשהיסטוריה משפחתית ידועה:

* אקטופיה לנטיס והיסטוריה משפחתית של תסמונת מרפן
* ציון סיסטמתי > 7 נקודות והיסטוריה משפחתית של תסמונת מרפן
* ציון Z של התרחבות שורש אבי העורקים > 2, מעל גיל 20 > 3, מתחת לגיל 20 והיסטוריה משפחתית של תסמונת מרפן

**תיבה 2**

חישוב ציון Z של התרחבות שורש אבי העורקים

ציון Z מנורמל לשטח פני הגוף

ממוצע צפוי לרצפטור אנגיוטנזין (ס"מ) עבור שטח הגוף= 2.423 + (גיל X 0.009)+(שטח הגוףX0.461)-(מיןX0.267)

Z= (קוטר מדוד-רצפטור אנגיוטנזין) \סטיית תקן עם סטיית תקן של 0.261 ס"מ

ציון Z מנורמל לגובה

ממוצע צפוי לרצפטור אנגיוטנזין (ס"מ) עבור שטח הגוף= 1.519 + (גיל X 0.010)+(גובה (ס"מ)X0.010)-(מיןX0.247)

Z= (קוטר מדוד-רצפטור אנגיוטנזין) \סטיית תקן עם סטיית תקן של 0.215 ס"מ

מגדר: זכר=1, נקבה=2

שטח פני הגוף (מטר מרובע)= (0.007184 X גובה בסנטימטרים)^0.725 X (משקל בקילוגרמים)^0.425