

Multidisciplinaire richtlijn 'Marfan syndroom'

Yvonne Hilhorst-Hofstee*

Het syndroom van Marfan is een dominant erfelijke multisysteemaandoening waarbij vooral het hart, de aorta, de ogen en het skelet zijn aangedaan.

De diagnostiek en de zorg rondom de patiënt met het syndroom van Marfan of een verdenking daarop worden bij voorkeur verricht in een multidisciplinair team zoals georganiseerd in expertisecentra (marfanpoliklinieken).

De richtlijn is bedoeld voor zorgverleners die betrokken zijn bij de herkenning, diagnostiek, controles, en medicamenteuze en chirurgische behandeling van patiënten met het syndroom van Marfan en geeft verwijscriteria en informatie over het verwijstraject.

Voor het stellen van de diagnose wordt uitgegaan van internationaal vastgestelde criteria waarin aortaworteldilatatie en -dissectie, lensluxatie en -subluxatie, een aangedaan eerstegraadsfamilieelid en een pathogene mutatie in het *FBN1*-gen de belangrijkste items zijn.

In de richtlijn worden handvatten gegeven voor alternatieve diagnoses.

Er worden aanbevelingen gedaan voor het beleid tijdens de zwangerschap en bevalling.

De adviezen over leefstijl zijn vooral toegespitst op sportbeoefening.

De multidisciplinaire richtlijn 'Marfan syndroom' is primair bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de herkenning, de diagnostiek, de controles en de behandeling van patiënten met het syndroom van Marfan. In deze samenvatting worden handvatten geboden voor de herkenning van het ziektebeeld en voor het verwijstraject aan artsen die niet regelmatig te maken hebben met patiënten met het syndroom van Marfan. Daarnaast worden alleen de kernpunten van de aanbevelingen hier samengevat. Voor de volledige tekst van de richtlijn wordt verwezen naar www.kwaliteitskoepel.nl/kwaliteitsbibliotheek/uitgebreid_zoeken/marfan-syndroom.html.

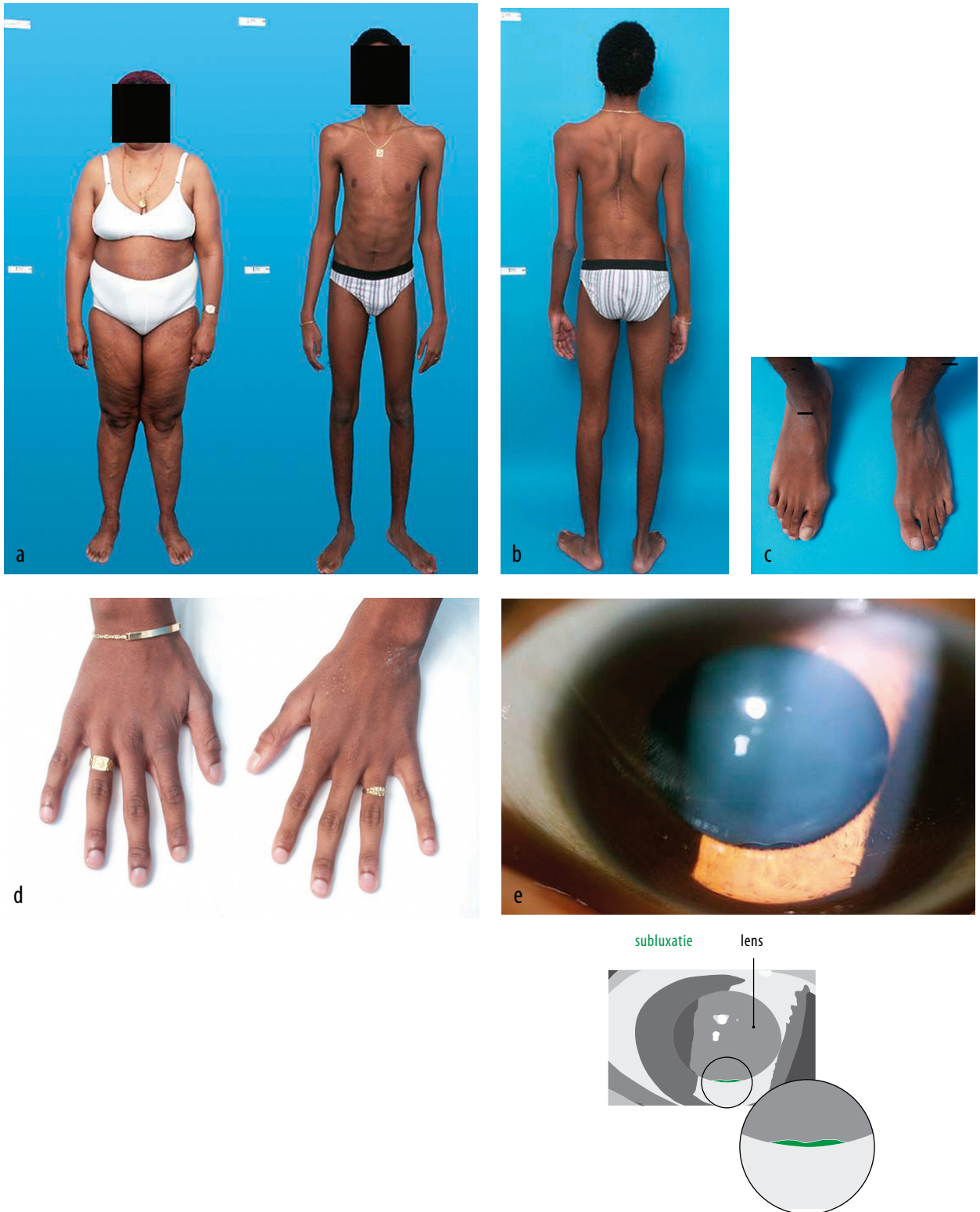
Het syndroom van Marfan is een erfelijke multisysteemaandoening met dominante overerving, waarbij de belangrijkste betrokken orgaansystemen het hart, de aorta, het skelet en de ogen zijn. Meestal wordt het syndroom van Marfan veroorzaakt door een mutatie in het *FBN1*-gen, dat codeert voor het eiwit fibrilline-1. Dit eiwit vervult een belangrijke functie in het bindweefsel.

