

# Marfan-oireyhtymän diagnostiikka, hoito ja seuranta Suomessa

Kirjoittajat: EERO JOKINEN, Dosentti, osastonylilääkäri, HYKS Lastenkliniikan Sydäntutkimusyksikkö • ILKKA KAITILA, Dosentti, konsultti, Haartman Instituutti, Helsingin yliopisto • JORMA KOKKONEN, Dosentti, osastonylilääkäri, HYKS kardiologian vastuuyksikkö

**Marfan-oireyhtymä (MFS) aiheuttaa 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 valtakunnallista keskittämistä. MFS:n keskeisin sairastavuutta ja kuolleisuutta aiheuttava muutos on nousevan aortan laajentuma, ja siihen liittyvä dissekoituma. Beetasalpaajalääkehoidolla voidaan hidastaa, mutta ei estää aortan laajenemista. Kirurgisen hoidon tavoite on estää dissekoituma ja kirurgian kehittymisen myötä MFS-potilaiden ennuste onkin huomattavasti parantunut. Uudet perustutkimuksen havainnot, joiden mukaan angiotensiinireseptorin salpaajat estävät koe-eläinmallissa aortan laajenemisen, kaipaavat kipeästi laajoja kontrolloituja tutkimuksia.**

Marfan-oireyhtymä (MFS) on perinnöllinen harvinaisen sidekudossairaus, mutta luotettavia esiintymislukuja ei ole saatavissa. Arviot vaihtelevat välillä 1:5000–1:10,000. Tämän perusteella maassamme voi olla 500–1000 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 piire on nousevan aortan laajentuma ja tähän liittyvä dissekoituma eli valtimon sisäkerroksen repeytymä. Kun v. 1972 keskimääräinen eliniän odote oli 48 vuotta, v. 1995 eliniän odote oli noussut 72 vuoteen. MFS:n ennusteen paraneminen johtuu potilaiden hoidon ja seurannan keskittamisestä sekä

hoidon, erityisesti kirurgian, kehittymisestä. On kuitenkin todennäköistä, että ennusteen paranemista osoittavat luvut perustuvat valikoituun potilasaineistoon eikä tilanne ole Suomessa edes tyydyttävä.

## MARFAN-OIREYHTYMÄN SAIRAUSPIIRTEET

MFS on sidekudossairaus, jonka ilmenee luustossa, nivelissä, keuhkoissa, silmissä, keskushermostossa, ihossa sekä erityisesti sydän- ja verenkiertoelimistössä. MFS:n oireet ja löydökset ovat hyvin vaihtelevat samankin perheen jäsenillä ja riippuvat myös sukupuolesta ja erityisesti potilaan iästä.

