



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

**ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΟΥ ΜΙΛΑΝΟΥ-BICOCCA**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Ο ρόλος της ενδοαγγειακής αντιμετώπισης ανευρυσμάτων και διαχωρισμών
θωρακοκοιλιακής αορτής σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ:
ΙΑΚΩΒΑΚΗΣ ΗΛΙΑΣ του ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2019**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΑΚΡΑΤΙΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Ενδαγγειακές Τεχνικές»**

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή **ΙΑΚΩΒΑΚΗ ΗΛΙΑ** του ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ**

Εξεταστική Επιτροπή

- Καθηγητής Γεώργιος Γερούλάκος Επιβλέπων
- Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης
- Καθηγητής Αχιλλέας Χατζηϊωάννου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της 13^{ης} Ιανουαρίου 2010 για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ...
....., συνεδρίασε σήμερα __/__/2019

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του/της με τίτλο
....., είναι **πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια** και η **βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.**

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπόψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- | | | |
|--|------------|-------|
| • Καθηγητής Γεώργιος Γερούλάκος Επιβλέπων | (Υπογραφή) | _____ |
| • Καθηγητής Ιωάννης Κακίσης | (Υπογραφή) | _____ |
| • Καθηγητής Αχιλλέας Χατζηϊωάννου | (Υπογραφή) | _____ |

Στην αγαπημένη μου σύζυγο Ντορέττα

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω πρωτίστως την οικογένειά μου, που μου στάθηκε σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου αλλά και κατά τη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας αυτής. Έπειτα ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους καθηγητές μου για τις γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσαν καθόλη τη διάρκεια του προγράμματος σπουδών. Τις θερμές μου ευχαριστίες επιθυμώ ακόμη να εκφράσω στους καθηγητές κ.κ. Γερουλάκο και Κακίση για τις συνεχείς προσπάθειές τους για τη βελτίωση της δομής και του περιεχομένου του μεταπτυχιακού προγράμματος και την προσθήκη πειραματικού χειρουργείου, καθώς και τη συμβολή του πρώτου στην επιλογή του θέματός μου. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Χρήστου για την αμέριστη βοήθειά της σε οτιδήποτε προέκυπτε κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού αλλά και την άριστη οργάνωση του προγράμματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο: Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η περιγραφή του συνδρόμου Marfan (MFS) και εν συνεχεία η εξακρίβωση του ρόλου που κατέχουν οι ενδοαγγειακές τεχνικές ως θεραπευτικό μέσο σε θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα και διαχωρισμούς σε ασθενείς με MFS.

Μέθοδος: Έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με χρήση του PubMed και του Google Scholar από το 2008 έως το 2019 για μελέτες σχετικά με τη χρήση ενδοαυλικών προθέσεων σε παθήσεις θωρακοκοιλιακής αορτής σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan.

Αποτελέσματα: Ένα σύνολο από 11 μελέτες και συνολικά 168 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην παρούσα εργασία. Αν και ο αριθμός των ασθενών κάθε μελέτης είναι μικρός, τα αποτελέσματα χαρακτηρίζονται από χαμηλή περιεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα και υψηλά ποσοστά τεχνικής επιτυχίας άμεσα μετεγχειρητικά. Παρόλα αυτά παρατηρούνται επιπλοκές που οφείλονται στο ενδομόσχευμα σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών καθώς επίσης το 50% περίπου των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ανιούσας αορτής ή αορτικού τόξου, γεγονός που τους καθιστούσε ομάδα υψηλού κινδύνου για επανεπέμβαση.

Συμπεράσματα: Η ενδοαγγειακή αντιμετώπιση μπορεί να αποβεί αρκετά αποτελεσματική σε επιλεγμένους ασθενείς με νοσήματα συνδετικού ιστού όπως σύνδρομο Marfan και παθήσεις της θωρακοκοιλιακής αορτής. Παρόλα αυτά μεγαλύτερες σειρές ασθενών και τυχαιοποιημένες μελέτες καθώς και εξέλιξη της τεχνολογίας των ενδομοσχευμάτων, που θα τα καθιστούν πιο "φιλικά" προς την αορτή, είναι απαραίτητα για να καθιερώσουν την ενδοαγγειακή προσέγγιση ως μέθοδο εκλογής για αυτήν την ομάδα ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Σύνδρομο Marfan, ενδοαγγειακή αντιμετώπιση αορτικών ανευρυσμάτων σε Σύνδρομο Marfan, Τύπου Β διαχωρισμοί, παθήσεις συνδετικού ιστού και ενδοαγγειακή αντιμετώπιση.

ABSTRACT

Objective: The review of Marfan syndrome and the evaluation of the role of endovascular treatment of thoracoabdominal aortic disease in patients with Marfan syndrome.

Methods: We performed a systematic literature review using PubMed and Google Scholar, searching for related scientific papers between 2008 and 2019. We included papers with series of patients treated for thoracoabdominal aneurysms or Type B dissection, with endografts.

Results: A total of 11 studies with 168 patients in total were identified for inclusion in this review. Even though the number of the patients participated in each study was small, reported outcomes were characterized by low perioperative morbidity and mortality and high technical success postoperatively. Nevertheless, high rates of endografts-related complications were observed in the follow up period. It is worth to mention as well that almost 50% of the patients had undergone previous open cardiac operation either of the ascending aorta or aortic arch, which classifies them as high operative risk patients.

Conclusions: Even though there is a lack of high quality evidence to support definite use of endovascular repair in Marfan patients, it can be very helpful in selected patients with Marfan syndrome and thoracoabdominal aortic disease. Long-term and randomized control trials along with further evolution of endovascular technology, which will make the endografts more “friendly” towards the aorta, will be necessary in order to establish endovascular procedures as a “Gold Standard” for this challenging patient population.

Keywords: Marfan syndrome, Endovascular treatment of aortic aneurysms in Marfan patient, Type B dissections, Connective tissue diseases and endovascular treatment.

Ο ρόλος της ενδοαγγειακής αντιμετώπισης ανευρυσμάτων και διαχωρισμών θωρακοκοιλιακής αορτής σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παθήσεις του συνδετικού ιστού αποτελούν μία ομάδα συνδρόμων τα οποία χαρακτηρίζονται από ανωμαλίες στην ακεραιότητα του συνδετικού ιστού, όπως στο τοίχωμα των αγγείων, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αντοχή και ισχύ τους. Οι πιο γνωστές νοσολογικές οντότητες είναι το σύνδρομο Marfan, το σύνδρομο Loeys-Dietz και το σύνδρομο Ehlers-Danlos, με συχνότερο από αυτά το σύνδρομο Marfan το οποίο και θα αναλύσουμε.

Ο Antoine Marfan [Bernard-Jean Antoine Marfan, Γάλλος ιατρός, 1858-1942] περιέγραψε για πρώτη φορά το συγκεκριμένο Σύνδρομο ως «Μία κληρονομική διαταραχή του συνδετικού ιστού, των οστών, των μυών, των συνδέσμων και των σκελετικών δομών» το 1896 στο Παρίσι, σε μία 5χρονη ασθενή με μακρά και λεπτά δάκτυλα (αραχνοδακτυλία), επιμηκυσμένους μηρούς και κυφοσκολίωση, χωρίς να γνωρίζει τις εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η συμμετοχή της αορτής αναγνωρίστηκε ως στοιχείο του συνδρόμου το 1943 και ο ρόλος της διάτασης της αορτής ως παράγοντας που επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης το 1972 [1].

Το σύνδρομο Marfan (ΣΜ) αποτελεί ένα σύνδρομο που κληρονομείται με τρόπο πρώτιστα αυτοσωματικό επικρατούντα και σε μερικές περιπτώσεις με τρόπο υπολειπόμενο, που προσβάλλει ένα άτομο σε κάθε 3.000-10.000 άτομα του γενικού πληθυσμού. Περίπου 25% των ασθενών δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Marfan και αποτελούν σποραδικές νέες μεταλλάξεις [3].