De prevalentie wordt geschat op 2-3 per 10.000. Door de diverse uitingsvormen, de grote variabiliteit en het erfelijke karakter van de aandoening zijn er vaak verschillende specialisten betrokken bij een patiënt met het syn-

*Namens de werkgroep 'Landelijke multidisciplinaire richtlijn Marfan syndroom' waarvan de leden aan het eind van dit artikel worden genoemd.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Genetica, Leiden.

Dr. Y. Hilhorst-Hofstee, klinisch geneticus (hilhorst@lumc.nl).



FIGUUR (a) Moeder en zoon met het syndroom van Marfan. (b) De zoon heeft een marfanoïde habitus met (c) lange, smalle, doorgezakte voeten, lange ledematen, scoliose, multiple striae op thorax en bovenarmen, (d) lange vingers en (e) beiderzijds een lenssubluxatie met uitgerekte zonulavezels. Daarnaast heeft hij een geringe aortaworteldilatatie (Afdrukt met toestemming van belanghebbenden.)

droom van Marfan. Omdat de aandoening relatief zeldzaam is, zijn er 4 expertisecentra (marfanpoliklinieken) in Nederland. Voor de contactgegevens van deze poliklinieken verwijzen wij naar www.marfansyndroom.nl/het-marfan-syndroom/marfan-poliklinieken.html. Deze centra bieden diagnostiek naar het syndroom van Marfan als de diagnose op klinische gronden wordt vermoed en zorgen voor adequate diagnostiek, controles en behandeling.

Om tot een eenduidig landelijk geldend beleid te komen ten aanzien van de verwijzing, diagnostiek en behandeling van marfanpatiënten hebben de wetenschappelijke verenigingen die betrokken zijn bij de zorg voor marfanpatiënten, op initiatief van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), besloten een richtlijn te ontwikkelen met uniforme aanbevelingen die zo veel mogelijk evidencebased zijn.

De richtlijn is opgesteld aan de hand van het 'Appraisal of guidelines for research and evaluation II' (AGREE II)-instrument (www.agreetrust.org). De beoordeling van de literatuur werd gedaan aan de hand van de 'Evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-methodiek. Individuele studies werden beoordeeld op onderzoeksopzet. Gedurende de ontwikkeling van de richtlijn bleek dat er weinig goed gefundeerd wetenschappelijk bewijs voor handen is, waardoor een groot deel van de richtlijn is gebaseerd op bewijsniveau B of C (retrospectief cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek of niet-vergelijkend onderzoek) en de mening van deskundigen. De patiënten met het syndroom van Marfan, die zijn georganiseerd in de Contactgroep Marfan Nederland, waren betrokken bij de totstandkoming van deze richtlijn en hebben aanbevelingen gedaan ten aanzien van de organisatie van de zorg.