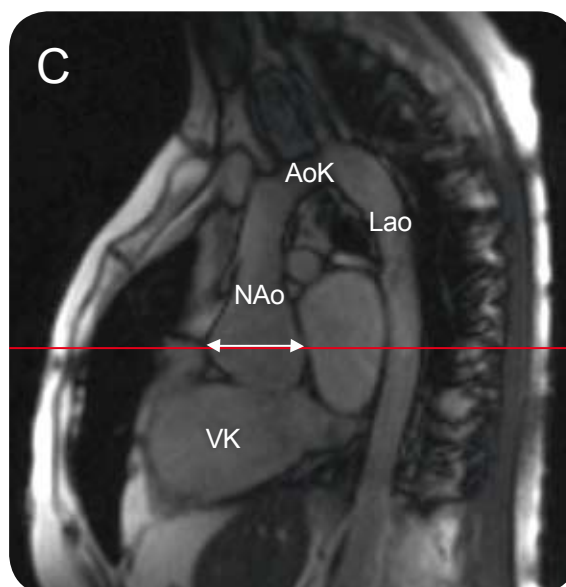
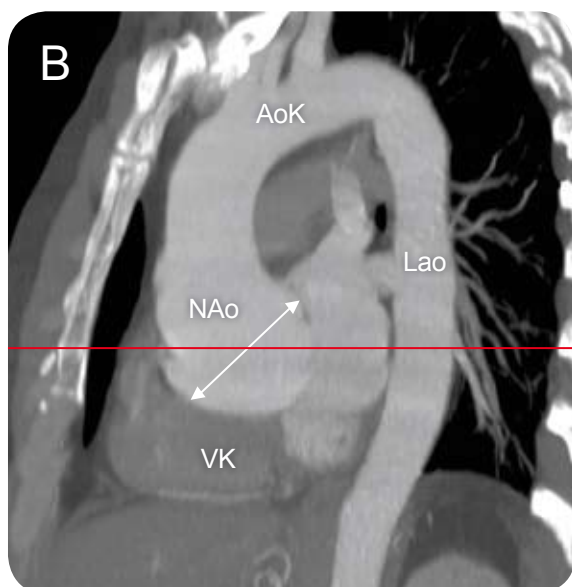
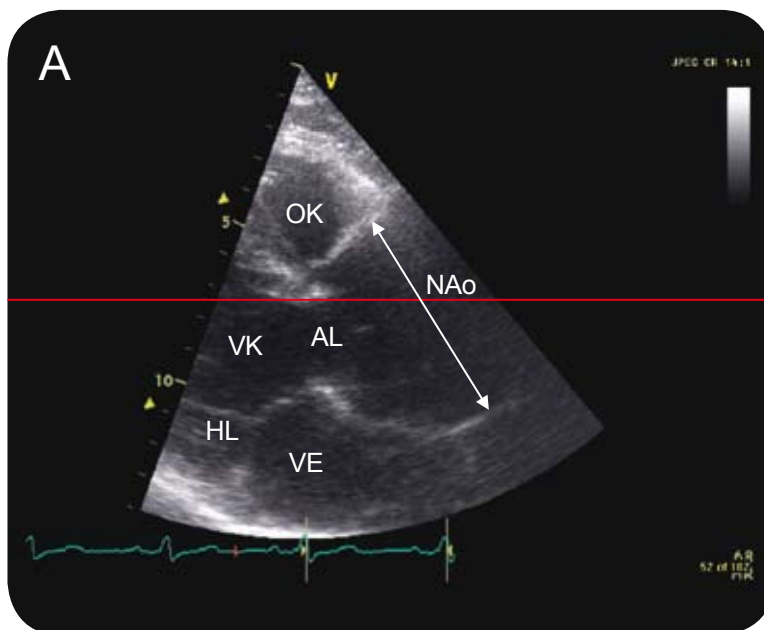
Keskeisin sydän- ja verenkiertoelimistön muutos on nousevan aortan laajentuminen. Tavallisesti aortta laajenee vuosien kuluessa ja on harvinaista lapsuusiässä. Aorttaläpän vuoto ja siitä seuraava vasemman kammion pettäminen ovat useimmiten seurausta nousevan aortan laajentumisesta. Mitraali- eli hiippaläpän prolapsia eli luis-kahdusta ja vuotoa esiintyy kol-

manneksella potilaista, erityisesti lapsena diagnosoiduilla ja naisilla. Lapsena diagnosoiduilla oireyhtymään voivat liittyä myös vaikea sydämen vajaatoiminta, yleensä hiippaläpän vuotoon liittyen. Eräissä tutkimuksissa havaittiin yli 80 %:lla lapsipotilaista nousevan aortan laajentuma, hiippaläpän vuoto tai molemmat. Arvioidaan, että klassisessa MFS:ssä, jossa diagnoosi tehdään varhaislapsuuden jälkeen, n. 90 %:lla potilaista on jokin sydäntapahtuma elämänsä aikana. Näitä ovat nousevan aortan korjausleikkaus, aortan dissekoituma tai hiippaläpän korjausleikkaus. Kuvassa 1 on esitetty aortan laajentuman tyyppilöydöksiä eri kuvantamismenetelmillä.

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 kehittyä kieroselkäisyys eli skolioosi (60%:lle) ja heidän rintakehäänsä kehittyä joko epäsym-

**Kuva 1.** Aortan laajentuman tyyppi-  
löydöksiä eri kuvantamismenetel-  
millä.

**A.** Ultraäänitutkimus. Näkymä sydämeen vasemmasta kyljestä. Selkänikamat jäävät kuvan alaosaan ja rintalasta yläosaan. **B.** Tietokonetomografiakuvaus (TT). Näkymä sydämeen vasemmasta kyljestä. Selkänikamat jäävät kuvassa oikealle ja rintalasta vasemmalle. **C.** Magneettikuvaus (MRI). Näkymä sydämeen vasemmasta kyljestä. Selkänikamat jäävät kuvassa oikealle ja rintalasta vasemmalle. Merkkien selitykset. VE, vasen eteinen; VK, vasen kammio; HL, hiippaläppä; OK, oikea kammio; AL, aorttaläppä; NAO, nouseva aorta; AoK, aortan kaari; LAo, laskeva aorta. Nuolen kohdalta mitattuna nouseva aorta on huomattavasti laajentunut.