Στην πλειονότητα των ασθενών οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της φιβριλλίνης 1 [fibrillin 1 gene (FBN1)], που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 15q-21.1 και αποτελείται από 65

εξόνια. Η φιβριλλίνη 1 αποτελεί μία εξωκυττάρια πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη που συμμετέχει σημαντικά στην κατασκευή και διατήρηση της δομής των μικροϊνιδίων της εξωκυτταρίου ουσίας του ελαστικού και του μη ελαστικού συνδετικού ιστού [8-10]. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιβριλλίνης 1 διακόπτουν τη φυσιολογική δημιουργία των μικροϊνιδίων αυτών, με αποτέλεσμα την παραγωγή ανώμαλης δομής πρωτεϊνών στις οποίες αυτά συμμετέχουν. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προσβολή της εμβιομηχανικής (της δομής που μπορεί να ανταποκριθεί στον λειτουργικό του ρόλο) του συνδετικού ιστού. Η διαταραχή της ομοιοστασίας του συνδετικού ιστού για παράδειγμα στα τοιχώματα των αγγείων μπορεί να προκαλέσει έντονη λύση των ελαστικών συνδετικών ινών μετά από έντονη έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (όπως των μεταλλοπρωτεϊνών 2 και 9) της θεμελίου ουσίας, και την αύξηση του υαλουρικού οξέος που μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση των ελαστικών αυτών ινών καθώς και άλλων συστατικών της θεμελίου ουσίας. Έχει αναφερθεί επίσης αύξηση της δράσης του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-β [transforming growth factor-β (TGFβ)] και απώλεια των διαντιδράσεων κυττάρου-θεμελίου ουσίας (cell-matrix interactions). Πάνω από 100 FNB1 μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan και η UMD-FNB1 βάση δεδομένων μεταλλάξεων περιέχει περίπου 600 FNB1 μεταλλάξεις σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan ή σχετικές καταστάσεις. Μεταλλάξεις που προκαλούν MFS συναντώνται σε όλη την έκταση του γονιδιώματος και περιλαμβάνουν ελλείψεις, μεταθέσεις και πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Παρόλο που μικρές γενομικές ελλείψεις 2-3 εξονίων έχουν αναφερθεί, καμία μεγάλη έλλειψη δεν έχει παρατηρηθεί. Επί του παρόντος, ούτε η θέση της μετάλλαξης, ούτε ο τύπος της είναι ικανά για να προβλέψουν τον φαινότυπο του MFS με εξαίρεση μεταλλάξεις στα εξόνια 24 με 32 που σχετίζονται με σοβαρή μορφή MFS η οποία συνήθως διαγιγνώσκεται κατά την παιδική ηλικία [3,6].

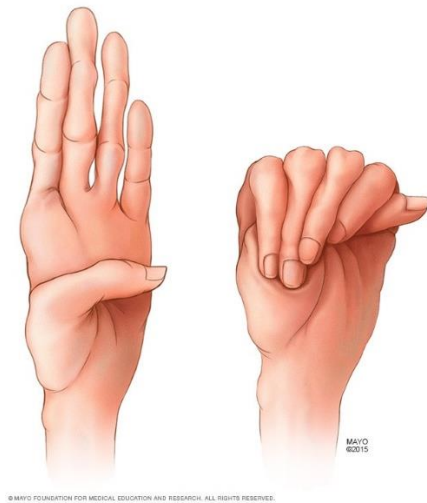
Κλινικά το MFS μπορεί να εκδηλωθεί με μία σειρά εκδηλώσεων από ποικίλα όργανα και συστήματα.

Από το δέρμα εκδηλώνεται με υπερελαστικότητα, διαφανές δέρμα καθώς και ατροφικές ραβδώσεις στο δέρμα περιοχών όπως της ράχης, των άνω άκρων, των βουβωνικών περιοχών και των μηρών. Από τα άκρα τυπική εκδήλωση του MFS αποτελεί η αραχνοδακτυλία (ιδιαίτερα μακριά λεπτά δάκτυλα). Όταν ο ασθενής περιβάλλει τον αντίχειρα με τα δάκτυλα του χεριού τότε προέχει η ονυχοφόρος φάλαγγά του (του αντίχειρα). Αυτό αποτελεί το λεγόμενο σημείο του αντίχειρα (Steinberg sign) Εικ. 1. Επίσης όταν ο ασθενής «αγκαλιάσει» με τα δάκτυλα του χεριού του τον καρπό του αντίθετου χεριού του, τότε η ονυχοφόρος φάλαγγα του αντίχειρα καλύπτει την ονυχοφόρο φάλαγγα του μικρού δακτύλου. Αυτό αποτελεί το λεγόμενο σημείο του καρπού (Walker-Murdoch sign) Εικ. 2. Από το πρόσωπο μπορεί να παρατηρηθούν μείωση του κεφαλικού δείκτη ή του πηλίκου εγκάρσιας/κατακόρυφου διαμέτρου κεφαλιού (head width/length ratio), ενόφθαλμος, λοξές προς τα κάτω βλεφαρικές σχισμές, υποπλασία παρειών και οπισθογναθία. Από τη στοματική κοιλότητα υψηλή, τοξοειδούς σχήματος, υπερώα [3].

Από το μυοσκελετικό σύστημα γενικευμένη χαλαρότητα των συνδέσμων που οδηγεί σε υπερεκτασιμότητα και αστάθεια των αρθρώσεων με συχνά εξαρθρώματα και υπεξαρθρώματα, πρόπτωση της μηριαίας κεφαλής, βλαισότητα του οπίσθιου τμήματος σε συνδυασμό με απαγωγή του προσθίου τμήματος και βράχυνση του μέσου τμήματος του άκρου ποδιού, από τα άκρα χέρια αραχνοδακτυλία (ιδιαίτερα μακριά λεπτά δάκτυλα) και από το θωρακικό τοίχωμα πιθανόν να παρατηρηθούν παραμορφώσεις όπως ασυμμετρία του, καθώς και τροπιδοειδής (pectus carinatum) ή χωνοειδής (pectus excavatum) θώρακας [9]. Από τη σπονδυλική στήλη έχει περιγραφεί σκολίωση και σπονδυλολίσηση. Το μήκος του ανοίγματος των χεριών πιθανόν να υπερβαίνει το ύψος του σώματος (στους ενήλικες ασθενείς μήκος του ανοίγματος των χεριών/ύψος του σώματος >1,05). Από το νευρικό σύστημα εκτασία της σκληρής μήνιγγας (διόγκωση του σάκου της σκληρής μήνιγγας και του σπονδυλικού σωλήνα σε συνδυασμό πιθανόν με διόγκωση των ελύτρων των νωτιαίων νεύρων) που προσβάλλει τον σπονδυλικό σωλήνα σε όλες τις μοίρες της σπονδυλικής στήλης, συχνότερα στην οσφυοϊερά περιοχή και μπορεί να εκδηλωθεί με πονοκέφαλο, οσφυαλγία, προσβολή της μυϊκής ισχύος και της

αισθητικότητας των κάτω άκρων καθώς και πόνο στην περιοχή του πρωκτού και των έξω γεννητικών οργάνων, που επιδεινώνονται στην ύπτια ενώ βελτιώνονται στην πρηνή (μπρούμυτα) κατάκλιση. Σε κάθε ασθενή με MFS με τέτοιες εκδηλώσεις πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα εκτασίας της σκληρής μήνιγγας με τη χρήση υπολογιστικής ή μαγνητικής τομογραφίας. Από τα μάτια εκτοπία (παρεκτόπιση ή μη φυσιολογικός άξονας) των φακών των οφθαλμών (ectopia lentis) συνηθέστερα αμφοτερόπλευρη και συμμετρική αλλά μη προοδευτική, μυωπία, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς (πιθανόν αμφοτερόπλευρη), στραβισμός και γλαύκωμα [9].

Από το καρδιαγγειακό σύστημα προσβολή της ρίζας της αορτής που μπορεί να οδηγήσει σε ανευρυσματική διάταση / διαχωρισμό του τοιχώματός της καθώς και ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας. Διάταση της ρίζας της αορτής αναφέρθηκε σε ποσοστό περίπου 50% των παιδιών και στο 60%-80% των ενηλίκων ασθενών με MFS, σε συνδυασμό συχνά με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας 15-44% [5], ενώ έχει αναφερθεί και διάταση του τοιχώματος και της θωρακικής και της κοιλιακής αορτής καθώς και της πνευμονικής αρτηρίας (της ρίζας της), των καρωτίδων και των ενδοκράνιων αρτηριών. Η αορτή εμφανίζει σημαντικό περιορισμό της ελαστικότητας και διατασιμότητας του τοιχώματός της που αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της προσβολής ρίζας της αορτής με την προσβολή άλλων οργάνων ή συστημάτων, όπως των ματιών ή του σκελετού. Μπορεί να παρατηρηθεί επίσης προσβολή της καρδιάς με συνηθέστερη την πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας που έχει αναφερθεί στο 40%-54% των ασθενών με MFS. Η προσβολή αυτή της μιτροειδούς βαλβίδας οδηγεί συνήθως σε ήπια ή μέτριας βαρύτητας ανεπάρκειά της, αν και έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις με σοβαρή προσβολή από αυτόματη ρήξη των τενόντιων χορδών της. Από το αναπνευστικό σύστημα φυσαλίδες (bullae) στο πνευμονικό παρέγχυμα (το συνηθέστερο στους ανώτερους λοβούς), η ρήξη των οποίων πιθανόν να οδηγήσει σε αυτόματο πνευμοθώρακα. Εικ. 3