HERKENNING EN VERWIJSTRAJECT

Voordat een marfanpatiënt onder de aandacht komt van een specialist met expertise op het gebied van het syndroom van Marfan is het van belang dat huisartsen, jeugdartsen en specialisten deze aandoening herkennen. Het komt nog regelmatig voor dat een marfanpatiënt pas herkend wordt als er al een levensbedreigende dissectie van de aorta opgetreden is. Een korte introductie van deze aandoening is te bekijken in een filmpje dat is uitgebracht door de Contactgroep Marfan Nederland (www.youtube.com/watch?v=SniTdcukwjK).

Patiënten met een aortaworteldilatatie of lensluxatie of -subluxatie, of patiënten met een eerstegraadsfamilielid met het syndroom van Marfan worden vaak wel tijdig verwezen. Er wordt aanbevolen om deze patiënten te verwijzen naar een marfanpoli. Patiënten met minder specifieke kenmerken kunnen echter jaren onopgemerkt blijven. Kenmerken die ook in de algemene bevolking

veel voorkomen zijn een opvallend lange lichaamslengte met relatief lange ledematen, lange vingers, lange, smalle, doorgezakte voeten, hypermobile gewrichten, een pectus-deformiteit, scoliose of een smal, hoog palatum. Wanneer ze in combinatie met elkaar aanwezig zijn, is dit reden tot verwijzing naar een marfanpoli of naar een specialist met expertise op het gebied van het syndroom van Marfan zoals een klinisch geneticus. Daarbij dient men zich te realiseren dat de aandoening ook binnen families erg variabel is en dat een eerstegraadsfamilielid van een marfanpatiënt die geen uiterlijke kenmerken vertoont, toch het syndroom van Marfan kan hebben.

Casus Op de marfanpoli werd een jongen met een progressieve scoliose gezien (figuur). Bij lichamelijk onderzoek had hij een marfanoïde habitus en multipale striae. Een marfanoïde habitus onderscheidt zich van een fysiologisch grote lichaamslengte door de aanwezigheid van relatief te lange ledematen (dolichostenomelie). Daarnaast had hij een geringe aortaworteldilatatie en een lenssubluxatie beiderzijds. Uit onderzoek bij de ouders bleek moeder, die geen marfanoïde habitus had, een wijde aortawortel te hebben. De diagnose 'syndroom van Marfan' werd bij moeder en zoon bevestigd door de aanwezigheid van een pathogene mutatie in het *FBN1*-gen.

In tabel 1 wordt het aanbevolen verwijstraject samengevat voor patiënten met kenmerken van het syndroom van Marfan. Een kind van wie een van de ouders zelf het syndroom van Marfan heeft, heeft 50% kans op het hebben van het syndroom. In de meeste gevallen is een mutatie in het *FBN1*-gen bekend en wordt aanbevolen om bij het kind DNA-onderzoek te doen in het 1e levensjaar. Dit onderzoek kan verricht worden door een klinisch geneticus of kinderarts die al dan niet betrokken is bij een Marfan-poli. Bij een bewezen *FBN1*-mutatie kan het kind voor verdere diagnostiek en controles verwezen worden naar een Marfan-poli.

Als mutatie-analyse niet mogelijk is, wordt aanbevolen om het kind in het 1e levensjaar te verwijzen naar een Marfan-poli voor lichamelijk, cardiologisch en oogheelkundig onderzoek. Als er kenmerken van het syndroom van Marfan zijn, worden controles afgesproken. Bij negatieve bevindingen wordt het onderzoek herhaald rond de leeftijd van 5, 12 en 17 jaar. Verdere controles worden afgesproken afhankelijk van de bevindingen.

Neonataal syndroom van Marfan Een zeldzame neonatale vorm van het syndroom van Marfan kan zich direct na de geboorte uiten als ernstige cardiale afwijkingen. Als een neonaat uitgesproken uiterlijke kenmerken van het syndroom van Marfan heeft, moet deze bij eerste gelegenheid door een kindercardioloog onderzocht worden vanwege verdenking op neonataal syndroom van Marfan.