metrinen, vasemmalle kohoava ”kananrinta” (*pectus carinatum*) tai ”kuopparinta” (*pectus excavatum*). MFS-potilaan liikkuminen on usein kömpelöä, mikä johtuu pitkäraajaisuudesta, yleisestä lihasheikkoudesta, keskivartalolihavuudesta ja erityisesti lonkkanivelten liikerajoituksesta.

MFS-potilaan näkökykyä alentaa usein jo varhaislapsuudessa vahva likinäköisyys eli myopia (30%:lla) ja joskus synnynnäinen, mutta yleensä kehittyvä osittainen tai täydellinen linssin siirtyminen paikoiltaan eli linssiluksaatio (40–55%:lla). Näiden muutosten komp-

likaationa voi kehittyä heikkonäköisyys, verkkokalvon tai lasiaisen irtauma.

Poikkeavasta rintakehän rakenteesta johtuen keuhkojen toiminta voi alentua. MFS-potilailla keuhkon kärkiosien keuhkorakkuloiden laajentumat eli bullat ovat tavallisia. Tämä lisää huomattavasti spontaanin 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 ra-

kon tai suolen toiminnan häiriöitä.

Sidekudosheikkoudesta johtuen MFS-potilailla on reisien, alavatsan, rintarauhasen, alaselän ja olkavarsien alueelle paikantuvia ihojuovia eli strioja. Nivustyrä ja latta-jalat (*pes planus*) 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 ja siksi se tulee aina tehdä perinnöllisyyslääketieteen yksiköissä. Diagnoosin perusteista on koetettu sopia kansainvälisesti useaan otteeseen, viimeksi v. 1996. Kriteerit huomioivat kuuden elinjärjestelmän 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. Yksinkertaistaen, MFS-diagnoosi edellyttää pääkriteeriä kahdessa ja sivukriteeriä yhdessä elinjärjestelmässä (*Taulukko 1*). Nämä kriteerit eivät kuitenkaan ole luotettavia lapsia tutkittaessa. Taulukkoa täydentävää tietoa löytyy Invalidiliiton Harvinaiset-yksikön julkaisusta vuodelta 2004.

### MARFAN-OIREYHTYMÄN PERUSSY

MFS johtuu yhden perintötekijän eli geenin mutaatiosta. Ihmisellä on kutakin perintötekijää kaksi kappaletta, toinen isältä ja toinen äidiltä. Jos sairauden ilmenemiseen riittää, että toisessa on mutaatio, sairaus periytyy vallitsevasti. Kun ihminen kahdesta geenistään antaa sattumanvaraisesti lapselleen toisen, sairaudella on 50%:n uusiutumiskäsi, jos geenissä on mutaatio. Tästä seuraa, että useimmiten MFS ilmenee useassa perättäisessä sukupolvessa. On kuitenkin osoitautunut, että 25–30% MFS-potilaista on saanut sairauden uuden geenimutaation seurauksena (mutaatio on tapahtunut isän tai äidin hedelmöittäneessä sukusolussa), jolloin aikaisemmissa sukupolvissa tai potilaan sisarusjoukossa ei ole potilastapauksia.

MFS aiheutuu useimmiten fibrilliini-1:tä (*FBNI*) koodittavan *FBNI*-geenin mutaatioista. Mutaatio löytyy aineistoista riippuen jopa 90%:lla MFS-potilaista. Äskettäin on selvinnyt, että MFS voi aiheutua myös transforming growth

