

- blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007;154:624-31.
14. Belsing TZ, Lund AM, Søndergaard L et al. Kliniske aspekter af Marfans syndrom. *Ugeskr Læger* 2011;173:337-42.
  15. Halme T, Savunen T, Aho H et al. Elastin and collagen in the aortic wall: changes in the Marfan syndrome and annuloaortic ectasia. *Exp Mol Pathol* 1985;43:1-12.
  16. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD et al. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 1991;9:355-61.
  17. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A et al. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:935-9.
  18. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY et al. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323:152-9.
  19. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986;103:2499-509.
  20. Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY et al. Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics* 1993;17:468-75.
  21. Schrijver I, Liu W, Odum R et al. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002;71:223-37.
  22. Frischmeyer PA, Dietz HC. Nonsense-mediated mRNA decay in health and disease. *Hum Mol Genet* 1999;8:1893-900.
  23. Montgomery RA, Dietz HC. Inhibition of fibrillin 1 expression using U1 snRNA as a vehicle for the presentation of antisense targeting sequence. *Hum Mol Genet* 1997;6:519-25.
  24. Judge DP, Biery NJ, Keene DR et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:172-81.
  25. Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F et al. Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 1993;2:961-8.
  26. Hutchinson S, Furger A, Halliday D et al. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet* 2003;12:2269-76.
  27. Isogai Z, Ono RN, Ushiro S et al. Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *J Biol Chem* 2003;278:2750-7.
  28. Sinha S, Neveitt C, Shuttleworth CA et al. Cellular and extracellular biology of the latent transforming growth factor-beta binding proteins. *Matrix Biol* 1998;17(8-9):529-45.
  29. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81.
  30. Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2008;59:43-59.
  31. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005;19:2783-810.
  32. Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Esteban V et al. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism. *Circulation* 2005;111:2509-17.
  33. Houlihan CA, Akdeniz A, Tsalamandris C et al. Urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with hypertension, type 2 diabetes, and elevated albumin excretion rate: effects of angiotensin receptor blockade and sodium restriction. *Diabetes Care* 2002;25:1072-7.
  34. Lavoie P, Robitaille G, Agharazii M et al. Neutralization of transforming growth factor-beta attenuates hypertension and prevents renal injury in uremic rats. *J Hypertens* 2005;23:1895-903.
  35. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;105:1605-12.
  36. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Antagonism of AT2 receptors augments angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2001;134:865-70.
  37. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007;13:204-10.
  38. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet* 2007;52:1-12.
  39. Faivre L, Colod-Beroud G, Loeys BL et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007;81:454-66.
  40. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:7-39.
  41. Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;139:10-6.

## Kliniske aspekter af Marfans syndrom

Tina Zimmermann Belsing<sup>1</sup>, Allan Meldgaard Lund<sup>2</sup>, Lars Søndergaard<sup>3</sup>, Lennart Friis-Hansen<sup>4</sup> & Steen Zabell Abildstrøm<sup>5</sup>

### RESUME

Marfans syndrom (MFS) og MFS-lignende lidelser er arvelige systemiske bindevævslidelser, der involverer flere organsystemer – især det kardiovaskulære. Diagnosen MFS er vanskelig at stille, da de kliniske manifestationer ved MFS ses ved flere andre systemiske bindevævslidelser. Fænotypen er progredierende. Kirurgi og standardiserede opfølgingsprogrammer har forlænget levetiden for patienterne. Der er specielt forventninger til effekten af angiotensin II, type 1 (AT1)-receptorblokkere, som aktuelt afprøves i kliniske undersøgelser. I denne oversigt gennemgås vigtigheden af en koordineret strategi for diagnostik, kontrol og behandling af MFS.

Klassisk Marfans syndrom (MFS) er en arvelig systemisk bindevævslidelse med forandringer i binde-

vævets mikrofibriller, der er forårsaget af mutationer i *FBN1*-genet [1]. MFS er autosomt dominant nedarvet, men 25% af patienterne har de novo-mutationer [1]. Flere organsystemer – især skelet-, øjen- og hjerte-kar-systemerne, men også hud, lunger og dura kan være afficerede. MFS er panetnisk og optræder hos begge køn. MFS har fuld penetrans, men udviser markant intrafamiliar variation. Incidensen af klassisk MFS diagnosticeret efter Ghentkriterierne er ca. en pr. 5.000 [2-5].

