

# Typy dědičných aortálních syndromů a možnosti individualizace péče

Daniela Žáková  
Jiří Ničovský  
Albert Stehlík  
Henychová Eliška  
Petr Fila  
Petr Němec



**CKTCH**

Centrum kardiovaskulární  
a transplantační chirurgie



Klinika kardiovaskulární a transplantační  
chirurgie, Lékařská fakulta Masarykovy  
Univerzity, Brno

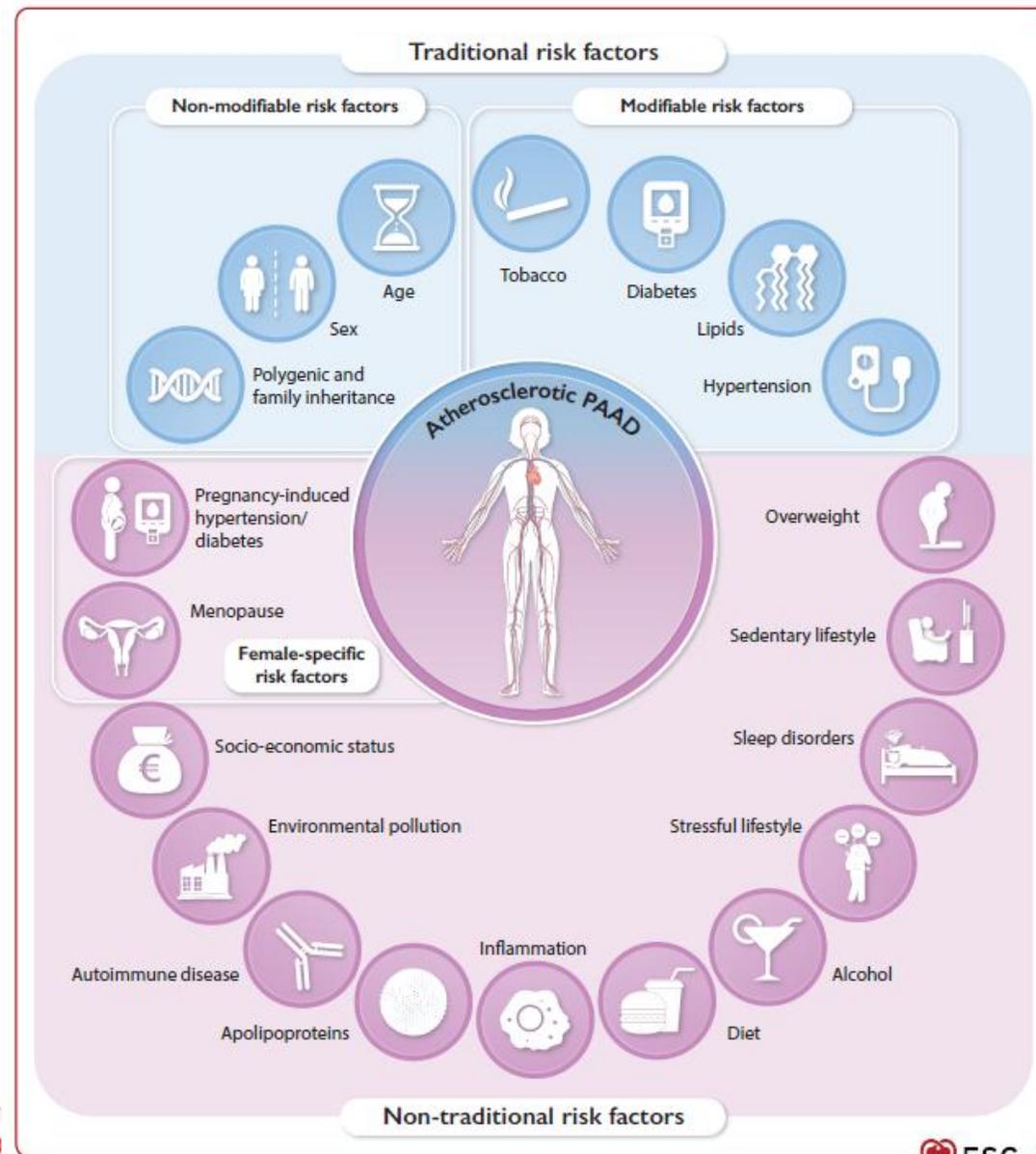
27. symposium PS Chlopenní a vrozené srdeční vady v dospělosti ČKS  
12. - 13. března 2026, Hradec Králové

# Etiologie aortálních aneuryzmat

**80% modifikovatelné rizikové faktory**

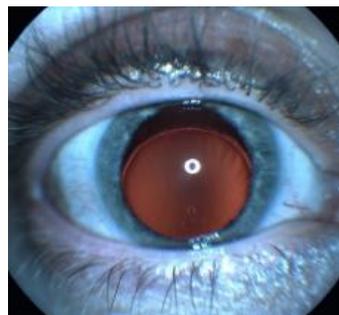
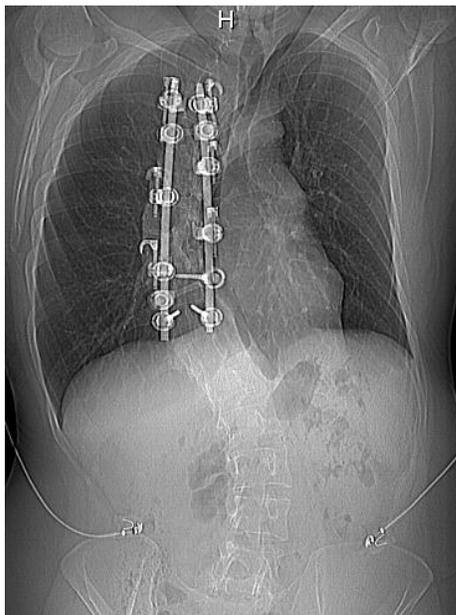
4x větší riziko při ↑ LDL, hypertenze, kouření, DM

**20% geneticky podmíněná aneuryzmata (AD)**



# HTAD (heritable thoracic aortic disease)

Syndromová (sTAA)	Nesyndromová (nsTAA)
Kardiovaskulární projevy Systémové projevy (muskuloskeletální, kraniofaciální, oční, plicní, kožní...)	Kardiovaskulární projevy
Marfanův syndrom (MFS) Loeys-Dietzův syndrom (LDS) Turnerův syndrom (TS) Ehlers-Danlos syndrom typ IV vaskulární typ (vEDS)	Familiární hrudní aneuryzmata (FTAA) ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1... Sporadická aneuryzmata (sTAA) BAV aortopatie



# Cardiovascular Outcomes in Aortopathy



## GenTAC Registry of Genetically Triggered Aortic Aneurysms and Related Conditions

Kathryn W. Holmes, MD, MPH,<sup>a</sup> Sheila Markwardt, MPH,<sup>b</sup> Kim A. Eagle, MD,<sup>c</sup> Richard B. Devereux, MD,<sup>d</sup> Jonathan W. Weinsaft, MD,<sup>d</sup> Federico M. Asch, MD,<sup>e</sup> Scott A. LeMaire, MD,<sup>f</sup> Cheryl L. Maslen, PhD,<sup>g</sup> Howard K. Song, MD,<sup>g</sup> Dianna M. Milewicz, MD, PhD,<sup>h</sup> Siddharth K. Prakash, MD, PhD,<sup>h</sup> Dongchuan Guo, PhD,<sup>h</sup> Shaine A. Morris, MD, MPH,<sup>i</sup> Reed E. Pyeritz, MD, PhD,<sup>j</sup> Rita C. Milewski, MD,<sup>k</sup> William J. Ravekes, MD,<sup>l</sup> H.C. Dietz, MD,<sup>l</sup> Ralph V. Shohet, MD,<sup>m</sup> Michael Silberbach, MD,<sup>a</sup> Mary J. Roman, MD,<sup>d</sup> on behalf of the GenTAC Investigators