factor  $\beta$ :n (*TGF- $\beta$* ) reseptorien 1 ja 2 (*TGFBR1* ja *TGFBR2*) geenien mutaatioista. *FBNI* on solunulkoisen väliaineen tukiproteiini, jolla on keskeinen osuus kudosten kimmoisuutta säätelevien elastisten säikeiden muodostumisessa. MFS:ssa esimerkiksi valtimon seinämärakennetta luonnehtii elastisten säikeiden hajoaminen ja epäjärjestys. MFS:ssä aortta onkin normaalia jäykempi ja sen kimmoisuus on alentunut. Tämän seurauksena aortan kyky kestää verenpainetta aiheuttamaa kuormitusta huononee ja sen seurauksena valtimo voi laajentua. Joissakin tapauksissa kehittyy myös hiippaläpän vuoto. Molekyylibiologisella tasolla *FBNI*:n keskeinen tehtävä on säädellä *TGF- $\beta$* :n aktiviteettia. *TGF- $\beta$*  on tärkeä solujen kasvua ja toimintaa säätelevä välittäjäaine. MFS:ssä tavattavat geenimutaatiot johtavat *TGF- $\beta$* :n yliaktiiviteettiin, minkä uskotaan selittävän MFS:n sairauspiirteet.

Mikäli MFS-diagnoosia ei voida tehdä sovittujen oire- ja löydöskriteerien ja sukuselvityksen perusteella, käytettävissä on *FBNI*- tai *TGFBR1-2* geenien laboratoriotutkimus. Koska normaalilöydös geenitutkimuksessa ei kuitenkaan varmuudella poissulje MFS:a ja koska tutkimus tehdään ulkomaille ja on kallis, tutkimuksen suorittaminen on parasta antaa perinnöllisyyslääkäriin päätettäväksi. Mutaation selvittämiseen kuuluu aina perinnöllisyysneuvonta. Jos tutkitavan suvussa on henkilöitä, joilla mahdollisesti on myös MFS, geenimutaation selvitys on perusteltua tehdä, ja sen jälkeen mutaatiota voidaan etsiä suvun jäseniltä.

### MARFAN-OIREYHTYMÄN EROTUSDIAGNOSTIIKKA

Potilasaineistojen analysointi on paljastanut joukon MFS:n kaltaisia sairauksia, joille yhteisenä piirteenä on suvuttainen 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 rakennepoikkeavuudet sekä kehitysvammaisuus. Nouseva aortta voi dissekoitua jo vähäisen laajentumisen jälkeen ja korjausleikkausta suositellaan huomattavasti aikaisemmin kuin MFS:ssä (*ks. kirurginen hoito*). Toinen MFS:n tärkeä erotusdiagnostinen sairaus on suvuttainen rintaontelon aortan laajentuma- ja dissekoituma-oireyhtymä (*Familial thoracic aortic aneurysm and dissection, FTAAD*). Tämä aorttasairaus muistuttaa MFS:a, mutta potilailla ei ole muita MFS-piirteitä. *FTAAD*:n molekyylogeneettinen perussy ei ole vielä selvitetty.

### MARFAN-POTILAAN AORTTASAIRAUDEN HOITO

#### *Liikuntarajoitukset*

Potilaan kanssa tulisi aina keskustella, 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. Seurannasta vastaaville lääkäreille on olemassa kansainvälisiä, yksityiskohtaisia liikuntasuosituksia.

#### *Lääkehoito*

Useita lääkeaineryhmiä on käytetty hidastamaan aortan laajenemista MFS-potilailla, mutta on tärkeää huomata, että yhdenkään ei ole toistaiseksi osoitettu estävän aortan laajenemista tai dissekoitumista.

Beetasalpaajia käytetään yleisesti sekä aikuis- että lapsipotilailla, koska niiden uskotaan vähentävän