TABEL 1 Verwijstraject voor patiënten met kenmerken van het syndroom van Marfan

kenmerk	bij voorkeur verwijzen naar
aortaworteldilatatie of -dissectie van thoracale aorta zonder duidelijke oorzaak	marfanpolikliniek
lensluxatie of -subluxatie	marfanpolikliniek
eerstegraadsfamilielid met syndroom van Marfan	marfanpolikliniek of klinisch geneticus*
≥ 2 van de volgende kenmerken: opvallend lange lichaamslengte met relatief lange armen en benen scoliose pectus-deformiteit lange vingers lange, smalle, doorgezakte voeten hypermobiele gewrichten smal en hoog palatum opvallende striae met name op de schouders en bovenarmen	marfanpolikliniek of klinisch geneticus*

* Bij kinderen kan dit ook een kinderarts zijn met als aandachtsgebied erfelijke en aangeboren afwijkingen.

DIAGNOSTIEK

De diagnose 'syndroom van Marfan' wordt gesteld aan de hand van klinische en genetische bevindingen. Er wordt daarbij uitgegaan van internationaal opgestelde criteria (tabel 2 en 3). In de richtlijn wordt benadrukt dat expertise belangrijk is voor het stellen van de diagnose op klinische gronden. De richtlijn bevat aanbevelingen over diagnostisch onderzoek bij verdenking op het syndroom van Marfan, met specifieke aanbevelingen voor de cardioloog en oogarts.

Aangezien geen enkel symptoom specifiek is voor het syndroom van Marfan, dienen ook altijd andere diagnoses te worden overwogen. Dit geldt in het bijzonder als bij een patiënt met verdenking op het syndroom van Marfan geen *FBN1*-mutatie wordt gevonden. In de richtlijn wordt ingegaan op de uitgebreide differentiaaldiagnostische overwegingen en is een tabel opgenomen met alternatieve diagnoses en hun belangrijkste klinische kenmerken.

CONTROLES

Controles vinden bij voorkeur plaats in het kader van een multidisciplinaire marfanpoli. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen aan wie multidisciplinaire controles wor-

TABEL 2 Internationale criteria voor het stellen van de diagnose 'syndroom van Marfan'*

criterium
bij een negatieve familieanamnese† aortawortel Z-score ≥ +2 EN lensluxatie of -subluxatie‡ aortawortel Z-score ≥ +2 EN pathogene <i>FBN1</i> -mutatie‡ aortawortel Z-score ≥ +2 EN systemische score ≥ 7 punten‡§ lensluxatie of -subluxatie EN <i>FBN1</i> -mutatie
bij een positieve familieanamnese¶ lensluxatie of -subluxatie systemische score ≥ 7 punten§ aortawortel Z-score ≥ +2 indien ouder dan 20 jaar, ≥ +3 indien jonger dan 20 jaar‡

* De diagnose 'syndroom van Marfan' kan worden gesteld als aan deze criteria wordt voldaan.
† Afwezigheid van een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid met het syndroom van Marfan.
‡ Een Z-score geeft aan hoeveel standaarddeviaties een meting van het gemiddelde afwijkt. In de richtlijn wordt, in tegenstelling tot het gebruik van Z-scores, aanbevolen om bij volwassenen absolute afkapwaarden te hanteren. Een aortaworteldiameter van 40 mm wordt beschouwd als verwijfd.
§ Voor de systemische score wordt verwezen naar tabel 3.
|| *FBN1*-mutatie die in een andere familie geassocieerd is met een aortaworteldilatatie.
¶ Aanwezigheid van een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid met het syndroom van Marfan.

den geboden door de kinderarts of klinisch geneticus, de kindercardioloog en de oogarts, regelmatig aangevuld met de kinderorthopedisch chirurg of kinderrevalidatiearts. De aanbevolen frequentie en aard van de controles bij kinderen zijn samengevat in tabel 4.

Voor volwassenen zijn meestal jaarlijkse controles bij de cardioloog van een marfanpoli voldoende. Door concentratie van de zorg voor patiënten met het syndroom van Marfan kan ruime ervaring worden opgebouwd bij individuele specialisten verbonden aan een marfanpoli. Door deze opgebouwde expertise kan de kwaliteit van de behandeling geoptimaliseerd worden. Een bijkomend voordeel is dat deelname aan wetenschappelijk onderzoek kan worden gevraagd.

In individuele situaties kunnen een deel van de kindergeheeskundige controles in goed overleg door een regionaal kinderarts verzorgd worden. Datzelfde geldt voor cardiologische controles van volwassenen door een regionaal cardioloog.