Εικόνα 1 Σημείο Steinberg



Εικόνα 2 Σημείο Walker-Murdoch

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μεταλλάξεις του γονιδίου FBN1 έχουν σαν αποτέλεσμα ποικίλες καταστάσεις σχετικές με το MFS, οι οποίες περιλαμβάνουν τον φαινότυπο MASS (myopia, mitral valve prolapse, aortic dilatation, skin and skeletal involvement), την οικογενή εκτοπία των οφθαλμικών φακών, τα οικογενή θωρακικά ανευρύσματα και διαχωρισμούς, καθώς και το σύνδρομο Weil-Marchesani. Η ποικιλία των φαινοτύπων σαν αποτέλεσμα μεταλλάξεων του γονιδίου FBN1 υποδηλώνει ότι η εύρεση μετάλλαξης στο γονίδιο της FBN1 δεν επιβεβαιώνει την παρουσία MFS στον εξεταζόμενο. Επιπλέον σε γονιδιακό έλεγχο ένα 70% των ασθενών με τυπικό MFS εμφανίζει μετάλλαξη στο γονίδιο FBN1. Κατά συνέπεια ο μοριακός έλεγχος για FBN1 μεταλλάξεις δεν έχει 100% ειδικότητα και ευαισθησία για MFS και η διάγνωση απαιτεί συναξιολόγηση κλινικών κριτηρίων [5,40]. Η κλινική διάγνωση του συνδρόμου Marfan γίνεται αφενός από το οικογενειακό ιστορικό και αφετέρου σύμφωνα με τα κριτήρια Ghent, τα οποία βασίζονται σε κλινικές εκδηλώσεις από διάφορα συστήματα και αρχικά διακρίνονταν σε μείζονα και ελάσσονα κριτήρια. Μείζον κριτήριο θεωρούνταν αυτό που είχε υψηλή διαγνωστική ειδικότητα δεδομένου της σπανιότητας εμφάνισης του σε άλλες καταστάσεις αλλά και στον γενικό πληθυσμό. Για να μειωθεί η πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης, το 2010 έγινε αναθεώρηση και τροποποίηση των

κριτηρίων και έκτοτε ισχύουν τα τροποποιημένα κριτήρια Ghent [41]. Τα νέα αυτά κριτήρια δίνουν μεγαλύτερο βάρος στις καρδιαγγειακές εκδηλώσεις του συνδρόμου Marfan. Ανευρύσματα της αορτικής ρίζας και εκτοπία του ενδοφθάλμιου φακού είναι πλέον κεφαλαιώδους σημασίας για τη διάγνωση. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφέρουμε ότι για το μέγεθος της αορτικής ρίζας υπολογίζουμε το Z-Score, το οποίο έχει μεγαλύτερη ακρίβεια ιδίως σε παιδιατρικούς ασθενείς. $Z = \frac{(\chi - \mu)}{\sigma}$ όπου χ είναι η παρατηρούμενη μέτρηση, μ η αναμενόμενη μέτρηση (μέση, ανάλογα την πληθυσμιακή ομάδα) και σ η σταθερά απόκλιση της ομάδας. Στην ιστοσελίδα του συνδρόμου Marfan υπάρχει η δυνατότητα για υπολογισμό του Z-Score www.marfan.org/dx/zscore [42].

Τροποποιημένα κριτήρια του Ghent (2010)

Απουσία οικογενειακού ιστορικού

- Ανεύρυσμα αορτικής ρίζας (Z-Score > 2) ή διαχωρισμός αορτής + εκτοπία φακού οφθαλμού
- Ανεύρυσμα αορτικής ρίζας (Z-Score > 2) ή διαχωρισμός αορτής + μετάλλαξη FBN1
- Ανεύρυσμα αορτικής ρίζας (Z-Score > 2) ή διαχωρισμός αορτής + βαθμολογία ≥ 7 στο score των δευτερευόντων σωματικών χαρακτηριστικών
- Εκτοπία φακού + μετάλλαξη FBN1 σχετιζόμενη με περιστατικά διατάσεως της αορτικής ρίζας.

Παρουσία οικογενειακού ιστορικού

- Ανεύρυσμα αορτικής ρίζας (Z-Score > 2 και ηλικία > 20 έτη ή Z-Score > 3 και ηλικία < 20 έτη) ή διαχωρισμός αορτής + θετικό οικογενειακό ιστορικό για σύνδρομο Marfan
- Εκτοπία φακού + οικογενειακό ιστορικό

•Οικογενειακό ιστορικό + βαθμολογία ≥ 7 στο score των δευτερευόντων σωματικών χαρακτηριστικών (Πίνακας 1)

Από τη στιγμή που τεθεί η διάγνωση του MFS σε έναν ασθενή, όλοι οι πρώτου βαθμού συγγενείς θα πρέπει να ελεγχθούν για την κατάσταση αυτή.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με τη βοήθεια μηχανών αναζήτησης PubMed και Google Scholar και τη χρήση λέξεων κλειδιών: Σύνδρομο Marfan, ενδοαγγειακή αντιμετώπιση αορτικών ανευρυσμάτων σε Σύνδρομο Marfan, παθήσεις συνδετικού ιστού και ενδοαγγειακή αντιμετώπιση, Τύπου Β διαχωρισμοί και σύνδρομο Marfan. Παρόλο που δεν υπάρχουν εργασίες με μεγάλες σειρές ασθενών με σύνδρομο Marfan που να έχουν αντιμετωπιστεί για παθήσεις της θωρακικής αορτής ενδοαγγειακά, καταφέραμε να εντοπίσουμε κάποιες και στα πλαίσια αυτής της εργασίας να τις παρουσιάσουμε και να τις αναλύσουμε. Συγκεκριμένα από το 2008 έως το 2019 συγκεντρώσαμε 11 εργασίες με συνολικά 168 ασθενείς με νοσήματα συνδετικού ιστού (στην πλειοψηφία τους MFS) και παθήσεις θωρακοκοιλιακής αορτής που αντιμετωπίστηκαν ενδοαγγειακά. (Πίνακας 2)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πλειονότητα των περιστατικών αφορά ενδοαγγειακή αντιμετώπιση της κατιούσας θωρακικής αορτής (TEVARs) λόγω ανευρύσματος ή διαχωρισμού τύπου Β οξέος ή χρόνιου (Εικ. 4). Το ποσοστό των ασθενών που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση ανιούσας αορτής ή αορτικού τόξου ήταν ποικίλο στις μελέτες, με μερικές να μην αναφέρεται και σε άλλη να είναι 48,3% των ασθενών (29 ασθενείς) με ένα μέσο αριθμό $\pm$ SD

1,9±1,4 καρδιοχειρουργικών ή αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων πριν την υβριδική ή ενδοαγγειακή αντιμετώπιση.

Οι μελέτες συγκεντρωτικά ήταν: 1) Faure et al. 2018, 7 ασθ. [24] 2) Clough et al. 2017, 17 ασθ. [19] 3) Kari et al. 2014, 8 ασθ. [16] 4) Preventza et al. 2014, 60 ασθ. [14] 5) Lidt et al. 2013, 10 ασθ. [27] 6) Waterman et al. 2012, 16 ασθ. [8] 7) Botta et al. 2009, 12 ασθ. [12] 8) Nordon et al. 2009, 7 ασθ. [29] 9) Marcheix et al. 2008, 15 ασθ. [30] 10) Geisbusch et al. 2008, 8 ασθ. [31] 11) Akin et al. 2008, 8 ασθ. [5] (Πίνακας 2)

Το ποσοστό επιτυχούς ενδοαγγειακής αντιμετώπισης κυμαίνεται στις παραπάνω εργασίες από 38% έως 100%. Η περιεγχειρητική θνητότητα κυμαίνεται από 0% έως 14% με ολική επιβίωση μεταξύ 67% και 100% με μέσο χρόνο παρακολούθησης μεταξύ 9,3 και 162 μηνών.

Η περιεγχειρητική νοσηρότητα ήταν από 0% έως 3,3% για παραπληγία, 0% έως 6,7% μόνιμη νεφρική ανεπάρκεια και 0% έως 14% για επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας. Οι επιπλοκές άμεσα σχετιζόμενες με το ενδομόσχευμα ήταν αρκετά αυξημένες. Το ποσοστό της άμεσης μετεγχειρητικής αποτυχίας έφτανε έως το 44% των περιπτώσεων. Τύπου I ενδοδιαφυγές παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 8% έως 30% των ασθενών και τύπου II ενδοδιαφυγές στο 17% έως 30%. Νέοι διαχωρισμοί εμφανίστηκαν στο 17% των ασθενών. Μία μελέτη αναφέρει εμμένουσα βατότητα του ψευδούς αυλού και αύξηση αυτού σε ποσοστό 37,5% [5] ενώ μία άλλη αύξηση της αορτικής διάτασης μετεγχειρητικά παρά την επιτυχή θρόμβωση του ψευδούς αυλού σε 100% των ασθενών (7 ασθενείς) [29]. Όλες οι εργασίες εκτός από τρεις [29,19,31] αναφέρουν την ανάγκη για ανοικτή χειρουργική αντιμετώπιση των τμημάτων της θωρακικής αορτής που αρχικά αντιμετωπίστηκαν ενδοαγγειακά, σε ποσοστό 7% έως 40%. Ενδοαγγειακή επανεπέμβαση στο ίδιο τμήμα της αορτής έλαβε χώρα σε ποσοστό 0% έως 50%. Αξίζει να αναφερθεί ότι η τελευταία μελέτη του 2018 [24] αφορά 7 ασθενείς με MFS και επιπλεγμένους οξείς διαχωρισμούς Τύπου B, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν ενδοαγγειακά με τη μέθοδο STABILISE, η οποία περιλαμβάνει και ένα Bare Metal Stent στην κοιλιακή αορτή με σκοπό τον πλήρη αποκλεισμό του ψευδούς αυλού, όπου όμως είχαμε υψηλά ποσοστά της τάξης του 86% εμμένουσα ροή στον ψευδή αυλό (Εικ. 5.).