| ELINJÄRJESTELMÄ            | PÄÄKRITTEERIT  | SIVUKRITTEERIT   |
|----------------------------|--|--|
| <b>Luusto</b>              | <p>Luuston pääkriteeriin tarvitaan vähintään 4 alla olevaa painavaa piirrettä</p> <p>Painavat piirteet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kananrinta</li> <li>• Leikattu kuopparinta</li> <li>• Sylimitan suhde pituuteen yli 1.05</li> <li>• Ranne- ja peukalopiirteet</li> <li>• Skolioosi yli 20 astetta</li> <li>• Lättäjalat</li> <li>• Lonkkanivelkuopan rakennepoikkeavuus</li> </ul> | <p>Luuston sivukriteeriin tarvitaan 2 painavaa piirrettä tai 1 painava piirre ja 2 alla olevaa kevyttä piirrettä</p> <p>Kevyet piirteet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kuopparinta</li> <li>• Nivelten ylitaipuisuus</li> <li>• Korkea suulaki, ahtautunut hampaisto</li> <li>• Kasvojen tyypilliset piirteet</li> </ul> |
| <b>Silmät</b>              | Linssiluksaatio  | <p>Litteä sarveiskalvo</p> <p>Myopia</p> <p>Värikalvon kehityshäiriö</p>   |
| <b>Sydän ja verisuonet</b> | <p>Nousevan aortan laajentuma</p> <p>Nousevan aortan dissekoituma</p>  | <p>Hiippaläpän prolapsi</p> <p>Keuhkovaltimon laajentuma alle 40-v iässä</p> <p>Hiippaläppärenkaan kalkkeutuma alle 40-v iässä</p> <p>Laskevan tai vatsa-aortan laajentuma tai dissekoituma</p>  |
| <b>Keuhkot</b>             | —  | <p>Spontaani ilmarinta</p> <p>Keuhkon kärjen bulla</p>   |
| <b>Iho/sidekudokset</b>    | —  | <p>Ihon striat</p> <p>Toistuvat tyrät</p>  |
| <b>Kovakalvo</b>           | Duraektasia  | —  |
| <b>Perinnöllisyys</b>      | <p>Yhdellä vanhemmista, lapsista tai sisaruksista MFS</p> <p>FBN1-, TGFBR1- tai TGFBR2-geenin mutaatio</p>   | —  |

**Taulukko 1.** Marfan-oireyhtymän diagnostiset kriteerit. MFS-diagnosiin tarvitaan pääkriteeri kahdessa ja tämän lisäksi sivukriteeri yhdessä elinjärjestelmässä. Taulukkoa täydentävää tietoa löytyy Invalidiliiton Harvinaiset-yksikön julkaisusta vuodelta 2004.

kuormitusta nousevassa aortassa sykettä ja sydämen supistuvireyttä alentavan vaikutuksensa vuoksi. Näyttö niiden tehosta on ollut vaihteleva. Beetasalpaajan vaikutusta aortan laajenemiseen on tutkittu ainoastaan yhdessä hyvin kontrolloidussa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa, jossa käytettiin suurta propranololi-annosta, osoitettiin aortan laajenemisen hidastuvan.

ACE:n (*angiotensin converting enzyme*) estäjien kykyä hidastaa aortan laajenemista on myös tutkittu sekä aikuisilla että lapsilla. Ne ovat hidastaneet aortan laajentumista, 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- $\beta$ :n aktiiviteetillä on keskeinen osuus MFS:ssä tavattavien valtimon seinämärakenteen muutosten synnysissä. Suurta huomiota viime aikoina ovatkin herättäneet havainnot, joiden mukaan hiiren MFS-mallissa aortan laajentuminen estyi TGF- $\beta$ :n estäjällä, losartaanilla. Aivan tuoreessa, pienessä tutkimuksessa losartaanin lisääminen beetasalpaaja-hoitoon hidasti nousevan aortan laajentumista lapsilla mer-

kittävästi. Näiden lupaavien tuloksien vuoksi kaivataan kipeästi laajoja tutkimuksia, joissa verrataan losartaanihoitoa beetasalpaajahoittoon. Tällaisia tutkimuksia ollaankin käynnistämässä sekä USA:ssa että Euroopassa.

Tämän hetkisten suositusten perusteella diagnoosin varmistuttua kaikkien MFS-potilaiden tulisi käyttää beetasalpaajaa elleivät hankalat sivuvaikutukset estä käyttöä.

Paras näyttö on propranololilla, mutta on todennäköistä, että myös uudemman sukupolven 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-potilasta ei sivuvaikutusten vuoksi pysty käyttämään beetasalpaajaa. Tässä tapauksessa on perusteltua käyttää ACE:n estäjää tai angiotensiinireseptorin salpaajaa.

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

### *Kirurginen hoito*

Korjausleikkauksen tavoite on estää aortan dissekoituma. Kaksi keskeisintä MFS-potilaan aortan dissekoitumariskiä vaikuttavaa tekijää ovat dissekoituman esiintyminen lähisukulaisilla sekä nousevan aortan maksimaalinen läpimittaus. Aikuisella aortta on laajentunut mikäli sen läpimittaus on 40 mm tai suurempi.

