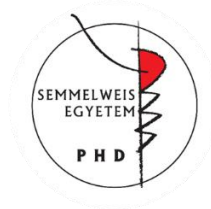


MARFAN SZINDRÓMÁS BETEGEK PULMONOLÓGIAI ÁLLAPOTFELMÉRÉSE

Doktori tézisek

Abigél Margit Kolonics-Farkas M.D.

Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető:

Dr. Müller Veronika, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Soós Szilvia, Ph.D.

Dr. Haluszka Dóra, Ph.D.

Komplex vizsga elnöke:

Dr. Benyó Zoltán, D.Sc., egyetemi tanár

Komplexvizsga-bizottság tagjai:

Dr. Krikovszky Dóra, Ph.D.

Dr. Varga János, Ph.D.

Budapest
2021

Bevezetés

A Marfan-szindróma (MFS) egy autoszomális domináns öröklődésű szisztémás kötőszöveti betegség, mely az esetek mintegy 25%-ában *de novo* mutáció eredményeként alakul ki. A kórkép hátterében a *fibrillin-1* gén által kódolt fibrillin-1 glikoprotein (FBN-1) mutációi állnak. A FBN-1 egy ~350kDa makromolekula, mely biztosítja az elasztikus rostok, és ezáltal a kötőszövetes struktúrák integritását és funkcióját.

A szindróma prevalenciája 1,5-10,2/100000, ez alapján Magyarországon kb. 1000 ember lehet érintett. Éves incidenciája ~0,2/100000, így évente kb. 20 újonnan diagnosztizált eset feltételezhető hazánkban.

A szindróma leggyakrabban kardiovaszkuláris és vázrendszeri eltérésekkel jár, azonban gyakran megfigyelhetők a tüdőt érintő elváltozások is. Obstruktív ventilációs zavar hátterében a FBN-1 patológiás struktúrája következtében kialakuló emfizéma, légútikollapszus-tendencia, és alvási apnoe állnak. A restriktív ventilációs eltérések okaként a tyúkmell, cipésmellkas, gerincferdülés, az aortagyök és a felszálló aorta tágulata, spontán légmell, apikális blebek és bullák merülnek fel. Egyes munkacsoportok csökkent diffúziós kapacitást is igazoltak MFS fennállása esetén.

Tekintettel a MFS-ban előforduló, sajátos antropometriai tulajdonságokra, a fiziológiás légzésfunkciós referenciaértékek meghatározása kihívást jelent ebben a betegcsoportban.

Mivel számos szervrendszer érintett MFS-ban, a prognózis rendkívül változó. Az utóbbi évtizedekben a szindróma túlélése szignifikánsan javult, melynek háttérében az aortagyök tágulatának sebészi kezelése áll. Az 5-és 10 éves túlélés megközelítőleg 95% és 88%, az 5 és 10 éves komplikációmentes túlélés pedig 78% és 66%.

Célkitűzések

Az értekezés alapjául szolgáló munkában a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Mely pleuropulmonalis eltérések és milyen gyakorisággal fordulnak elő a magyar MFS betegekben?
2. Mely légzésfunkciós (LF) eltérések állnak fent nagy mellkasi műtéten átesett (Mf_{op}) és műtetre nem szoruló (Mf) MFS-betegek körében?
3. Befolyásolja-e a karfesztvávolságra korrigált testmagasság ($H_{corrected}$) a LF értékeket a mért testmagasság ($H_{measured}$) alapján számítható képest?
4. Van-e összefüggés a LF értékek és a gerincferdülés mértéke között?
5. Összevetve az Európa Szén-és Acélközösség (ECCS) és a Global Lung Function Initiative (GLI) referenciaértékeivel kalkulált LF értékeket, van-e szignifikáns különbség a 2 módszertan eredményei között?

6. Összehasonlítva az ECCS referenciaértékeket $H_{\text{corrected}}$ -del számolva és a GLI H_{measured} értékeit, melyik alkalmazható megbízhatóbban MFS betegeknél?