Τέλος, το 2017 ο Clough et al. παρουσίασαν 17 ασθενείς με MFS σε σύνολο 403 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν ενδοαγγειακά για TAAA μεταξύ 2004 και 2015. Όλοι οι ασθενείς είχαν κριθεί ακατάλληλοι για ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση και 13 από αυτούς αντιμετωπίστηκαν με θυριδωτό μόσχευμα (3 θυρίδες: 2 για κάθε νεφρική και 1 για την άνω μεσεντέρια αρτηρία). Η τεχνική επιτυχία ήταν 100% ενώ 18,8% των ασθενών παρουσίασε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μετεγχειρητικά και 11,7% ενδοδιαφυγές τύπου II και III.

ΣΥΣΗΤΗΣΗ

Η ανάγκη αντιμετώπισης των θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων (TAAA) και των αορτικών διαχωρισμών σε ασθενείς με MFS γίνεται όλο και πιο συχνή δεδομένου ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο πλέον προσδόκιμο επιβίωσης, ως αποτέλεσμα της πρώιμης διάγνωσης και αντιμετώπισης των παθήσεων της αορτικής ρίζας και των ανευρυσμάτων της ανιούσας αορτής. Παρόλο που το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με σύνδρομο Ehlers-Danlos είναι 48 έτη και αυτών με σύνδρομο Loeys-Dietz 37 έτη, των ασθενών με MFS πλησιάζει αυτό του γενικού πληθυσμού.

Θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν η ευθρυπτότητα των τοιχωμάτων της αορτής κατά τη διάρκεια επιδιόρθωσης των ανευρυσμάτων. Η σχέση μεταξύ βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας έναντι στη θνητότητα και νοσηρότητα της ανοικτής χειρουργικής αποκατάστασης θα πρέπει να υπολογίζεται ειδικά σε αυτή την ομάδα ασθενών οι οποίοι στην πλειοψηφία τους είναι νέοι ηλικιακά. Η έλευση της ενδοαγγειακής αντιμετώπισης έφερε επανάσταση στον χώρο της καρδιοαγγειακής χειρουργικής, επιτρέποντας την αντιμετώπιση ενός εύρους παθολογιών της αορτής, ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιείται ο μετεγχειρητικός πόνος, η περίοδος ανάρρωσης, η νοσηρότητα και η θνητότητα. Ασθενείς με MFS έχουν την τάση να αναπτύσσουν αρκετά νωρίς ανευρύσματα, διαχωρισμούς και ρήξεις της αορτής και συνήθως θα

χρειαστούν αρκετές φορές αγγειακές παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια της ζωής τους [18]. Αυτοί οι ασθενείς είναι επίσης επιρρεπείς σε επιπλοκές από διαδερμικές προσπελάσεις και προοδευτική εκφύλιση παρακείμενων της παρέμβασης αορτικών τμημάτων, κατά συνέπεια υπάρχει διστακτικότητα στην ευρεία ενσωμάτωση ενδοαγγειακών θεραπειών σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ιστορικές δημοσιεύσεις από το 1987 συνιστούσαν μέχρι και την αποφυγή διαγνωστικών αρτηριογραφιών σε ασθενείς με νοσήματα συνδετικού ιστού λόγω υψηλότατου ποσοστού επιπλοκών που έφτανε στο 70%. Επιπροσθέτως, η ακτινική δύναμη ενός ενδοαυλικού stent ή ενδομοσχεύματος πιστεύεται ότι θέτει σε κίνδυνο τη ζώνη πρόσφυσης (landing zone) για ανευρυσματική διάταση ή διαχωρισμό εκλυόμενο από το ενδομόσχευμα [23].

Παρόλο που δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με την ευρεία χρήση ενδοαυλικών προθέσεων για την αντιμετώπιση ανευρυσμάτων ή διαχωρισμών στη θωρακοκοιλιακή αορτή σε ασθενείς με MFS [44], υπάρχει γενική συναίνεση για χρήση τους σε ασθενείς πολύ υψηλού χειρουργικού κινδύνου σε εξειδικευμένα αορτικά κέντρα και εάν η ένδειξη για χρήση τους είναι για την αποκατάσταση οξείας αορτικής ρήξης. Στις περιπτώσεις αορτικής ρήξης η χρήση ενδοπρόθεσης σε ασθενείς με MFS μπορεί να αποβεί σωτήρια για τη ζωή του ασθενούς δίνοντας ασφαλή χρόνο για τη μεταφορά του σε εξειδικευμένο κέντρο όπου θα μπορεί να αντιμετωπιστεί συνολικά. Επιπροσθέτως είναι αποδεκτή η χρήση ενδοαγγειακής αντιμετώπισης ασθενών με MFS σε περιπτώσεις όπου η ενδοπρόθεση μπορεί να στηριχθεί και στο κεντρικό και στο περιφερικό της άκρο εντός άλλης προϋπάρχουσας ενδοπρόθεσης. Τέλος σε περιπτώσεις ανευρυσμάτων σε νησίδες μεσοπλεύριων αρτηριών (intercostal patch aneurysms) μετά ανοικτή αντιμετώπιση θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων έχουν χρησιμότητα τα ενδοαυτικά μόσχευμα. Και σε αυτές τις περιπτώσεις τα άκρα του ενδομοσχεύματος θα βρίσκονται μέσα σε ένα χειρουργικά τοποθετημένο μόσχευμα [48].

Διάφορες εργασίες έχουν αναφέρει σοβαρές επιπλοκές μετά την τοποθέτηση ενδοπρόθεσεων σε ασθενείς με MFS, όπως ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα με αιμοθώρακα, αορτικό διαχωρισμό κεντρικά και περιφερικά της ενδοπρόθεσης, υψηλά ποσοστά ενδοδιαφυγών τύπου I και αύξηση

ανευρύσματος μετά επιτυχή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης για διαχωρισμό [21]. Ασθενείς με νοσήματα συνδετικού ιστού είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε δύο δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές σχετιζόμενες με τις ενδοπρόθεσεις και οφείλονται στον άμεσο τραυματισμό του έσω χιτώνα της αορτής από την ενδοπρόθεση. Πρώτη η δημιουργία νέου σημείου εισόδου για διαχωρισμό στο τοίχωμα της αορτής οφειλόμενη στα άγκιστρα του ενδομοσχεύματος (Stent-graft Induced New Entry SINE) και δεύτερη επιπλοκή ο ανάδρομος αορτικός διαχωρισμός Τύπου A (Retrograde Type A Dissection RTAD). Το 2010 σε μελέτη του Dong και συνεργατών διαπιστώθηκε συχνότητα SINE 3,4% (22 από 650) σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν ενδοαγγειακά για διαχωρισμό Τύπου B. Η επίπτωση του SINE σε ασθενείς με MFS στην ίδια εργασία ήταν 33,3% (2 από τους 6). Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι η θνησιμότητα σχετιζόμενη με SINE ήταν 26% [45].

Επιπροσθέτως, μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση προηγούμενως τοποθετημένου ενδομοσχεύματος στην κατιούσα θωρακική αορτή, το ποσοστό αυτών με MFS ήταν πολύ μεγαλύτερο από την επίπτωση του MFS στην αρχική ομάδα ασθενών που είχαν λάβει το ενδομόσχευμα. Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό πολυκεντρικό μητρώο Talent της Medtronic μέσα σε ένα διάστημα 14 μηνών, 16 από τους 421 ασθενείς χρειάστηκαν αφαίρεση του ενδομοσχεύματος (15 λόγω ενδοδιαφυγής Τύπου I και 1 λόγω RTAD). Πέντε από τους 16 ασθενείς (31,3%) είχαν MFS. Από την άλλη, οι ασθενείς με σύνδρομο Marfan αντιπροσώπευαν μόνο το 3,6% στο σύνολο των ασθενών της ομάδας (15 από τους 421). Με πολυπαραγοντική Cox ανάλυση διαπιστώθηκε ότι το σύνδρομο Marfan ήταν ο πιο σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μετατροπή από ενδοαγγειακή σε ανοικτή χειρουργική αντιμετώπιση μετά από αρχική επιτυχή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (λόγος κινδύνου 9,97, $P=0,008$) [46]. Σε μία σειρά επανεπεμβάσεων για επιπλοκές ενδοαγγειακών επεμβάσεων, που δημοσιεύθηκε το 2017 από τον Σπηλιωτόπουλο και τους συνεργάτες του, 16 από τους 45 ασθενείς (35,6%) με ενδομόσχευμα στη θωρακική αορτή έπασχαν από νοσήματα του συνδετικού ιστού (14 από MFS και 2 από σύνδρομο Loeys-Dietz) ενώ επίσης περιφερικός αορτικός διαχωρισμός υπήρχε και στους 16 [47].

Όλα τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούν ισχυρά κατά της ευρείας χρήσης ενδοπροθέσεων σε ασθενείς με MFS και Τύπου Β διαχωρισμό. Παρά το γεγονός ότι τα ποσοστά άμεσης μετεγχειρητικής θνητότητας και νοσηρότητας είναι συγκρίσιμα με αυτά ασθενών χωρίς MFS, οι ασθενείς με Marfan έχουν μεγαλύτερη συχνότητα πρώιμων ενδοδιαφυγών, ανάγκη για ανοικτή αποκατάσταση, RTAD, SINE, σε συνδυασμό με χαμηλή μακροχρόνια επιτυχή έκβαση. Επίσης υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τον ρόλο των ενδοπροθέσεων στην ανευρυσματική νόσο των ασθενών με σύνδρομο Marfan, αλλά η προοδευτική αύξηση της αορτικής διαμέτρου που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς, με ενδεχόμενη αποκόλληση του ενδομοσχεύματος από το αορτικό τοίχωμα, συνηγορεί επίσης κατά της χρήσης ενδοαυλικών προθέσεων σε αυτούς τους ασθενείς.