Kirurgista korjausta suositellaan kaikille potilaille jos aortan läpimittaus on 50 mm tai suurempi. Mikäli lähisukulaisilla on ollut aortan dissekoitumaa, aortan laajenemisnopeus on yli 2 mm/vuosi, aorta- tai hiippaläpässä on kirurgiaa vaativa vaikea vuoto tai suunnitellaan raskautta, suositellaan korjausleikkausta jos aortan läpimittaus on 45 mm tai suurempi. FTAAD:ssa kirurginen hoito noudattaa MFS:n suosituksia, mutta LDS:ssa korjausleikkausta suosi-

tellaan jos aortan läpimittaus on 40 mm tai suurempi.

Erinomainen katsaus MFS-potilaan aorttasairauden leikkaustekniikoista on vastikään julkaistu tässä lehdessä. Perinteisesti nousevan aortan laajentuma on korjattu MFS:ssä yhdistelmäproteesilla, jossa Dacron-verisuoniproteesiin on kiinnitetty mekaaninen tekoläppä. Tässä tekniikassa oma aorttaläppä poistetaan. Tällä tekniikalla tehtyjen leikkausten tulokset ovat kokeneissa 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 tekoläpän vaatima elinikäinen antikoagulaatiohoito. Antikoagulaatiohoidosta huolimatta potilailla, joilla on mekaaninen tekoläppä, on n. 0.5–2%:n vuotuinen läpän verihyytymän riski ja toisaalta n. 3%:n vuotuinen vakavan verenpuodon riski.

Mekaaniseen tekoläppään liittyvien komplikaatioiden vuoksi on kehitetty leikkaustekniikoita, joissa aortan laajentuminen voidaan korjata oma aorttaläppä säästäen. Tällöin välttyään antikoagulaatiohoidolta. Uusimpien tutkimusten mukaan myös osalle MFS-potilasta voidaan harkita nousevan aortan korjaamista aorttaläpän säästävällä tekniikalla. Tässä ns. Davidin leikkauksessa potilaan oma aorttaläppä kiinnitetään Dacron-verisuoniproteesin sisään. Tämän leikkaustekniikan pitkäaikaistuloksia ei tiedetä, mutta 10 vuoden seurannassa n. 5–10%:lle joudutaan asentamaan mekaaninen tekoläppä aorttaläpänvuodon vuoksi. Parhaat tulokset saavutetaan jos oma aorttaläppä ei vuoda lainkaan ennen leikkausta. Tämän tekniikan asema MFS-potilailla on kuitenkin vakiintumaton ja leikkauspäätös tulee tehdä yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Suomessa tämänkaltaiset

leikkaukset tulisi keskittää ainoastaan muutamaankin yksikköön.

### MARFAN-POTILAAN AORTTASAIRAUDEN HOIDON ERITYISPIIRTEITÄ LAPSILLA

Nousevan aortan laajentuma kehittyy useimmiten varhaislapsuuden jälkeen. Niinpä aorttasairauden 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, samanlaisia läpimittalukuja kuin aikuisilla käytetään komplikaatoriskin arvioinnissa, lapsilla ei voida käyttää. Lapsilla verrataankin nousevan aortan läpimittaus eräänlaiseen aortan kasvukäyrään; siis siihen, minkä läpimittainen aortta kunkin kokoisilla lapsilla yleensä on. Mitä nopeammin aortta 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 nousevan aortan läpimittaus laajenee vuodessa 5% tai enemmän kuin normaali kasvu edellyttäisi ja/tai aortan läpimittaus on yli 1.3-kertainen odotusarvoon nähden. Tällaisessa tilanteessa harkitaan lapsilla ja nuorilla nousevan aortan korjausleikkausta.