Módszerek

A vizsgált betegcsoport és jellemzői. Betegpopulációkat 55 MFS-beteg alkotta. A MFS igazolása minden beteg esetében a Gent-nozológia és/vagy genetikai vizsgálattal történt. A vizsgálat sorozat a Magyar Marfan Regiszter Semmelweis Egyetem Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinika által gondozott MFS betegeinek körében végzett megfigyeléses keresztmetszeti vizsgálat volt. A vizsgálatból való kizáró tényező volt a 16 életévnél fiatalabb életkor, illetve nagy mellkasi műtét a vizsgálatokat megelőző 6 hónapban. Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság jóváhagyásával végeztük 2015 és 2017 között. (SE TUKEB szám: 165/2016.). A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján a betegek pulmonális állapotának vizsgálata általános pulmonológiai szakvizsgálat formájában történt. Az Mf csoportba 32, az Mf_{op} csoportba 23 fő tartozott.

Vizsgálatok. Minden páciens esetében részletes anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat történt az antropometriai paraméterek meghatározásával, valamint mellkasröntgen-vizsgálat készült. A forszírozott vitálkapacitás (FVC), forszírozott kilégzési másodperc-volumen (FEV1), FEV1/FVC,

maximális középilégzési áramlási sebesség (FEF25-75), teljes tüdőterfogat (TLC), szén-monoxid transzfer faktor (TLCO), szén-monoxid transzfer koefficiens (KLCO) mérése testpletizmográfiával és spirométerrel történt (PDD-301/s, Piston, Budapest, Magyarország). A komplex LF-és szén-monoxid diffúziós vizsgálatot az American Thoracic Society/European Respiratory Society irányelvei alapján végeztük. Kórosnak tekintettük a felsorolt LF-paramétereket, ha a referenciaértékek 80%-át nem érték el. FEV1/FVC esetén a 70%-nál alacsonyabb értéket minősítettük patológiásnak.

Az általános életminőség meghatározására a Vizuális Analóg Skálát, a COPD-Assessment TestTM-et, valamint a módosított Medical Research Council tesztet használtuk.

A gerincferdülés mértékét a Cobb-módszerrel határoztuk meg. A LF-értékek újraszámítását GLI referenciaegyenletekkel a „GLI-2012 Desktop Software for Individual Calculations” szoftver segítségével számoltuk újra.

Statisztikai kiértékelés. Vizsgálataink statisztikai analíziséhez a GraphPad Prism 8 szoftvert használtuk (GraphPad Prism version 8.0.1 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com).

Az eredmények statisztikai feldolgozásakor a vizsgálati kérdésfelvetésnek és az adatok sajátosságainak megfelelően Student-féle t-próbát, Fisher-egzakt tesztet, Mann-Whitney-tesztet végeztünk. Az adatokat átlag \pm szórás, illetve átlag \pm átlag szórása formában adtuk meg. Valamennyi esetben a $p < 0,05$ -t tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

1. Pleuropulmonális eltérések és gyakoriságuk meghatározása magyar MFS-betegeknél

Az általunk vizsgált betegpopuláció átlagéletkora $38,1 \pm 13,1$ év volt. Az 55 vizsgálati alanyból 20 volt férfi, 35 nő. Méréseink során a $H_{\text{corrected}}$ szignifikánsan alacsonyabb volt a H_{measured} értékekhez képest az egész betegcsoportban, illetve a férfi betegekben.

A vizsgált betegek több, mint 70%-ának volt mellkasi deformitása, melyek közül a gerincferdülés szignifikánsan gyakrabban fordult elő az Mf_{op} csoportban. Légúti tünetek a betegek több, mint 20%-ában előfordultak, melyek közül a köhögés volt leggyakoribb. Az Mf_{op} betegcsoportban a köhögés, nehézlégzés és mellkasi fájdalom szignifikánsan gyakrabban fordult elő az Mf betegcsoporthoz képest. A mellkasi CT-vizsgálattal igazolt tüdőszerkezeti eltérések ritkák voltak (~10%), gyakoriságuk tekintetében nem volt szignifikáns eltérés a két betegcsoport között.

2. LF eltérések vizsgálata M_f és $M_{f_{op}}$ betegekben

Az ECCS referenciaegyenletekkel mért FVC%, FEV1%, FEF25-75%, TLC, IVC, FEV1/FVC és FEV1/IVC szignifikánsan alacsonyabbak voltak az $M_{f_{op}}$ csoportban az M_f csoporthoz képest (FVC%: $86,48 \pm 18,05$ vs. $97,55 \pm 15,66$, $p=0,01$; FEV1%: $75,06 \pm 16,69$ vs. $91,06 \pm 17,02$, $p<0,01$; FEF25-75% $59,40 \pm 21,18$ vs. $80,32 \pm 31,16$, $p=0,01$; TLC%: $82,57 \pm 16,33$ vs. $92,97 \pm 11,41$, $p<0,01$; IVC%: $82,72 \pm 17,82$ vs. $91,27 \pm 15,29$, $p=0,05$; FEV/FVC: $0,74 \pm 0,08$ vs. $0,80 \pm 0,11$, $p=0,03$; FEV/IVC: $0,71 \pm 0,18$, $p<0,01$). TLCO, KLCO esetén és az életminőségi mutatókban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között.