N=2686, věk 36,9 ± 19,6 , (2007-2016)

24,2% elektivní chirurgie kořene/ascendentní aorty (MFS, BAV, LDS...18let)

9,1% akutní operace pro disekci aorty (nsHTAD, LDS ....35 let, MFS)

**TABLE 2** Cumulative Number of Cardiovascular Outcomes in the GenTAC Cohort

	Total (N = 2,686)	MFS (n = 861)	BAV (n = 879)	LDS (n = 121)	nsHTAD (n = 378)	TS (n = 298)	vEDS (n = 149)	P Value <sup>†</sup>
Elective proximal aortic aneurysm surgery, ever had								
No	2,035 (75.8)	588 (68.3)	625 (71.1)	86 (71.1)	296 (78.3)	291 (97.7)	149 (100.0)	<0.01
Yes	651 (24.2)	273 (31.7)	254 (28.9)	35 (28.9)	82 (21.7)	7 (2.3)	0 (0.0)	
Any aortic dissection surgery, ever had								
No	2,441 (90.9)	749 (87.0)	846 (96.2)	105 (86.8)	302 (79.9)	293 (98.3)	146 (98.0)	<0.01
Yes	245 (9.1)	112 (13.0)	33 (3.8)	16 (13.2)	76 (20.1)	5 (1.7)	3 (2.0)	

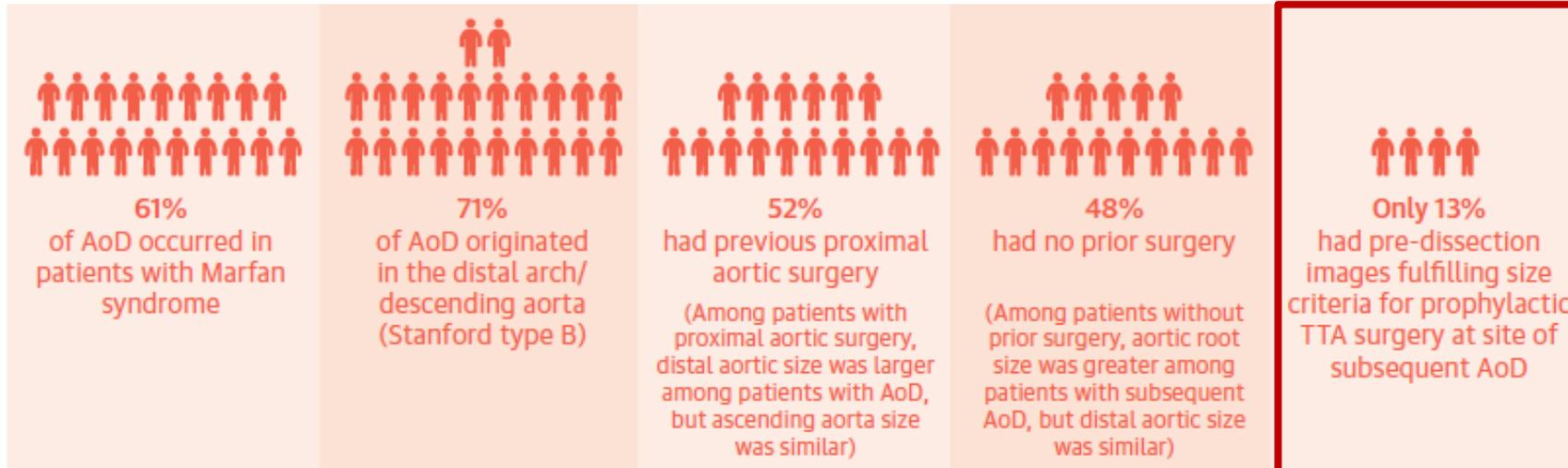


# Aortic Dissection in Patients With Genetically Mediated Aneurysms

## Incidence and Predictors in the GenTAC Registry

Jonathan W. Weinsaft, MD,<sup>a</sup> Richard B. Devereux, MD,<sup>a</sup> Liliana R. Preiss, MS,<sup>b</sup> Attila Feher, MD, PhD,<sup>a</sup> Mary J. Roman, MD,<sup>a</sup> Craig T. Basson, MD, PhD,<sup>a</sup> Alexi Geevarghese, BA,<sup>a</sup> William Ravekes, MD,<sup>c</sup> Harry C. Dietz, MD,<sup>d</sup>

Jen 13% pac. mělo před disekcí rozměry aorty indikované k operaci



# Marfanův syndrom (MFS)

Prevalence 1:5 000, AD, **mutace genu pro glykoprotein extracelulární matrix FBN-1 (15q21)**

Více jak 1800 mutací, 25% mutací de novo, 10% pac. geneticky negativní

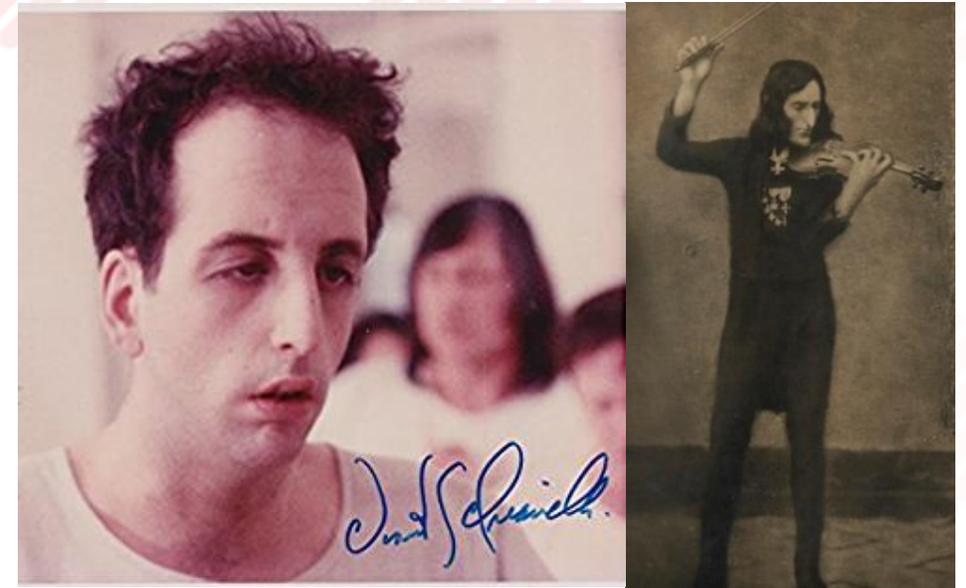
Diagnóza se opírá o revidovaná ghentská kritéria z r. 2010

**Tabulka 1.** Revidovaná ghentská kritéria pro diagnózu Marfanova syndromu (MFS)

Negativní rodinná anamnéza pro MFS	Pozitivní rodinná anamnéza pro MFS
Dilatace aorty nebo její disekce + ektopie oční čočky = MFS	Ektopie čočky = MFS
Dilatace aorty nebo její disekce + systémové skóre 7 a více = MFS	Systémové skóre 7 bodů a více = MFS
Dilatace aorty nebo její disekce + potvrzená mutace v genu FBN1 = MFS	Dilatace aorty nebo její disekce = MFS