### 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 perinnöllisyys-

lääketieteen 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. Tätä menettelyä puolustaa myös se, että näiden yksiköiden perustyönä on selvittää harvinaisten sairauksien diagnoosi, suorittaa sukuselvitys ja koota sukulaisten sairauskertomukset, koordinoita mahdolliset muiden erikoisalojen konsultaatiot ja erityisesti päättää ja toteuttaa tarvittavat molekyyli-geeneettiset 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 luosto- ja sidekudossairauksien vastaanotto. Tästä yksiköstä käsin toteutetaan lapsipotilaan kardiologian, silmäsairauksien, keuhkosairauksien, neurologian ja ortopedian konsultaatiot ja erityistutkimukset, joiden perusteella laaditaan lääketieteellinen ja sosiaalipsykologinen hoito- ja kuntoutussuunnitelma. Kirurgiset toimenpiteet on jo keskitetty HYKS:n Lastenkliniikkaan. Lapsilla aorttasairauden seurannan tarve määräytyy yksilöllisesti. Jos aortan tilanne on vakaa, seuranta tapahtuu kuten aikuisilla. Varhaisiässä sairastuneilla MFS on yleensä taudinkulultaan aggressiivisempi ja kontrolloija voidaan tämän vuoksi tarvita tiheimmin.

### Aikuispotilaan hoito ja seuranta

Arviomme mukaan Suomessa on 400–500 MFS-aikuista. Hoito ja seuranta tulee keskittää yliopistosairaaloiden kardiologisiin yksiköihin, joissa on kokemusta näiden potilaiden seurannasta ja hoidosta. Kussakin sairaalassa MFS-potilaat tulee keskittää vain tietyille asiaan perehtyneille lääkäreille ja sairaanhoitajille.

Kardiologista seurantaan tarvitaan vähintään kerran vuodessa. Keskeisin seurannan kohde on nouseva aortta, mutta diagnoosin varmistuttua koko aortta tulisi kertaalleen kuvantaa magneettitutkimuksella (*MRI, magnetic resonance imaging*) tai tietokonetomografialla (*TT*). Useimmiten nousevan aortan läpimittaa voidaan luotettavasti seurata vuosittaisella sydämen ultraäänitutkimuksella. Samalla seurataan myös mahdollisen aortta- tai hiippaläppävian 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.

Kardiologin vastaanotolla tulee vuosittain tarkistaa, tarvittaessa verikokein, kuinka valtimosairauksien riskitekijöiden (verenpaine, tupakka, diabetes, kolesteroli, ylipaino) kontrolli on toteutunut. Erityisen tärkeää on varmistaa, että verenpaineen tavoitetaso 130/80 mmHg tai alle on saavutettu. Vastaanotolla tulee käydä läpi myös muiden elinryhmien mahdolliset ongelmat. Kardiologinen yksikkö vastaa tarvittaessa potilaan lähettämisestä muiden erikoisalojen kuten rintakirurgian, ortopedian, silmäsairauksien, neurologian ja keuhkosairauksien konsultaatioihin sekä mahdollisesti uuteen perinnöll-

lisyyslääketieteen ja gynekologian konsultaatioon raskautta suunniteltaessa ja haluttaessa tietoa mm. sikiödiagnostiikasta. Edelleen tulee tarkistaa, että potilas tietää minkälaisista liikuntauhan hän voi harrastaa.

### POTILASYHDISTYS

Suomen MFS-potilaat ovat jo n. 20 vuotta sitten perustaneet erittäin aktiivisesti toimivan Suomen Marfan-yhdistyksen, jonka rinnalla toimii lääketieteellinen asiantuntijaraati. Potilasyhdistyksen rooli tulee tulevaisuudessa entisestään korostumaan. On ilmeistä, että potilasyhdistyksen tukea tarvitaan kun sairaaloiden toimintaa jatkossa kehitetään vastaamaan kasvavia vaatimuksia.

### HYÖDYLLISTÄ KIRJALLISUUTTA

Marfan-oireyhtymä. Invalidiliiton Harvinaiset-yksikkö. Invalidiliiton julkaisusarja 2004.

Raivio P, Kaarne M, Werkkala K. Aorttaläpän säästävä aorttan tyven kirurgia Marfan-potilaalla. Suomen Marfan-yhdistyksen jäsenlehti 1/2008:4–5.

#### LYHENTEET

|       |  |
|-------|--|
| ACE   | angiotensin converting enzyme                    |
| FBN   | fibrilliini                                      |
| FTAAD | familial thoracic aortic aneurysm and dissection |
| LDS   | Loeys-Dietz-oireyhtymä                           |
| MFS   | Marfan-oireyhtymä                                |
| MRI   | magnetic resonance imaging                       |
| TGFβ  | transforming growth factor β                     |
| TGFBR | transforming growth factor β:n reseptori         |
| TT    | tietokonetomografia                              |