3. LF értékek újraszámítása $H_{corrected}$ alkalmazásával

$H_{corrected}$ értékekkel újraszámolva a betegek FVC% és FEV1% értékeit, az eredmények mindkét betegcsoportban növekedtek. A FEV1% továbbra is patológiás tartományban maradt az $M_{f_{op}}$ betegcsoportban. Mindkét érték szignifikánsan alacsonyabb volt az $M_{f_{op}}$ csoportban az M_f csoporthoz képest (FVC%: $88,02 \pm 19,15$ vs. $101,99 \pm 15,18$, $p=0,01$; FEV1%: $77,25 \pm 18,92$ vs. $93,27 \pm 16,68$, $p<0,01$).

4. Korreláció vizsgálata a gerincferdülés mértéke és a LF értékek között

Betegcsoportunkban jelentős negatív korreláció igazolódott a gerincferdülés mértéke és az FVC% ($r = -0,414$, [95% CI $-0,617$ to $-0,159$], $p = 0,0023$), valamint a FEV1% ($r = -0,401$, [95% CI $-0,607$ to $-0,144$], $p = 0,003$) között. $H_{corrected}$ alkalmazása után is igazolódott a korreláció (FVC%: $r = -0,463$, [95% CI $-0,661$ to $-0,206$], $p < 0,001$; FEV1%: $r = -0,386$, [95% CI $-0,599$ to $-0,125$], $p = 0,005$).

5. LF értékek összehasonlítása ECCS és GLI referenciaegyenletekkel számolva

A LF eredmények újraszámítását a GLI asztali kalkulátorral végeztük.

A betegek szisztémás pontszámát is meghatároztuk, ezzel igazolva vagy kizárva a szindróma szisztémás manifesztációját.

A GLI módszertant alkalmazva szignifikánsan alacsonyabb FVC% és FEV1% igazolódott az ECCS eredményeihez képest (FVC%: $87,0 \pm 16,6$ vs. $97,1 \pm 16,9$, $p < 0,01$; FEV1%: $79,6 \pm 18,9$ vs. $88,0 \pm 19,1$, $p < 0,01$). FEV1/FVC tekintetében nem adódott szignifikáns különbség a két csoport között.

A kapott adatokat összehasonlítottuk a nők és férfiak esetében is, azonban szignifikáns különbség a két nem között nem igazolódott.

A betegeket ezután ismét két alcsoportba osztottuk: az egyik csoportba a szisztémás érintettség nélküli (<7 pont), míg a másikba a szisztémás érintettséggel rendelkező (≥ 7) betegek kerültek. Összevetettük a FEV1/FVC értékeket ECCS és GLI referenciaegyenlettek számolva. Szisztémás tünetek fennállása esetén a FEV1/FVC érték szignifikánsan alacsonyabb volt GLI-vel történő újraszámítással az ECCS alapján kalkulált értékekhez képest ($78,54 \pm 8,45\%$ vs. $70,71 \pm 2,74\%$, $p < 0,01$). A szisztémás pontszám és a FEV1/FVC értéke között nem igazolódott egyértelmű összefüggés, azonban a GLI referenciaegyenletek érzékenyebbnek tűntek obstruktív ventilációs eltérések igazolására az alacsony pontszámmal rendelkező betegek esetében az ECCS-hez képest.

Légúti obstrukcióra utaló eltérés szignifikánsan gyakrabban jelent meg férfiakban a nőkhöz képest GLI-t használva. Az obstrukció mértékét kifejező FEV1% ($<80\%$ vagy $<$ lower limit of normal [LLN]) a férfiak esetében szignifikánsan alacsonyabb volt GLI-vel számolva (nő [N=2, 10% vs. férfi N=6, 50%], $p=0,03$).