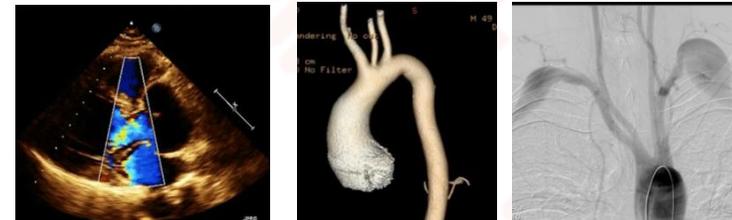
**Tabulka 2.** Systémové skóre v rámci ghentských kritérií u Marfanova syndromu

Příznak/symptom	Body
Příznak palce + zápěstí (1 znak)	3
Deformita hrudníku pectus excavatum/carinatum	2
Deformity zadní části chodidla (pedes planovalgi)	2
Pneumotorax	2
Ektazie durálního vaku	2
Protruze acetabula	2
Poměr rozpětí rukou/výška > 1,05 a poměr horní segment/dolní segment < 0,85	1
Skolióza/kyfóza	1
Snížená extenze v lokti	1
3 z 5 znaků na hlavě (dolichocefalie, exoftalmus, dolů zešikmené oční štěrbin, malární hypoplazie, retrognacie)	1
Kožní strie	1
Krátkozrakost > 3 dioptrie	1
Prolaps mitrální chlopně	1



# Klinické projevy MFS

**Kardiovaskulární:** anuloaortální ektazie ( až 80%), AoR, MiR při prolapsu, aneuryzma hrudní aorty, MMT, ilických...



**Oční:** subluxace/luxace čočky (50-80%), myopie



**Muskuloskeletální:** vpáčený hrudník, skolióza, protruze acetabula, plochonoží, arachnodaktylie, dolichostenomelie

**Kraniofaciální:** gotické patro, nahuštěné zuby, sešikmené oční štěrbině, enoftalmus, dolichocefalie, retrognacie

**Plicní:** apikální buly, spontánní PNO



**Ostatní:** durální ektazie, kýly, striae, porucha hojení jizev

# Loeys-Dietzův syndrom

Popsán v r. 2005, mutace v genech kaskády TGF $\beta$ , 7 typů, 75% de novo mutace

**Triáda = aortální aneuryzmata a tortuosity ( dilatace kořene 95%) , hypertelorismus, rozštěp uvuly/patra**

Ostatní: skeletální abnormity - kraniosynostóza, skolióza, není vysoká postava a disproportionálnita jako MFS

BAV, PDA ( LDS2), ASD, imunologické abnormity, asthma, alergie, artritidy, Mi prolaps

Gene <sup>1, 2</sup>	Proportion of LDS Attributed to Pathogenic Variants in Gene <sup>3</sup>	MOI
<i>IPO8</i>	~1%	AR
<i>SMAD2</i>	~1%-5%	AD
<i>SMAD3</i>	~5%-10%	AD
<i>TGFB2</i>	~5%-10%	AD
<i>TGFB3</i>	~1%-5%	AD
<i>TGFBR1</i>	~20%-25%	AD
<i>TGFBR2</i>	~55%-60%	AD



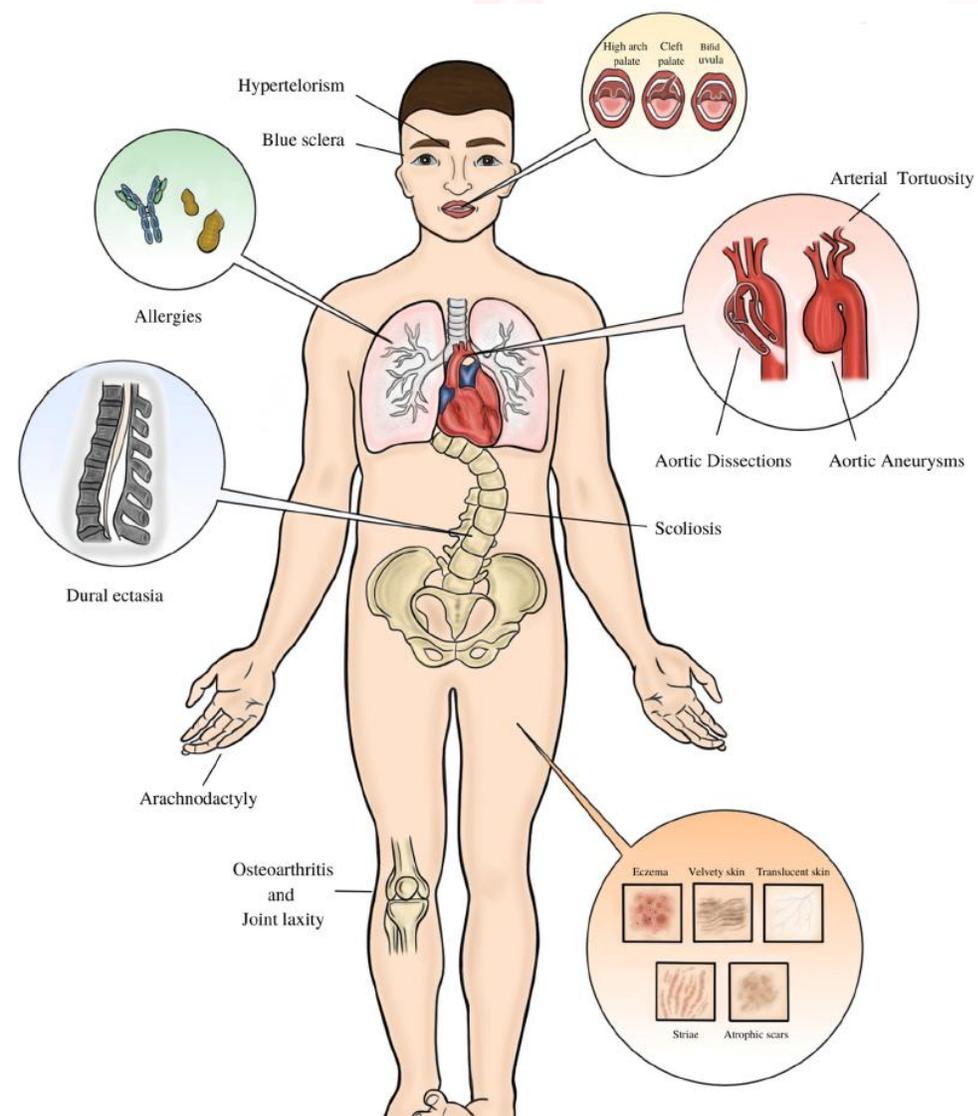
Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. 2008 Feb 28 [Updated 2024 Sep 12].

In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):

University of Washington, Seattle; 1993-2025.