Παρόλα αυτά, οι ενδοαγγειακές τεχνικές μπορεί να αποβούν πλεονεκτικότερες και σωτήριες σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με νοσήματα συνδετικού ιστού. Σε επείγουσες καταστάσεις όπως η αορτική ρήξη λόγω διαχωρισμού τύπου Β, σε συμπτωματικά ανευρύσματα στα οποία οι ενδοαυλικές προθέσεις έχουν τον ρόλο “γέφυρας” για μία πιο οριστική ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση σε κάποιο άλλο αορτικό κέντρο αναφοράς, σε επανεπεμβάσεις μετά προηγούμενο ανοικτό χειρουργείο και σε περιπτώσεις όπου το ενδομόσχευμα μπορεί να τοποθετηθεί σε ήδη προϋπάρχον μόσχευμα [17].

Κατά τη χρήση ενδοαυλικών προθέσεων σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan, θα πρέπει να έχουμε πάντα κατά νου ότι η RTAD έχει αποδειχθεί να είναι η πιο συχνή επιπλοκή μετά τη χρήση ενδομοσχεύματος για διαχωρισμό τύπου Β σε ασθενείς με διαταραχές του συνδετικού ιστού, και θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένοι στην έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή της. Μία προληπτική πρακτική κατά την αντιμετώπιση της αορτικής νόσου σε MFS ασθενείς, είναι η χρήση “elephant trunk ή frozen elephant trunk” κατά την επιδιόρθωση του αορτικού τόξου, (Εικ.6) έτσι ώστε να επιτρέψει την ασφαλή τοποθέτηση ενδοαυλικής πρόθεσης σε δεύτερο χρόνο για την αντιμετώπιση της κατιούσας θωρακικής αορτής χωρίς κίνδυνο SINE ή RTAD [15,25]. Σε αντίθεση με την αυξημένη συχνότητα επιπλοκών, η οποία σχετίζεται με τα

ενδομοσχεύματα μετά από ενδοαγγειακή αντιμετώπιση ασθενών με MFS, τα αποτελέσματα ανοικτής χειρουργικής αποκατάστασης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων και διαχωρισμών Τύπου Β με σωληνωτά μοσχεύματα σε αυτήν την ομάδα ασθενών εμφανίζουν χαμηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε διάφορες σειρές περιστατικών. Ο Coselli και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν το 2016 μία από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών με MFS θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα και χειρουργική αποκατάσταση αυτών με άριστα αποτελέσματα: 127 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με 4% περιεγχειρητική θνητότητα, 0% αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), 1% μόνιμη παραπληγία και 1% μόνιμη παραπάρεση, 5% μόνιμη νεφρική ανεπάρκεια, ενώ η 8-ετής επιβίωση ήταν 75% και η απουσία καθυστερημένης μετεγχειρητικής επιπλοκής 86% στην 8-ετία [39]. Παρόμοια το 2006 από τους ίδιους μελετητές παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα 300 ασθενών με MFS, από τους οποίους σε 178 έγινε χειρουργική αποκατάσταση στη θωρακοκοιλιακή αορτή με επίσης άριστα αποτελέσματα: 4,3% περιεγχειρητική θνητότητα και 74,6% 10-ετή επιβίωση [38]. Από τα ανωτέρω διαπιστώνουμε ότι σε εξειδικευμένα αορτικά κέντρα η χειρουργική αποκατάσταση έχει σημαντικά χαμηλά ποσοστά επιπλοκών, γεγονός το οποίο έγινε επίσης φανερό από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση το 2018 [36].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με σύνδρομο Marfan, λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και των νέων τεχνολογιών, έχουν σήμερα μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης και κατά συνέπεια επιβάλλεται θεραπευτική προσέγγιση με μακρόχρονα αποτελέσματα τα οποία επίσης θα βελτιώνουν και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα αρκετά δεδομένα που να επιτρέπουν την κατά προτεραιότητα ενδοαγγειακή αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, καθιστώντας έτσι τις ενδοαυλικές προθέσεις ως “Gold Standard” για την αντιμετώπιση παθήσεων της θωρακοκοιλιακής αορτής.

Παρόλα αυτά, στην προσπάθεια μας να εφαρμόσουμε την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση στις παθήσεις της θωρακοκοιλιακής αορτής σε ασθενείς με σύνδρομο Marfan δε θα πρέπει να ξεχνάμε, ιδιαίτερα σε επείγουσες καταστάσεις, ότι ο σκοπός της παρέμβασης είναι η διατήρηση του ασθενούς στη ζωή και πολλές φορές ο πιο άμεσος και γρήγορος τρόπος είναι προτιμότερος από το "Gold Standard". Έτσι σε περιπτώσεις οξέων διαχωρισμών ή αορτικής ρήξης, απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς καταστάσεις, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τη δικαιολογημένη χρήση ενδοαυλικών προθέσεων.

Νεότερα και πιο βελτιωμένα ενδομοσχεύματα πιθανότατα θα μειώσουν ή ακόμη και θα εξαλείψουν τις επιπλοκές που συναντάμε σήμερα με τα διαθέσιμα ενδομοσχεύματα. Μέχρι να συμβεί αυτό και μέχρι νέες κλινικές μελέτες να αποδείξουν ξεκάθαρα την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους, οι ενδοαγγειακές προθέσεις θα παραμείνουν στη φάρετρα των θεραπευτικών μας επιλογών για ασθενείς με MFS, αλλά όχι ως θεραπεία εκλογής. Οι ασθενείς με MFS απαιτούν στενή ισόβια παρακολούθηση σε εξειδικευμένα κέντρα, με σημαντική εμπειρία τόσο στην ενδοαγγειακή όσο και στην ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση αορτικών παθήσεων, έτσι ώστε να μπορεί έγκαιρα να διαγνωστεί μία πιθανή αποτυχία από ενδοαγγειακή παρέμβαση και να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Όπως εξάλλου και σε κάθε καρδιοχειρουργική ή αγγειοχειρουργική επέμβαση, ο σωστός προεγχειρητικός σχεδιασμός και μελέτη, σε συνδυασμό με την ορθή διεγχειρητική κρίση, είναι απαραίτητα για να εξασφαλίσουν μία επιτυχή έκβαση για κάθε ασθενή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