De richtlijn bevat een uitgebreid hoofdstuk over zwan-

gerschap en bevalling. Centraal staan de risico's voor moeder en kind en aanbevelingen voor het begeleiden van de zwangerschap en bevalling.

THERAPIE

De belangrijkste levensbedreigende complicatie bij het syndroom van Marfan is een aortadissectie. Dit betreft meestal een type A-dissectie, waarbij een intimascheur in het ascenderende deel van de aorta ontstaat. Hiervoor is een spoedoperatie geïndiceerd. De timing van een electieve vervanging van de aorta ascendens is belangrijk, omdat het risico op een ruptuur sterk afhankelijk is van de diameter en een electieve aortawortelvervanging een aanzienlijk lagere mortaliteit heeft dan een ingreep onder spoedomstandigheden. Hiervoor worden in de richtlijn duidelijke aanbevelingen gegeven, gebaseerd op Amerikaanse en Europese richtlijnen.

De huidige medicamenteuze therapie bij het syndroom van Marfan is gericht op het vertragen van aortadilatatie door verlaging van hemodynamische stress in de aorta, voornamelijk met betablokkers. Er zijn echter steeds meer aanwijzingen dat het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) een rol speelt bij het ontstaan van aneurysmata. Blokkade van het RAAS-systeem verlaagt niet alleen de bloeddruk, maar grijpt ook aan op de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan aneurysma-ontwikkeling, zoals de 'transforming growth factor'(TGF)- β -cascade en de zogenaamde 'extracellular signal-regulated kinases' (ERK's). Wereldwijd zijn momenteel meerdere trials gaande om het effect van losartan, een angiotensine II-type 1-receptorantagonist, te meten.

TABEL 3 Score van systemische kenmerken van het syndroom van Marfan (behorend bij de internationale criteria uit tabel 2)

kenmerk	systemische score*
pols- EN duimteken (pols- OF duimteken)†	3 (1)
pectus carinatum (pectus excavatum of asymmetrie van de borstkas)	2 (1)
knik-platvoeten (doorgezakt voetgewelf)	2 (1)
pneumothorax	2
durale ectasieën	2
protrusio acetabuli	2
afgenomen 'upper-lower segment'-ratio EN toegenomen spanwijdte-lengteratio EN geen ernstige scoliose	1
scoliose of thoracolumbale kyfose	1
afgenomen extensie van een elleboog	1
faciale kenmerken‡	1
striae	1
myopie > 3 dioptrieën	1
mitralisklepprolaps (alle types)	1

* De maximale score is 20 punten; een systemische score van ≥ 7 wordt beschouwd als systemische betrokkenheid.

† Het duimteken is positief als de distale falanx van de duim voorbij de ulnaire rand van de hand steekt bij maximale adductie. Het polsteken wordt positief bevonden als de top van de duim de gehele nagel van de pink overlapt bij het omvatten van de pols.

‡ ≥ 3 van de 5 kenmerken: langwerpige schedel, diepliggende ogen, schuine ooglidspalten waarbij de buitenste ooghoek lager staat dan de binnenste, hypoplasie van de jukbeenderen en terugwijkende kin.

TABEL 4 Controle-schema voor kinderen met het syndroom van Marfan

specialist	aard reguliere controle	frequentie
kindercardioloog	echocardiografie, ecg	stabiele, niet-verwijde aortawortel 2-jaarlijks; verwijde aortawortel maar $Z < +3$ jaarlijks; verwijde aortawortel $Z > +3$ halfjaarlijks
coördinerend arts*	lichamelijk onderzoek, lengtevoorspelling (bij 150 cm of bij extreme lengtegroei), signaleren psychosociale problemen, coördinatie van zorg	elke controle op geleide van kindercardioloog†
kinder oogarts	refractiebepaling, spleetlamponderzoek in maximale mydriasis, fundoscopie	als geen belangrijke oogafwijkingen 2-jaarlijks; als oogafwijkingen van belang controles afhankelijk van de bevindingen
kinderorthopedisch chirurg	lichamelijk onderzoek, röntgenonderzoek	op indicatie
klinisch geneticus	stellen diagnose, uitslag DNA-onderzoek	op indicatie

* Dit kan een kinderarts of klinisch geneticus zijn.

† Als frequentere controles nodig zijn, kan in goed overleg een deel van de zorg bij een regionaal kinderarts plaatsvinden.