# Loeys-Dietzův syndrom

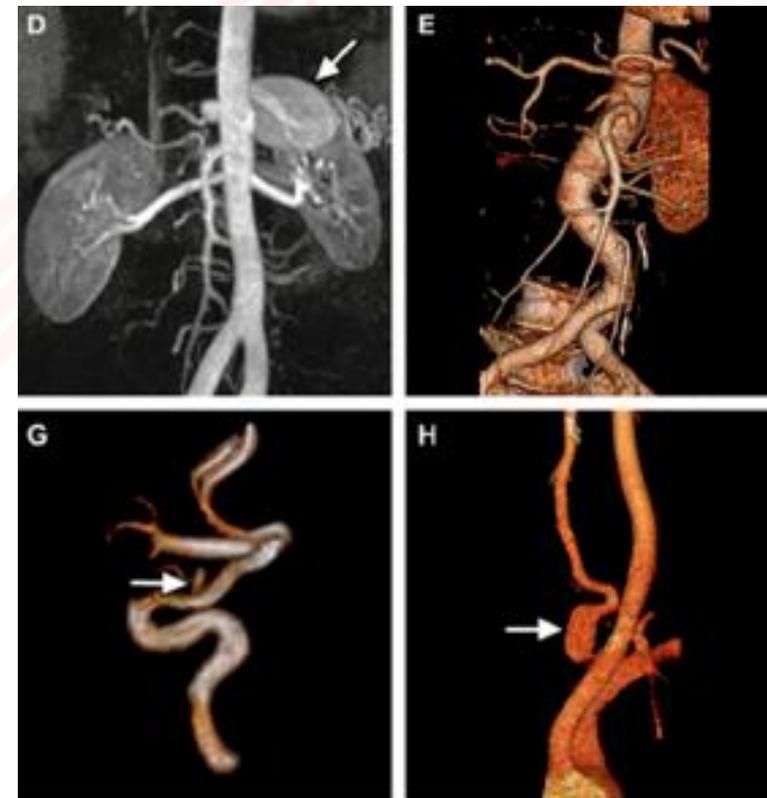
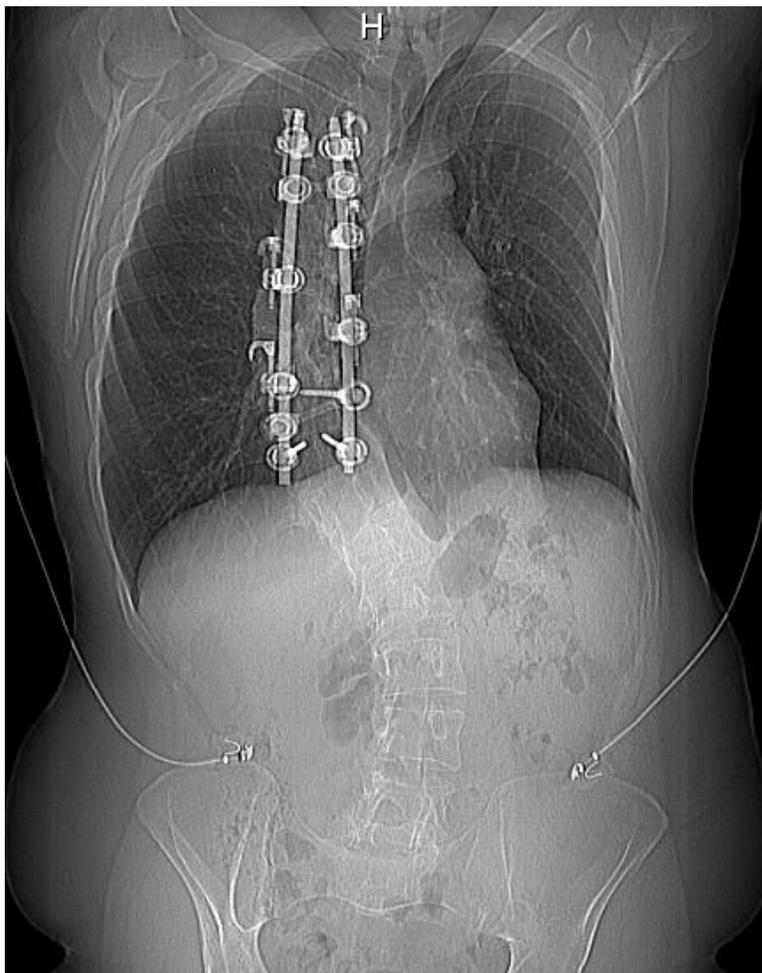
Clinical Feature	Marfan syndrome	Loeys-Dietz Syndrome					
	<i>FBN1</i>	<i>TGFBR1/TGFBR2</i>	<i>SMAD3</i>	<i>TGFB2</i>	<i>TGFB3</i>	<i>SMAD2</i>	<i>IPO8</i>
Ectopia lentis	+++	-	-	-	-	-	-
Cleft palate / bifid uvula	-	++	+	+	+	+	+
Hypertelorism	-	++	+	+	+	+	++
Craniosynostosis	-	++	+	-	-	-	-
Tall stature	+++	+	+	++	+	+	-
Arachnodactyly	+++	++	+	+	+	+	++
Pectus deformity	++	++	++	++	+	+	++
Clubfoot	-	++	+	++	+	-	+
Osteoarthritis	+	+	+++	+	+	+	?
Aortic root aneurysm	+++	++	++	++	+	+	+++
Arterial aneurysm	-	++	+	+	+	+	++
Arterial tortuosity	-	++	++	+	+	+	+
Early-onset aortic dissection	+	+++	++	+	+	+	-
Bicuspid aortic valve	-	++	+	+	+	+	+
Mitral valve insufficiency	++	+	+	++	+	+	+
Striae	++	+	+	+	+	+	+
Dural ectasia	+	+	+	+	-	-	?



# Loeys-Dietzův syndrom

Agresivní růst aorty ( až 10mm/rok), LDS 1 a LDS 2, disekce i při aortě  $\leq 40$  mm

Průměrný věk úmrtí 26 let (TAD, ruptura mozkových aneuryzmat) Gouda et al Int J Cardiol 2022