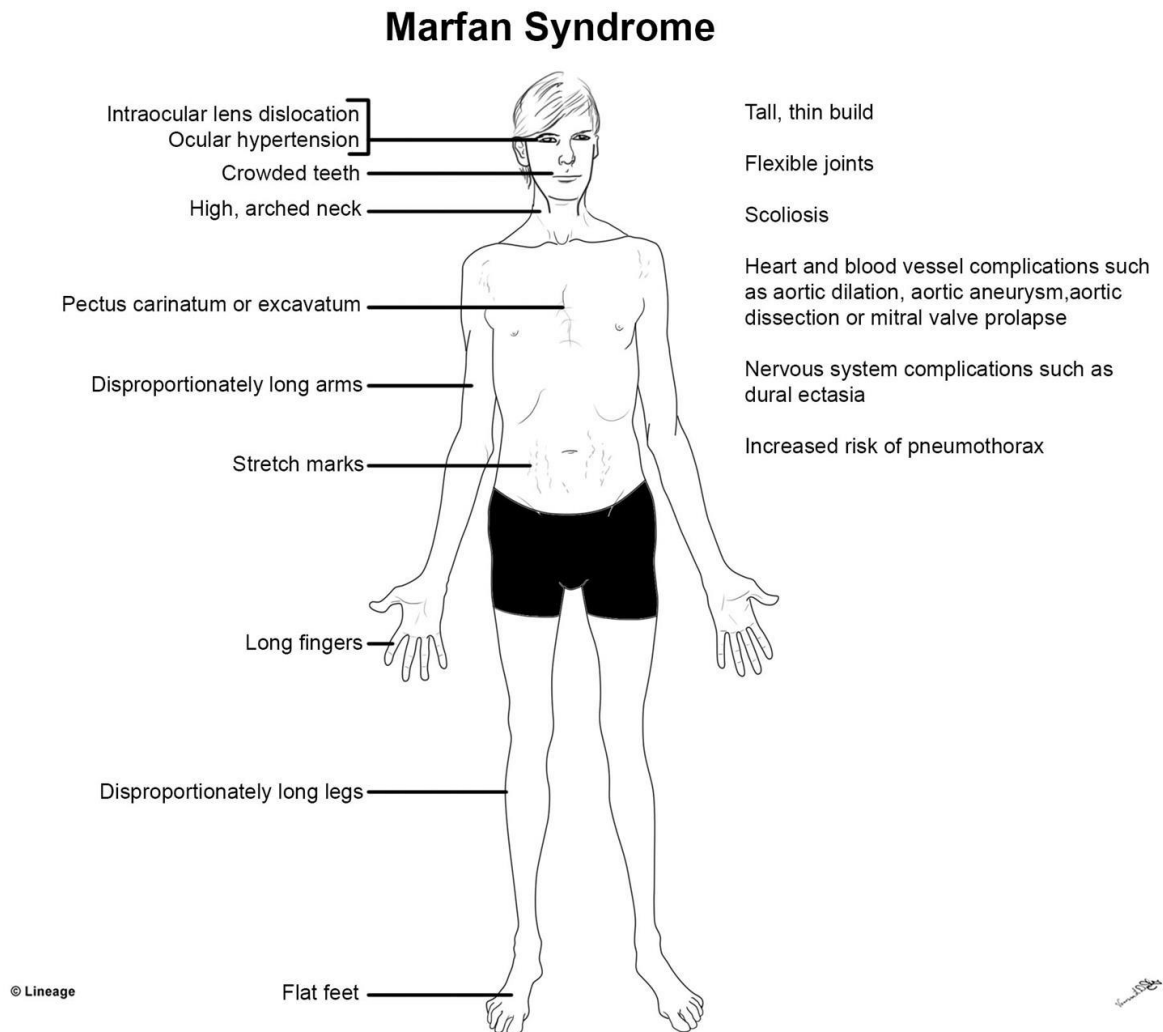
1. Tjaden Jr B, Azizzadeh A. Endovascular therapy in Marfan syndrome: PRO. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017 Nov;6(6):672-6.
2. Pyeritz RE, Loeys B. The 8th international research symposium on the Marfan Syndrome and related conditions. *Am J Med Genet A*. 2012 Jan;158A(1):42-9. doi: 10.1002/ajmg.a.34386. Epub 2011 Dec 2.
3. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 7, 256–265 (2010).
4. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: Treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol*. 7, 266–276 (2010).
5. Akin I, Kische S, Rehders TC, Chatterjee T, Schneider H, Körber T, Nienaber CA, Ince H. Current role of endovascular therapy in Marfan patients with previous aortic surgery. *Vascular Health and Risk Management*. 2008 Feb;4(1):59-66.
6. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005 Mar 22;111(11):e150-7.
7. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *Journal of Vascular Surgery*. 1993 Feb 1;17(2):357-70.
8. Waterman AL, Feezor RJ, Lee WA, Hess PJ, Beaver TM, Martin TD, Huber TS, Beck AW. Endovascular treatment of acute and chronic aortic pathology in patients with Marfan syndrome. *Journal of Vascular Surgery*. 2012 May 1;55(5):1234-41.
9. Dietz H. Marfan syndrome. In *GeneReviews*® [Internet] 2017 Oct 12. University of Washington, Seattle.
10. Mitsis A, Yuan, X, Nienaber C. Endovascular management in Marfan Syndrome. *Open J Cardiol Heart Dis*. 1(3) OJCHD.000512.2018.DOI: 10.31031/OJCHD.2018.01.000512
11. Fleck TM, Hutschala D, Tschernich H, Rieder E, Czerny M, Wolner E, Grabenwoger M. Stent graft placement of the thoracoabdominal aorta in a patient with Marfan syndrome. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003 Jun 1;125(6):1541-3.
12. Botta L, Russo V, La Palombara C, Rosati M, Di Bartolomeo R, Fattori R. Stent graft repair of descending aortic dissection in patients with Marfan syndrome: an effective alternative to open reoperation? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009 Nov 1;138(5):1108-14.
13. Parisi R, Secco G, Di Eusanio M, Fattori R. Endovascular repair of aortic dissection in Marfan syndrome: current status and future perspectives. *Diseases*. 2015 Sep;3(3):159-66.
14. Preventza O, Mohammed S, Cheong BY, Gonzalez L, Ouzounian M, Livesay JJ, Cooley DA, Coselli JS. Endovascular therapy in patients with genetically triggered thoracic aortic disease: applications and short-and mid-term outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014 Jan 28;46(2):248-53.

15. Chen Y, Ma W-G, Zhi A-H, Lu L, Zheng J, Zhang W, Liu Y-M, Zhu J-M, Elefteriades JA, Sun L-Z, Fate of distal aorta after frozen elephant trunk and total arch replacement for Type A aortic dissection in Marfan Syndrome. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2018), doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.07.096.
16. Kari FA, Beyersdorf F, Stephens EH, Peter P, Rylski B, Russe M, Blanke P, Siepe M. Results after thoracic aortic reoperations in Marfan syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014 Apr 1;97(4):1275-80.
17. Preventza O, Coselli J. Stent use in patients with Marfan syndrome: Not so crazy after all. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019 Mar 1;157(3):852-3.
18. den Hartog AW, Franken R, Zwinderman AH, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, de Waard V, Pals G, Mulder BJ, Groenink M. The risk for type B aortic dissection in Marfan syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Jan 27;65(3):246-54.
19. Clough RE, Martin-Gonzalez T, Van Calster K, Hertault A, Spear R, Azzaoui R, Sobocinski J, Haulon S, Endovascular repair of thoraco-abdominal and arch aneurysms in patients with connective tissue disease using branched and fenestrated devices, *Annals of Vascular Surgery* (2017), doi: 10.1016/j.avsg.2017.05.013.
20. Ouzounian M, Dagenais F. Chimneys and sandwiches for endovascular arch repair in patients with Marfan syndrome: Are we snorkeling in cloudy waters? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016 Oct 1;152(4):1195-6.
21. Kouchoukos NT. Endovascular surgery in Marfan syndrome: CON. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2017 Nov;6(6):677.
22. Roselli EE, Idrees JJ, Lowry AM, Masabni K, Soltesz EG, Johnston DR, Kalahasti V, Blackstone EH, Sabik III JF, Lytle BW, Svensson LG. Beyond the aortic root: Staged open and endovascular repair of arch and descending aorta in patients with connective tissue disorders. *Annals of Thoracic Surgery*. 2016 Mar 1;101(3):906-12.
23. Glebova N, Cameron D, Black J. Treatment of thoracoabdominal aortic disease in patients with connective tissue disorders. *J Vasc. Surgery* 2018.06.199
24. Faure E M, Batti E S, Rjeili M A, Abdallah I B, Julia P, Alsac J M. Stent-assisted balloon-induced intimal disruption and relamination of aortic dissection in patients with Marfan syndrome: Mid-Term Outcomes and aortic remodeling. *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 10.1016/j.jtcvs.2018.05.001
25. Assi R, Szeto W. Frozen elephant trunk for aortic dissection in Marfan's: Are we there yet? *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 10.1016/j.jtcvs.2018.07.078
26. Perera A.H, Hamady M.S., Cheshire N.J., Mireskandari M., Bicknell C.D. A custom-made Endovascular treatment strategy in a patient with Marfan's disease. *EJVES* 2012.06.001
27. Eid-Lidt G., Gaspar J. et al. Endovascular treatment of Type B dissection in patient with Marfan syndrome: Mid-Term outcomes and Aortic remodeling. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 82:898-905, 2013
28. Pacini D., Parolari A., Berretta P., Di Bartolomeo R., Alamanni F., Bavaria J. Endovascular treatment for Type B dissections in Marfan Syndrome: Is it worthwhile? *Ann Thorac. Surgery* 2013;95:737-49.

29. Nordon I., Hinchliffe R., Holt P., Morgan R., Jahangiri M., Loftus I., Thompson M. Endovascular management of chronic aortic dissection in patients with Marfan syndrome. *J Vasc. Surgery* 2009;50:987-91.
30. Marcheix B., Rousseau H., Bongard V., Heijmen R., Nienaber C., Ehrlich M., Amabile P., Beregi JP., Fattori R. Stent grafting of dissected descending aorta in patients with Marfan's Syndrome. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2008;10:005
31. Geisbusch P., Kotelis D., Tengg-Kobligh H., Hyhlik-Durr A., Allenberg JR., Bockler D. Thoracic aortic endografting in patients with connective tissue diseases. *J. Endovasc. Ther.* 2008;15:144-149
32. Baril D., Carroccio A., Palchik E., Ellozy S., Jacobs T., Teodorescu V., Marin M. Endovascular treatment of complicated aortic aneurysms in patients with underlying arteriopathies. *Ann Vasc. Surgery* 2006;20:464-471
33. Omura A., Tanaka A., Miyahara S., Sakamoto T., Nomura Y., Inoue T., Oka T., Minami H., Okada K., Okita Y. Early and late results of graft replacement for dissecting aneurysm of thoracoabdominal aorta in patients with Marfan Syndrome. *Ann Thoracic Surgery* 2012;94:759-65.
34. Mommertz G., Sigala F., Langer S., Koepfel TA., Mess WH. Schurink GWH., Jacobs MJ. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair in patients with Marfan Syndrome. *Eur J Vascular Surgery* 35, 181-186(2008)
35. Kalkat M., Rahman I., Kotidis K., Davies B., Bonser R. Presentation and outcome of Marfan's Syndrome patients with dissection and thoracoabdominal aortic aneurysm. *Eur. J Cardio-Thoracic surgery* 32(2007) 250-254.
36. Moulakakis K., Karaolani G., Antonopoulos K., Kakisis J., Klonaris C., Preventza O., Coselli J., Geroulakos G. Open repair of thoracoabdominal aortic aneurysms in experienced centers. *Journal of Vasc. Surgery* 2018;68:634-45.
37. Hofferberth S., Nixon I., Boston R., McLachlan C., Mossop P. Stent-assisted balloon-induced intimal disruption and relamination in aortic dissection repair: The STABILISE concept. *J Thoracic Cardiovascular surgery* 2014;147:1240-5
38. LeMaire S., Carter S., Volguina I., Laux A., Milewicz D., Borsato G., Cheung C., Bozinovski J., Markesino J., Vaughn W., Coselli J. Spectrum of aortic operations in 300 patients with confirmed or suspected Marfan syndrome. *Ann Thoracic surgery* 2006;81:2063-78.
39. Coselli J., Green S., Price M., Hash J., Ouyang Y., Volguina I., Preventza O., De la Cruz K., LeMaire S. Results of open surgical repair in patients with Marfan Syndrome and distal aortic dissection. *Ann Thoracic surgery* 2016;101:2193-201.
40. Yuan SM., Jing H. Marfan's Syndrome : an overview. *Sao Paulo Med. J.* 2010;128(6):360-6
41. Loeys B., Dietz H., Braverman A., et al. The revised Ghent nosology for Marfan Syndrome. *J Med Genetics* 2010;47:476-485.
42. Curtis A., Smith T., Ziganshin B., Elefteriades J. The mystery of the Z-Score *Aorta* 2016 Volume 4 Issue 4: 124-130.