6. A $H_{corrected}$ értékkel és GLI referenciaegyenletekkel történő újra számolás alkalmazhatóságának vizsgálata

A $H_{corrected}$ alkalmazását követően magasabb LF értékeket kaptunk a $H_{measured}$ alkalmazása során nyert értékekhez képest. Az ECCS referenciaértékekkel mért eredmények azonban számos nagy nemzetközi vizsgálat szerint pontatlanok, ezért tanulmányunkban a GLI-t alkalmaztuk, melynek alkalmazását több nemzetközi publikáció megerősítette. Alkalmazása alátámasztotta az obstruktív és restriktív tendenciát is betegcsoportunkban, $H_{corrected}$ alkalmazásától függetlenül. Az ECCS $H_{measured}$ segítségével becsült FVC% szignifikánsan magasabb volt, mint a GLI $H_{measured}$ által számolt ($96,8 \pm 3,1\%$ vs. $87,0 \pm 3,0\%$, $p < 0,0001$). Ugyanez a tendencia igazolódott, ha a $H_{corrected}$ értékekkel számoltunk ($99,5 \pm 3,5\%$ vs. $90,6 \pm 3,1\%$, $p < 0,0001$). Hasonló értékeket kaptunk FEV1% meghatározásakor a két metodológia összehasonlítása során: ECCS és GLI $H_{measured}$ alkalmazásával utóbbi szignifikánsan alacsonyabbnak adódott ($83,6 \pm 3,4\%$ vs. $79,0 \pm 3,4\%$, $p < 0,0001$), csakúgy, mint $H_{corrected}$ értékekkel számolva ($85,7 \pm 3,7\%$ vs. $81,3 \pm 3,5\%$, $p < 0,0001$).

Következtetések

Munkánk célja LF eltérések meghatározása volt komplex pulmonológiai kivizsgálás keretében egy nagy MFS-kohorszban. A fent részletezett eredmények alapján következtetéseink az alábbiak voltak:

1. Mellkasi deformitások az esetek 70%-ában fennálltak és Mf_{op} betegek esetében szignifikánsan gyakoribbak voltak az Mf betegekhez képest. Pleuropulmonális panaszok az betegek 20%-ában fordultak elő, ezek szintén gyakoribbak voltak az Mf_{op} betegcsoportban.
2. A LF eltérések és a légúti obstrukció gyakoribbak voltak az Mf_{op} csoportban az Mf csoporthoz képest.
3. A testmagasság korrekciója után csökkent FVC% és FEV1% értékek igazolódtak az Mf_{op} csoportban, mely jobban egybevágott a klinikai tüneteikkel.
4. Negatív korreláció igazolódott a gerincferdülés mértéke és az FVC% és FEV1% értékek között.
5. A GLI LLN értékeket alkalmazása FEV1/FVC esetén alkalmasabban adódott klinikai tüneteket még nem

okozó légúti obstrukciónál az ECCS referenciaértékekkel összevetve, férfiakban kifejezetten.

6. A GLI módszertan alkalmazásával szignifikánsan alacsonyabb FVC% ÉS FEV1% értékeket kaptunk összevetve az eredeti értékekkel, mindemelett a GLI-t kevésbé volt befolyásolta a testmagasság korrekciója. Ezzel szemben az ECCS H_{measured} és $H_{\text{corrected}}$ értékekkel történő kiértékelés esetén az adatok inkongruensek voltak és nem voltak összeegyeztethetők a betegek klinikai jellemzőivel.

Saját publikációk

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

1. **Kolonics-Farkas AM**, Agg B, Benke K, Odler B, Bohacs A, Kovats Z, Szabolcs Z, Müller V. Lung Function Changes are More Common in Marfan Patients Who Need Major Thoracic Surgery. *Lung*, 2019 Aug;197(4):465-472. doi: 10.1007/s00408-019-00236-1. Epub 2019 May 14. PubMed PMID: 31089858; PubMed Central PMCID: PMC6647216.

IF: 1,814

Journal rank: Q2

2. **Kolonics-Farkas AM**, Kovats Z, Bohacs A, Odler B, Benke K, Agg B, Szabolcs Z, Müller V. Airway obstruction can be better predicted using Global Lung Function Initiative spirometry reference equations in Marfan syndrome. *Physiol Int*. 2021 Mar 25. doi: 10.1556/2060.2021.00002. Epub ahead of print. PMID: 33769955.

IF: 1,41

Journal rank: Q4

3. **Farkas A**, Odler B, Kováts Zs, Benke K, Ágg B, Szabolcs Z, Müller V. Pulmonális eltérések Marfan-szindrómás betegeknél. *Medicina Thoracalis*, 2017. Febr. 70. évf. 1.