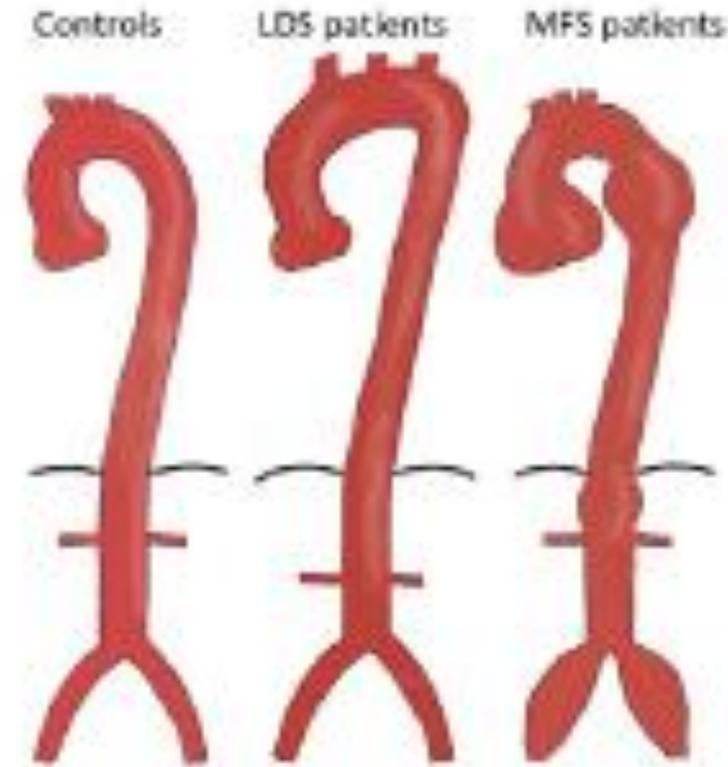
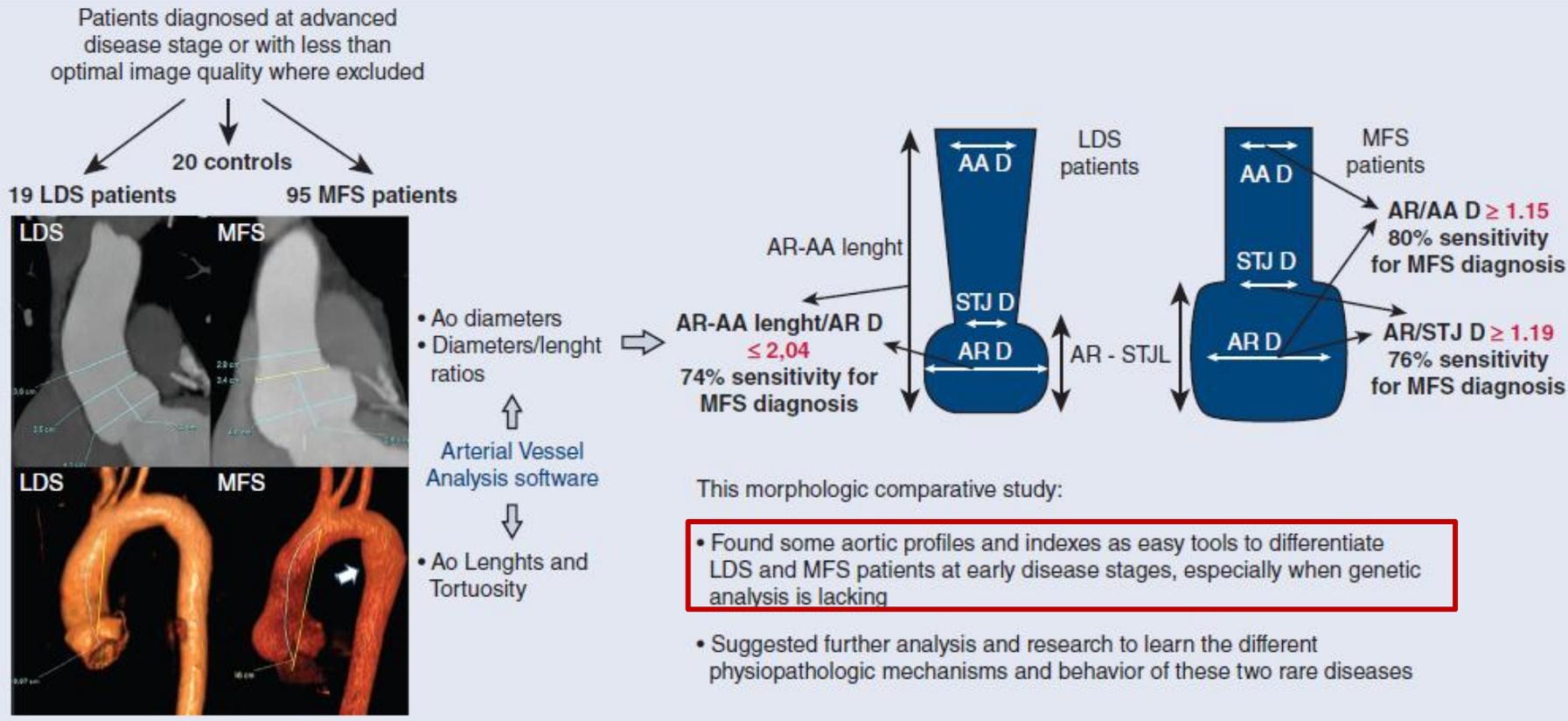


# Aortální fenotyp MFS versus LDS

MFS – širší a vyšší kořen hruškovitého tvaru, širší suprenální aorta a ilické tepny, větší poměr isthmu/AoD

LDS – delší oblouk a suprenální aorta

## A comparative retrospective CTI and MRI analysis of aortic morphology in three cohorts of LDS, MFS patients and controls

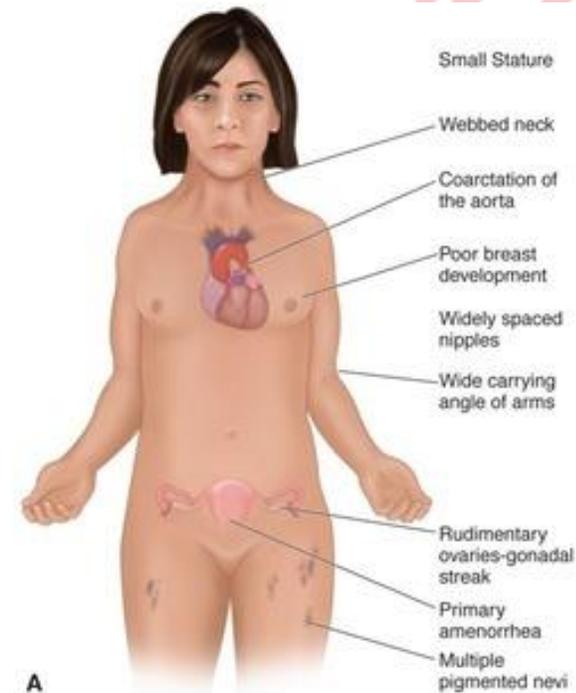


# Turnerův syndrom

1:2500 žen, monosomie X-chromozomu (45X0), mozaika

**KV postižení** (až 50%) BAV, CoA, PAPVC, dilatace aorty a brachiocefalických tepen, elongace oblouku, TAD 6x častější oproti zdravé populaci cca 30-40 let, 3x vyšší riziko předčasného úmrtí (HT, DM, ICHS)

**Indexace rozměru aorty ( ASI, AHI, z score)**



# Ehlers-Danlos syndrom IV- vaskulární typ

Mutace v genu COL3A1 kódující pro kolagen typu III AD, prevalence 1:50 000 – 1:100 000

Průměrné dožití 51 let, 50% umírá do 48 let

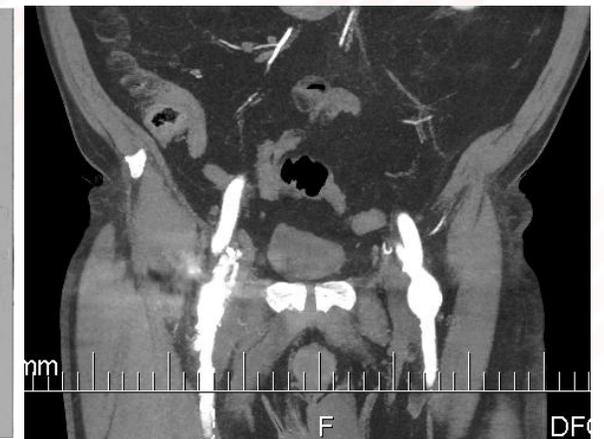
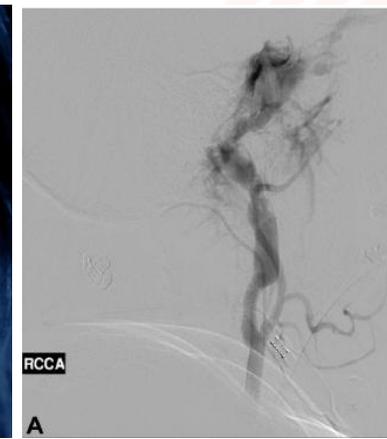
**faciální dysmorfie** - tenký nos a rty, prominující boltce, malé ušní lalůčky