43. Thrumurthy SG., Karthikesalingam A., Patterson BO., Holt PJE., Hinchliffe RJ., Loftus I., Thompson M. A systematic review of Mid-term outcomes of thoracic endovascular repair (TEVAR) of chronic Type B aortic dissection. *Eur J Vasc Endovasc surg* 2011;42:632-647
44. Appoo J., Tse L., Pozeg Z., Wong J., Hutchison S., Gregory A., Herget E. Thoracic aortic frontier: Review of current applications and directions of thoracic endovascular Aortic Repair (TEVAR). *Canadian Journal of Cardiology* 2014;30:52-63.
45. Dong Z., Fu W., Wang Y. et al. Stent graft-induced new entry after endovascular repair for Stanford type B aortic dissection *J Vasc Surg* 2010;52:1450-8.
46. Ehrlich M., Nienaber C., Rousseau H., Beregi JP., Piquet P., Schepens M., Bartoli JM., Schillinger M., Fattori R. Short-term conversion to open surgery after endovascular stent-grafting of the thoracic aorta: The Talent thoracic registry *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:1322-6
47. Spiliotopoulos K., Preventza O., Green S., Price M., Amarasekara H., Davis B., De la Cruz K., LeMaire S., Coselli J. Open descending thoracic or thoracoabdominal aortic approaches for complications of endovascular aortic procedures: 19-year experience. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2018 Jan 155(1): 10–18
48. Waterford S., Moon M. Stent grafting in Marfan syndrome? We are not convinced *Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 2018;156: 1773-5

Εικόνα 3. Εκδηλώσεις συνδρόμου Marfan από τα διάφορα συστήματα.



Εικόνα 4. Ταξινόμηση διαχωρισμών αορτής.

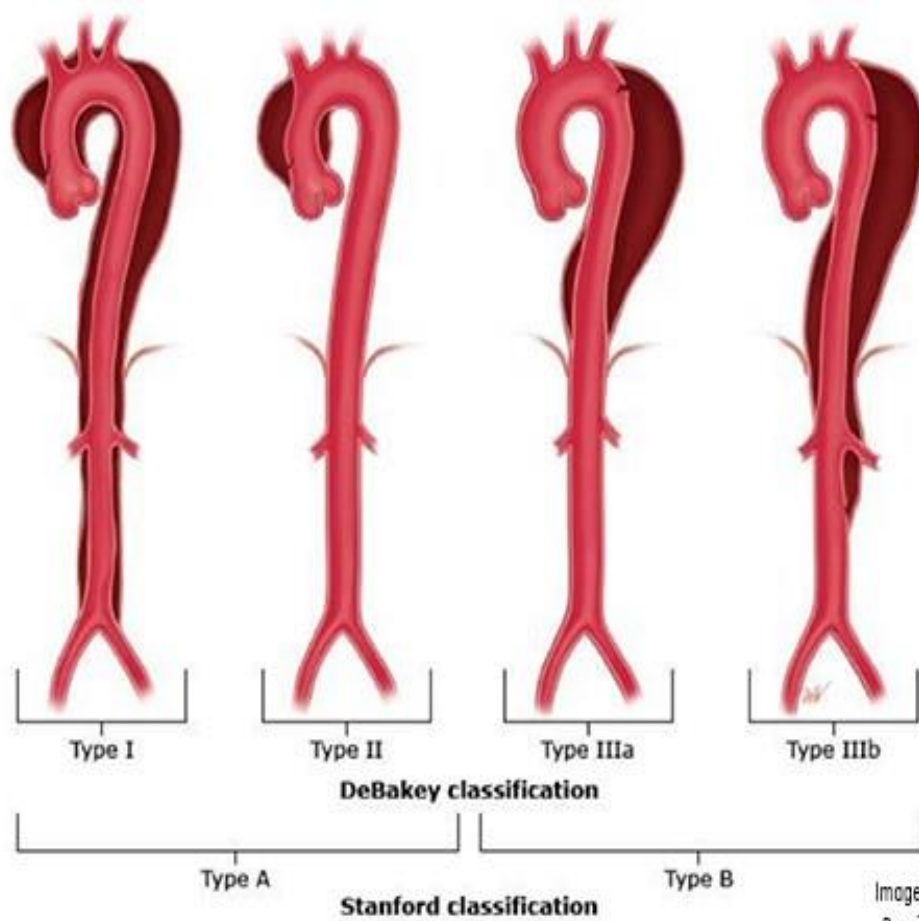
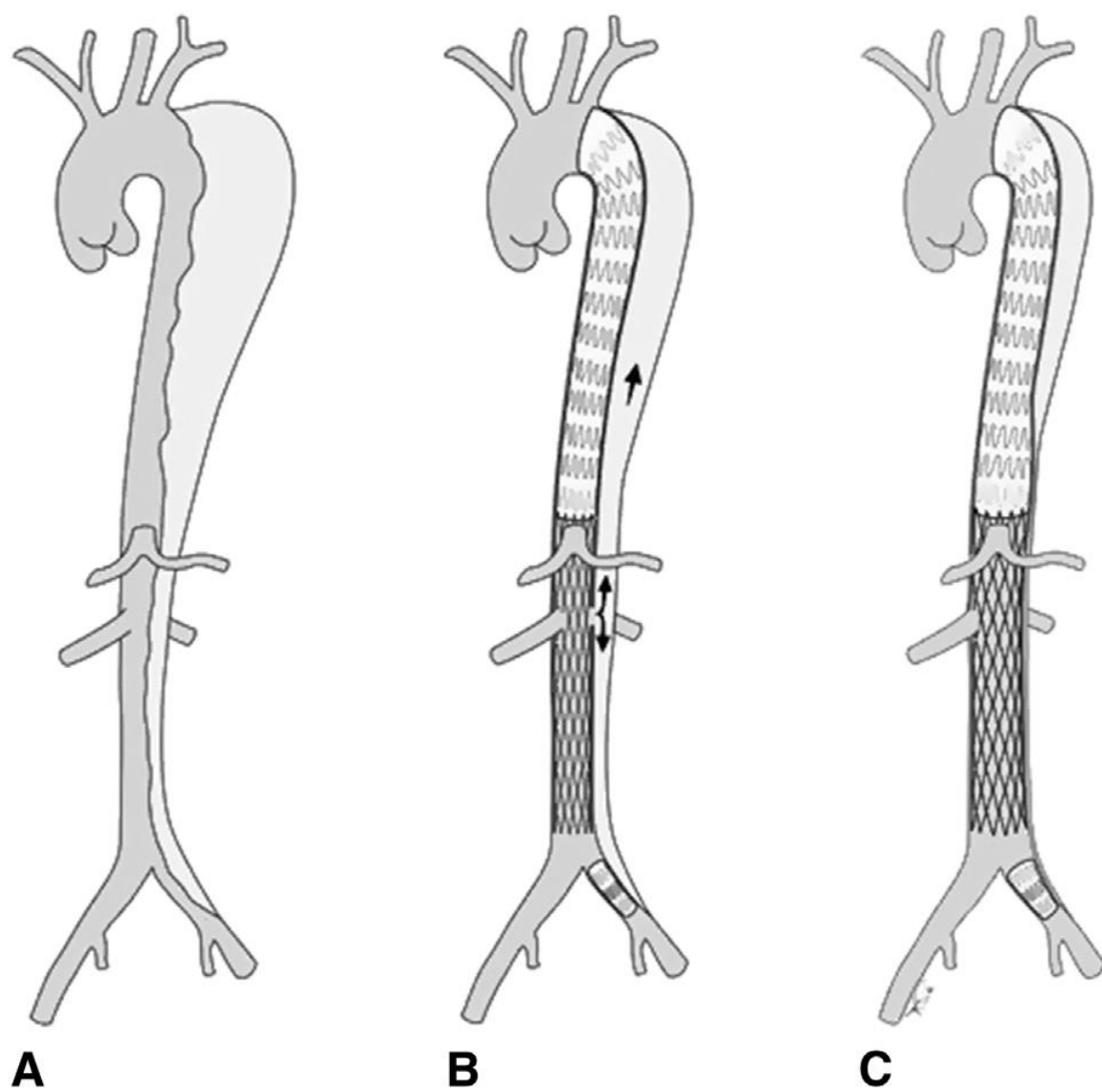
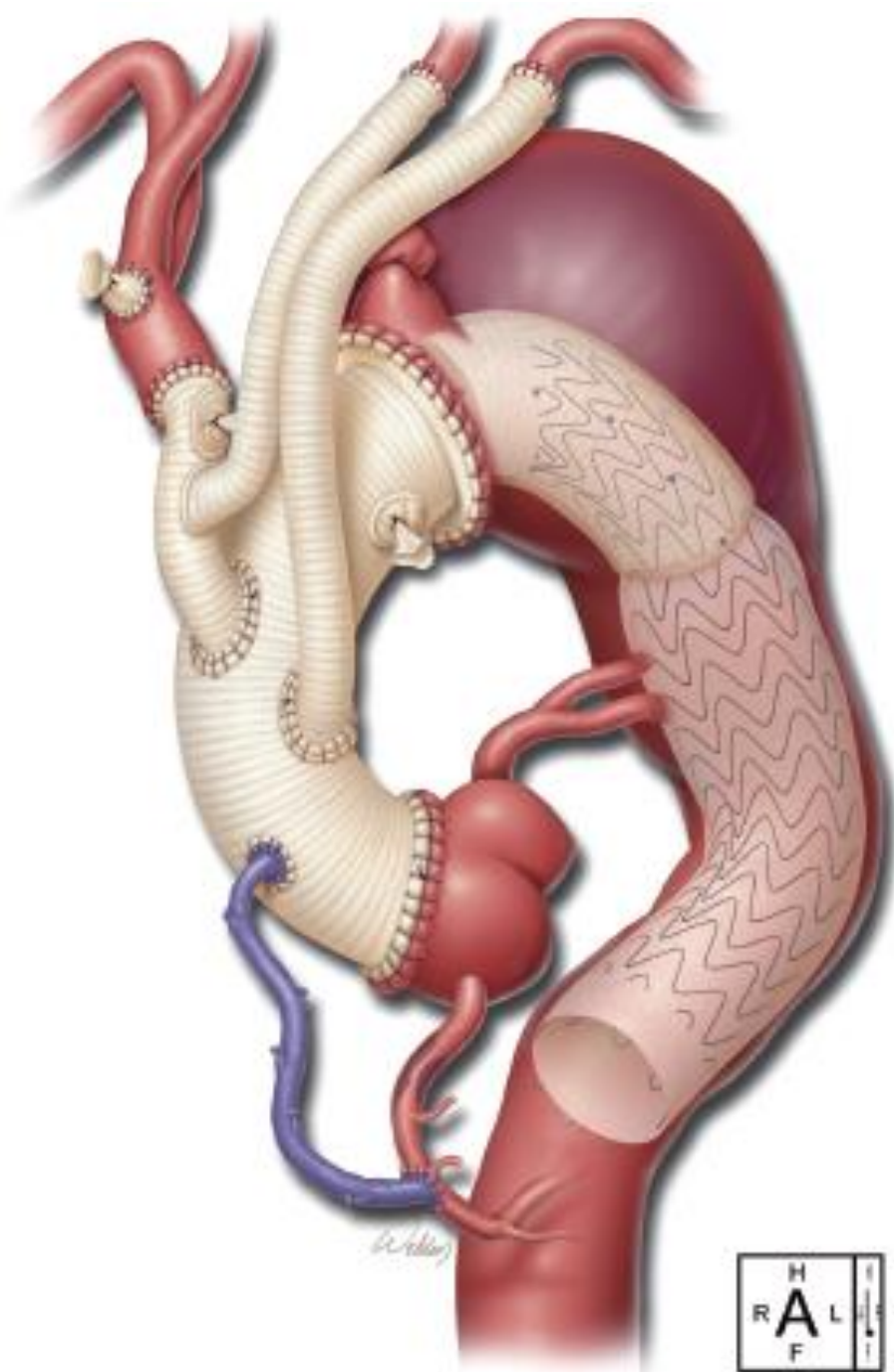