Er is geen bewijs dat afwijkingen aan het bewegingsapparaat bij marfanpatiënten anders dienen te worden behandeld dan bij patiënten zonder het syndroom van Marfan en deze hoeven in principe niet binnen een marfanteam behandeld te worden. Een specialist die het betreffende gewricht of lichaamsdeel als aandachtsgebied heeft, heeft wel de voorkeur.

GENETISCHE ASPECTEN

Ongeveer 20-25% van de marfanpatiënten is de eerste binnen de familie (er is dus sprake van een de-novomutatie); van de overige 75-80% heeft een van de ouders ook het syndroom van Marfan. Kinderen van iemand met het syndroom van Marfan hebben elk 50% kans om dit ook te hebben. Familieonderzoek is daarom belangrijk.

Onderzoek bij familieleden van marfanpatiënten vindt, indien mogelijk, plaats door DNA-diagnostiek, en anders met klinische diagnostiek. Hierbij wordt 'cascade-screening' toegepast: verticale eerstegraadsfamilieleden, dat wil zeggen: ouders en kinderen (die 'at risk' zijn), het eerst. DNA-diagnostiek bij familieleden dient naar de mening van de werkgroep plaats te vinden in een klinisch genetisch centrum en klinische diagnostiek – indien aangewezen – in een multidisciplinaire marfanpoli.

PRENATALE DIAGNOSTIEK EN PRE-IMPLANTATIEDIAGNOSTIEK

Momenteel wordt bij een groot percentage van de marfanpatiënten een moleculaire oorzaak gevonden. Dit biedt mogelijkheden tot het doen van prenatale diagnostiek (PND) of pre-implantatiegenetische diagnostiek (PGD) wanneer iemand met het syndroom van Marfan een kinderwens heeft.

LEEFSTIJLADVIEZEN

Op grond van de beschikbare literatuur en internationale richtlijnen zijn enkele aanbevelingen geformuleerd. De adviezen over deelname aan sport worden op het individu toegespitst, waarbij rekening gehouden wordt met bijvoorbeeld de toestand van de aorta en het gebruik van antistolling. Marfanpatiënten wordt geadviseerd terughoudend te zijn met wedstrijdporten, grote piekspanningen en intensieve statische inspanningen. Deelname aan recreatieve laag- tot matig-intensieve sporten, schoolgym en buitenspeelactiviteiten kan in de regel worden toegestaan. Er is in het algemeen geen reden om

marfanpatiënten gewone dagelijkse activiteiten, waaronder ook seksuele activiteiten, te ontraden.

CONCLUSIE

De multidisciplinaire richtlijn 'Marfan syndroom' geeft aanbevelingen voor de diagnostiek, controles en behandeling van marfanpatiënten. Deze samenvatting heeft met name als doel om het syndroom van Marfan onder de aandacht te brengen van potentiële verwijzers en om het optimale verwijsbeleid te schetsen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: de auteur ontving een reiskostenvergoeding en vacatiegelden van Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS); de richtlijnontwikkeling werd gefinancierd door de SKMS.

Aanvaard op 17 oktober 2013

De multidisciplinaire werkgroep bestond naast de auteur van dit artikel uit: dr. Jan Maarten Cobben, klinisch geneticus en drs. Marry E.B. Rijlaarsdam, kindercardioloog, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; dr. Marlies Kempers, klinisch geneticus, Vereniging Klinische Genetica Nederland; dr. Jan Lind, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; prof.dr. Barbara J. Mulder, cardioloog, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie; dhr. Thijs E.M.L.J. Oorthuys, vicevoorzitter Contactgroep Marfan Nederland; dr. Gerard Pals, klinisch moleculair geneticus, Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek; dr. Margreet A. Pols, senior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten; dr. Marije L. Sminia en drs. Marietta Swart-van den Berg, oogartsen, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap; dr. Peter A.A. Struijs, orthopedisch chirurg, Nederlandse Orthopaedische Vereniging; drs. Michel I.M. Versteegh, cardio-thoracaal chirurg, Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie.

Als adviseurs hebben een bijdrage geleverd: dr. Peter J.P. van Tintelen, klinisch geneticus, Vereniging Klinische Genetica Nederland; dr. Maarten P. van den Berg en drs. Janneke Timmermans, cardiologen, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie; dr. Annette Reimer, kindercardioloog, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; Barend J. van Royen, orthopedisch chirurg, Nederlandse Orthopaedische Vereniging; Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6658

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**