**kožní projevy** - tenká průsvitná kůže, hematomy

**fragilita tkání, poruchy hojení** – technická obtížnost KCH výkonu

**spontánní ruptury viscerálních orgánů** (colon, uterus)

**aneuryzma/disekce středních a velkých arterií** - viscerální tepny, karotidy, koronární tepny, plicnice, karotido-kavernózní píštěle, cévní komplikace 1,6 událostí za 5 let



# Bikuspidní aortální chlopeň a aortopatie

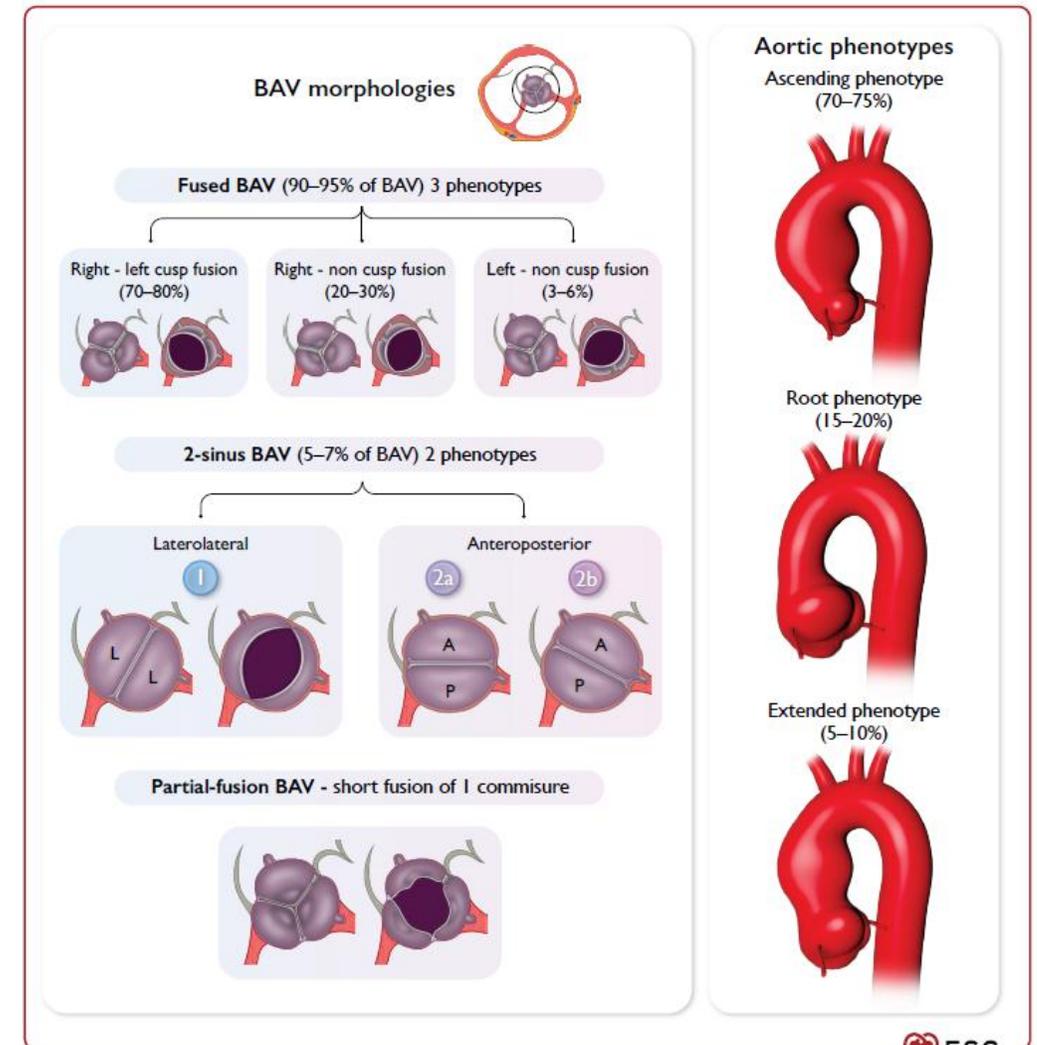
BAV 1-2 % populace , aortopatie u cca 40 -60%

Syndromová (MFS, LDS, ACTA2)

Nesyndromová (mutace v genech SMAD6,  
NOTCH1, ROBO4, TBX20... cca 5%)

5-10% rodinný výskyt

**Disekce 8x častější** než u běžné populace  
(31/100 000 pac.-roků), nižší než MFS a HTAD



# Indikace k operaci Marfanův syndrom

Surgery is indicated in patients with MFS who have aortic root disease with a maximal aortic sinus diameter  $\geq 50$  mm. <sup>70,172,1466–1468</sup>

**I**

**B**

Surgery should be considered in patients with MFS who have an aortic root aneurysm with a maximal aortic sinus diameter  $\geq 45$  mm and additional risk factors. <sup>c,1467,1469</sup>

**IIa**

**C**

Rizikové faktory MFS:

RA disekce

plánovaná gravidita

nekontrolovaná hypertenze

progrese  $> 3$ mm/rok



# Indikace k operaci Turnerův syndrom

Elective surgery for aneurysms of the aortic root and/or ascending aorta should be considered in women with TS who are  $\geq 15$  years of age, have an ascending ASI  $> 23$  mm/m<sup>2</sup>, an AHI  $> 23$  mm/m, a z-score  $> 3.5$ , and have associated risk factors for aortic dissection<sup>c</sup> or are planning pregnancy.<sup>70,1417,1421</sup>

IIa

C

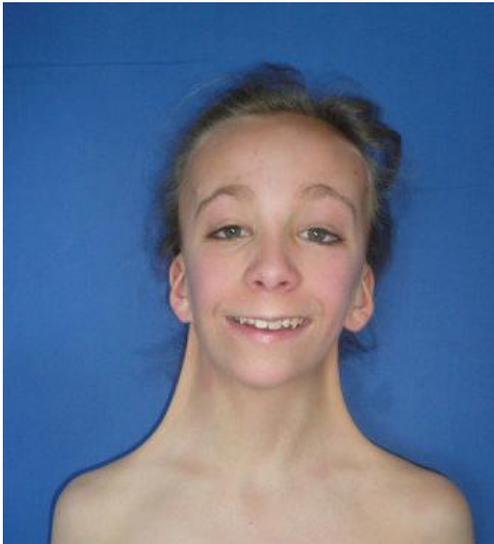
Rizikové faktory TS :