Image courtesy of UpToDate
Reprinted with permission

Εικόνα 5. Σχηματική εικόνα μεθόδου STABILISE



Εικόνα 6. Τεχνική “Frozen Elephant Trunk” σε συνδυασμό με αντικατάσταση ανιούσας αορτής και αορτικού τόξου



Πίνακας 1. Δευτερεύοντα σωματικά χαρακτηριστικά για τη διάγνωση MFS

Score των δευτερευόντων σωματικών χαρακτηριστικών	
Σημείο αντίχειρα ή καρπού	1
Σημείο αντίχειρα και σημείο καρπού	3
Σκαφοειδής ή ασύμμετρος θώρακας	1
Τροπιδοειδής θώρακας	2
Κύφωση ή θωρακο-οσφυϊκή σκολίωση	1
Πρόπτωση της κοτύλης	2
Πλατυποδία	1
Παραμόρφωση του οπίσθιου τμήματος του ποδιού	2
Αυτόματος πνευμοθώρακας	2
Εκτασία της σκληρής μήνιγγας	2
Ελαττωμένη έκταση του αγκώνα	1
Ραβδώσεις του δέρματος	1
Χαρακτηριστικά του προσώπου	1
Σοβαρή μυωπία	1
Πρόπτωση μιτροειδούς	1
Ελαττωμένος λόγος άνω προς κάτω μέρους του σώματος ή αυξημένος λόγος ανοίγματος χεριών προς ύψος	1

Πίνακας 2. Αποτελέσματα μελετών ενδοαγγειακής αντιμετώπισης θωρακοκοιλιακών ανευρυσμάτων-διαχωρισμών σε ασθενείς με MFS

Μελέτη		Faure	Clough	Kari	Preventza	Lidt	Waterman	Botta	Nordon	Marcheix	Geisbüsch	Akin	
Έτος		2018	2017	2014	2014	2013	2012	2009	2009	2008	2008	2008	Σύνολο Ασθενών
Αρ. Ασθενών		7	17	8	60	10	16	12	7	15	8	8	168
Ένδειξη για αντιμετώπιση		Επιπλεγμένοι Τύπου Β διαχωρισμοί	Χρόνιος διαχωρισμός, ανεύρυσμα	Διαχωρισμός, ανεύρυσμα	Χρόνιος διαχωρισμός, ανεύρυσμα	Επιπλεγμένοι Τύπου Β διαχωρισμοί	Χρόνιος και οξύς διαχωρισμός, ανεύρυσμα	Οξύς διαχωρισμός Τύπου Β	Χρόνιος διαχωρισμός, ανεύρυσμα	Χρόνιος διαχωρισμός	Χρόνιος διαχωρισμός	Οξύς διαχωρισμός Τύπου Β	
Μέσος χρόνος παρακολούθησης σε μήνες		15	41	162	28	60	9,3	31	16	25,2	31	63	
Ποσοστό επιτυχίας %		100	100	Μη διαθέσιμο	100	100	38	100	100	67	88	100	
Περιεγχειρητική θνητότητα %		0	0	13	3,3	10	6	0	14	0	0	0	
Περιεγχειρητική νοσηρότητα		0% Εγκεφαλικά 0% Παραπληγία 0% Νεφρική ανεπάρκεια	18,8% Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας	25% Παροδικά εγκεφαλικά	3,3% Παραπληγία 6,7% νεφρική ανεπάρκεια	0% Παραπληγία 10% Παροδικά εγκεφαλικά	Δεν αναφέρεται	0% Παραπληγία 14% επανεπέμβαση για αιμορραγία	0% Παραπληγία 0% Νεφρική ανεπάρκεια	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	
Επιπλοκές		14% Τύπου Ι ενδοδιαφυγές κατά το follow up 86% Εμένουσα ροή στον ψευδή αυλό	11,7% (2 Ασθενείς) Τύπου Ι και Τύπου ΙΙ ενδοδιαφυγές	Τύπου Ι ενδοδιαφυγές	17%	44% Ενδοδιαφυγές 30% Διάταση του ψευδούς αυλού	44% Κυρίως ενδοδιαφυγές άμεσα μετεγχειρητικά και μια αορτική ρήξη	8,3% Τύπου Ι ενδοδιαφυγή, 16,7% Τύπου ΙΙ, 16,7% Νέοι διαχωρισμοί στο follow up	33% Ενδοδιαφυγές μέσα στον πρώτο χρόνο 100% Αύξηση της αορτικής διαμέτρου (μέση αύξηση 7,2mm/έτος)	30% Ενδοδιαφυγές άμεσα μετεγχειρητικά 30% Ενδοδιαφυγές κατά το follow up	38% Ενδοδιαφυγές	37,5% Ανοικτή αποκατάσταση λόγω αύξησης του ψευδούς αυλού μετεγχειρητικά	
Επανεπέμβαση στο ίδιο αορτικό τμήμα %	Ανοικτά	14	0	Μη διαθέσιμο	7	40	31	8	0	33	0	38	
	Ενδοαγγειακά	0	0	Μη διαθέσιμο	12	50	0	8	33	13	38	0	
Ολική επιβίωση %		100	100	67	95	80	75	100	71	80	88	88	