BAV

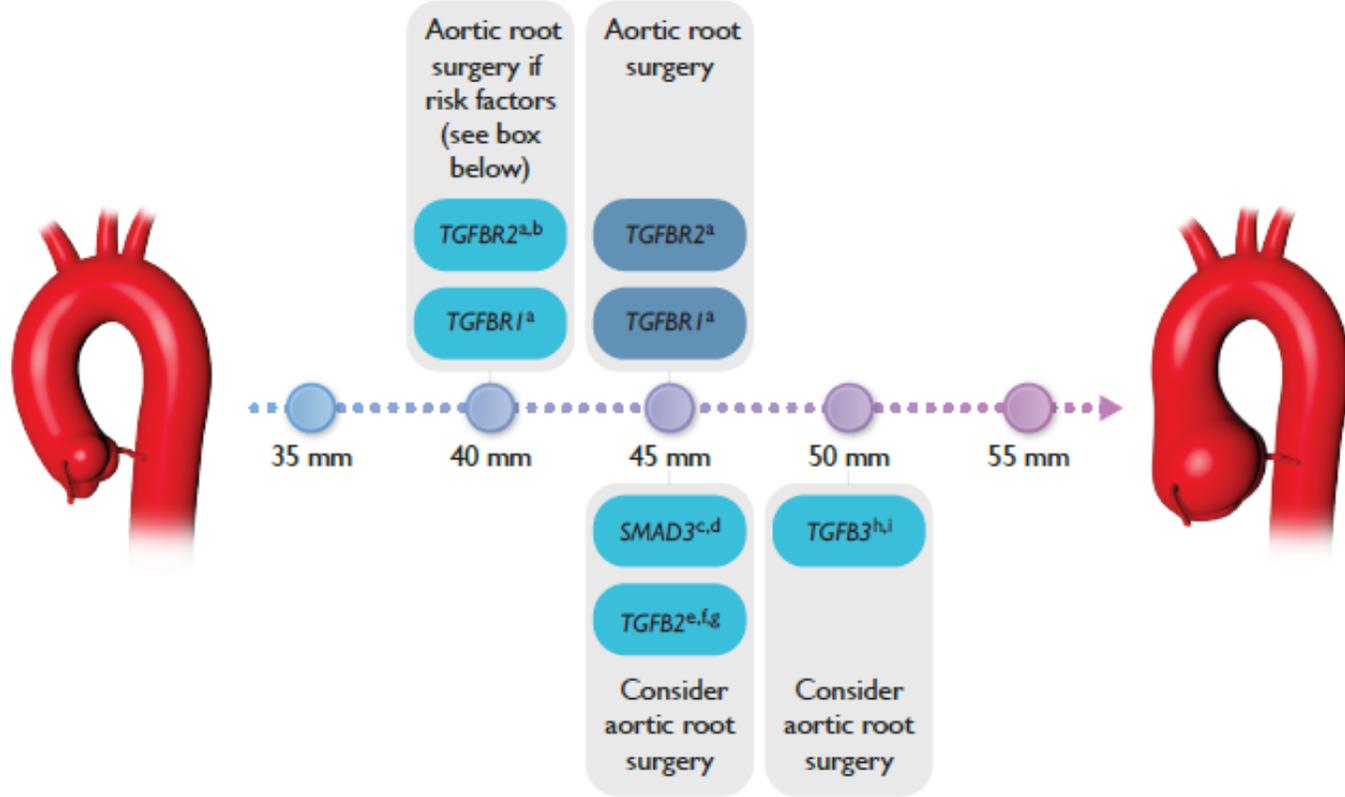
koarktace aorty

elongace transverzální aorty

hypertenze

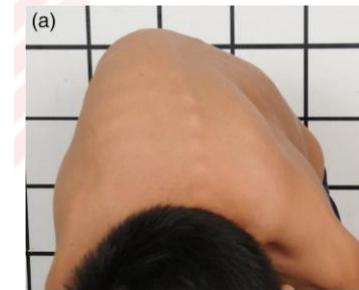


# Indikace k operaci Loyes-Dietzův sy



## High risk features include:

- Known high risk genetic variants (*R528H/C* in *TGFB2*)
- Women with *TGFB2* variants and small body size
- Severe extra-aortic features
- Family history of aortic dissection (especially at young age or relatively small aortic diameter)
- Aortic growth rate  $\geq 3$ mm per year



Centrum kardiiovaskulární a transplantační chirurgie

# Indikace k operaci BAV

## Root fenotyp

Surgery for bicuspid aortopathy of the root phenotype<sup>c</sup> is recommended when the maximum aortic diameter is  $\geq 50$  mm.<sup>70,893,981,986,1001,1519,1523</sup>

**I**

**B**

## Ascending fenotyp

In patients with low surgical risk, surgery for bicuspid aortopathy of ascending phenotype<sup>d</sup> should be considered when the maximum aortic diameter is  $>52$  mm.<sup>153,172,981</sup>

**IIa**

**B**

In patients with low surgical risk and ascending phenotype bicuspid aortopathy, surgery should be considered at a maximum diameter  $\geq 50$  mm if any of the following is the case:<sup>70,153,155,981,1001</sup>

- Age  $<50$  years
- Shorter stature<sup>e</sup>
- Ascending aortic length  $\geq 11$  cm<sup>f</sup>
- Aortic diameter growth rate  $\geq 3$  mm per year<sup>g</sup>
- Family history of acute aortic syndrome
- Aortic coarctation
- Resistant hypertension<sup>h</sup>
- Concomitant non-aortic-valve cardiac surgery
- Desire for pregnancy

**IIa**

**C**

# Nesyndromová HTAD

**ACTA 2**  $\geq 45$  mm ,  $\geq 42$  mm + RF

**PRKG1**  $\geq 42$  mm,  $\geq 40$  mm + RF

**MYLK, MYH 11**  $\geq 45$  mm

In patients with HTAD attributable to a pathogenic variant in <b>ACTA2</b> , surgery on the aortic root or ascending aorta should be performed at a diameter of $\geq 45$ mm.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
In patients with HTAD attributable to a pathogenic variant in ACTA2 and high-risk features,* surgery on the aortic root or ascending aorta may be considered at a diameter of $\geq 42$ mm.	<b>IIb</b>	<b>C</b>

In patients with HTAD attributable to a pathogenic variant in <b>PRKG1</b> , surgery on the aortic root or ascending aorta may be considered at a diameter of $\geq 42$ mm.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
In patients with HTAD attributable to a pathogenic variant in PRKG1 and high-risk features,* surgery on the aortic root or ascending aorta may be considered at a diameter of $\geq 40$ mm.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
In patients with HTAD attributable to a pathogenic variant in <b>MYLK or MYH11</b> , surgery on the aortic root or ascending aorta may be considered at a diameter of $\geq 45$ mm.	<b>IIb</b>	<b>C</b>

\*Family history of type A aortic dissection in the setting of no or minimal aortic dilation, aortic growth rate  $>0.3$  cm/y.

# Závěry

Na dědičnou příčinu aneuryzmat a disekce aorty pomýšlíme u pacientů do 60ti let bez přítomnosti hypertenze či jiných klasických rizikových faktorů.

Posun indikačních kritérií k nižším rozměrům u HTAD má opodstatnění z důvodu vysokého rizika disekce při nedilatované aortě.

V indikaci k operaci u HTAD je zásadní individualizovaný přístup, který zohledňuje typ mutace, rychlost růstu aorty, délku ascendentní aorty, rodinnou anamnézu, BSA či plánovanou graviditu u žen fertilního věku.

# Děkuji za pozornost



**CKTCH**

Centrum kardiovaskulární  
a transplantační chirurgie



**WEB**

[www.cktch.cz](http://www.cktch.cz)



**facebook**

[/CKTCHBrno](https://www.facebook.com/CKTCHBrno)



**YouTube**

[CKTCH Brno](https://www.youtube.com/CKTCHBrno)

# ESC GL 2024

## Co nově musíme při indikaci zohlednit ?

Fenotyp aorty - root x ascending

Délka ascendentní aorty  $\geq 11\text{cm}$

Rychlost růstu  $\geq 3\text{mm/rok}$

Výška  $< 1,69\text{ m}$

U HTAD typ mutace, rozměry aorty při disekci u příbuzných

Nízké operační riziko

Zkušenost pracoviště

Věk  $< 50\text{ let}$

Root phenotype  
(15–20%)



Ascending phenotype  
(70–75%)



### \*Risk factors (RF)



Length of ascending aorta  $\geq 11\text{cm}$



$>3\text{mm}$  diameter increase per year



Height  $< 1.69\text{m}$

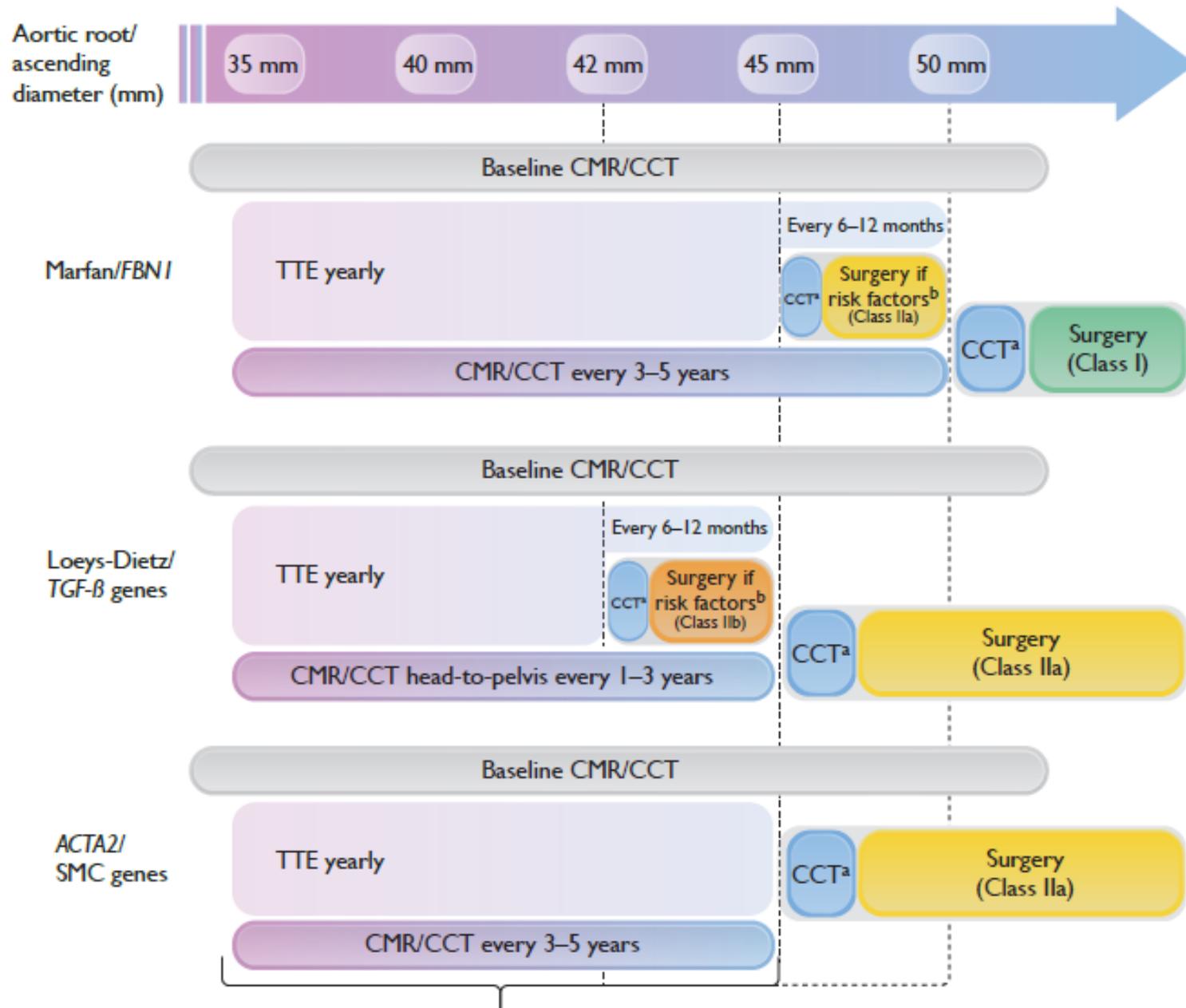


Age  $< 50$  years old



Arterial hypertension

# Algorithmus u HTAD



# HTAD

Condition	Gene	Clinical Features
<b>Syndromic HTAD*</b>		
Marfan syndrome	<i>FBN1</i>	Aortic root aneurysm, aortic dissection, dactyly, dolichostenomelia, scoliosis, stature, pneumothorax, dural ectasia
Loeys-Dietz syndrome	<i>TGFBR1, TGFBR2, SMAD3,† TGFBR2, TGFBR3</i>	TAA, branch vessel aneurysms, aortic dissection, arterial tortuosity, MVP, craniosynostosis, hypertelorism, bluish sclera, bifid/broad uvula, translucent skin, visible club feet, dural ectasia, and premature osteoarthritis and peripheral neuropathy
Vascular Ehlers-Danlos syndrome	<i>COL3A1</i>	TAA, AAA, arterial rupture, aortic dissection, MVP, bowel and uterine rupture, pneumothorax, translucent skin, atrophic scarring, carotid-cavernous fistula
Arterial tortuosity syndrome	<i>SLC2A10</i>	Tortuous large and medium sized arteries, aortic dilation, craniofacial, skin and skeletal features
Shprintzen-Goldberg syndrome	<i>SKI</i>	Craniosynostosis, skeletal features, aortic dilation
Ehlers-Danlos syndrome with periventricular nodular heterotopia	<i>FLNA</i>	X-linked, periventricular nodular heterotopia, TAA, BAV, MV disease, PDA, ventricular aneurysms, joint hypermobility
Meester-Loeys syndrome	<i>BGN</i>	X-linked, TAA, aortic dissection, MV disease
LOX-related TAA	<i>LOX</i>	TAA, BAV, aortic dissection, Marfanoid habitus in some
Smooth muscle dysfunction syndrome	<i>ACTA2</i>	TAA, moyamoya-like cerebrovascular disease, pulmonary hypertension, pulmonary disease, hypoperistalsis, hypotonic bladder, congenital mydriasis <sup>11</sup>
<b>Nonsyndromic HTAD (Familial TAA)</b>		
FTAA	<i>ACTA2</i>	TAA, aortic dissection, premature CAD and myocardial infarction, livedo reticularis, iris flocculi
FTAA	<i>MYH11</i>	TAA, aortic dissection, PDA
FTAA	<i>MYLK</i>	Aortic dissection at relatively small aortic size
FTAA	<i>PRKG1</i>	Aortic dissection at young ages at small aortic sizes
FTAA	<i>MAT2A</i>	TAA, aortic dissection, BAV
FTAA	<i>MFAP5</i>	TAA, aortic dissection, skeletal features may be present
FTAA	<i>FOXE3</i>	TAA, aortic dissection
FTAA	<i>THSD4</i>	TAA, aortic dissection

**ECM = geny kódující extracelulární matrix**

**TGFβ kaskáda**

**ECM = geny kódující extracelulární matrix**

**TGFβ kaskáda**

**SMC=geny kódující kontraktlní elementy hladkých svalových buněk**