Den hyppigste dødsårsag er kardiovaskulær død som følge af dilatation af aorta, hvilket medfører disektion og eventuel ruptur [6]. I starten af 1970'erne havde patienter med MFS en forventet livslængde på to tredjedele i forhold til raske. Gennem de seneste 30 år er livslængden øget markant efter indførelse af

### OVERSIGTSARTIKEL

- 1) Endokrinologisk Klinik, Universitetssygehuset i Malmø (UMAS),
- 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet,
- 3) Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet,
- 4) Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, og
- 5) Kardiologisk Klinik, Medicinsk Afdeling, Glostrup Hospital

regelmæssig kontrol, medicinsk behandling og profylaktiske kirurgiske indgreb (specielt røprotese i aorta ascendens ved dilatation [6-8].

Læger, der ikke er ansat i et referencecenter for MFS, ser kun ganske få (eller ingen) MFS-patienter pr. år. I denne oversigt gennemgås vigtigheden af en koordineret strategi for diagnostik, behandling og kontrol.



TABEL 1

Nye reviderede Ghentkriterier (juli 2010) til at stille diagnosen Marfan syndrom (MFS) med.

**For at stille diagnosen Marfan syndrom kræves 1 af nedenstående 7 kriterier [5]:**

1. Dilatation af aortaroden (Z-score  $\geq 2$  (voksne  $\geq 20$  år) og (børn  $\leq 20$  år) standardiseret efter alder og kropsbygning) eller dissektion og ektopia lentis (linseluksation) uafhængig af andre systemiske symptomer
2. Dilatation af aortaroden (Z-score  $\geq 2$ ) eller dissektion og *FBN1*-gen-mutation
3. Dilatation af aortaroden (Z-score  $\geq 2$ ) eller dissektion og andre systemiske symptomer ( $\geq 7$  point givet efter et scoringsystem, Tabel 2). *FBN1*-gen-status er enten ukendt eller negativ
4. Ektopia lentis og *FB1*-gen-mutation
5. Dilatation af aortaroden (Z-score  $\geq 2$ ) eller dissektion og 1 eller flere familiemedlemmer med kendt MFS (opfylder 1 af de 4 ovenstående kriterier)
6. Ektopia lentis og 1 eller flere familiemedlemmer med kendt MFS
7. Systemisk score  $\geq 7$  point og 1 eller flere familiemedlemmer med kendt MFS

For atypisk MFS eller ved et af kriterierne 1, 3 og 7 bør tilstandene Sprintzen Goldberg-syndrom, Loey-Diets-syndrom og vaskulær Ehlers Danlos-syndrom undersøges. Det anbefales også at lave alternativ genetisk testning (TGFBRI/2, kollagen defekter, *COL3A1* og andre relevante genundersøgelser).



TABEL 2

Nyt scoringsystem for systemiske symptomer til at stille diagnosen Marfan syndrom med.

A.	Håndleds- og tommelfingertegn	3
B.	Håndleds- eller tommelfingertegn	1
C.	Pectus carinatum-deformitet (fuglebryst)	2
D.	Pectus excavatum- (tragtbryst) eller brystdeformitet	1
E.	Medial placering af den mediale malleol	2
F.	Platfodethed	1
G.	Pneumothorax	2
H.	Dural ectasia	2
I.	Protrusion af acetabulum påvist ved røntgen	2
J.	Nedsat øvre til nedre kropssegment-ratio og øget armspænd til højde ratio og ingen alvorlig skoliose	1
K.	Skoliose $> 20^\circ$ eller toracolumbar kyfose	1
L.	Nedsat ekstension af albuer	1
M.	Ansigtssymptomer (3 af 5) (dolichocephalia (langskalle), enophthalmos (dybtliggende øjne), nedadskrånede øjenspalter, hypoplasi af kindben, retrognathia (tilbagetrukket hage))	1
N.	Striae atrophicae (strækmærker i huden)	1
O.	Myopia $> 3$ dioptrier	1
P.	Mitralklapprolaps (alle typer)	1

Maksimum point = 20. En score på  $\geq 7$  indikerer systemiske symptomer [5].

## METODE VED LITTERATURSOĞNING

Der er søgt under søgeordet *Marfan syndrom* på PubMed (4.738 studier) og Cochrane (0/5.416 studier). Det er tilstræbt at anvende arbejder, der er publiceret inden for de seneste fem år. Der er flere steder brugt oversigtsartikler.

## DIAGNOSTISKE KRITERIER

Diagnosen MFS er vanskelig at stille, da flere af de kliniske manifestationer optræder ved andre systemiske bindevævslidelser. Desuden findes tilstande, hvor en given manifestation optræder isoleret. Fænotypen er progredierende. De diagnostiske kriterier for MFS har været en hjælp, men er ikke anvendelige i alle situationer [9, 10]. De aktuelle diagnostiske (Ghent) kriterier er senest revideret i juli 2010 og vises i **Tabel 1** og **Tabel 2** [5]. Som det fremgår, er vægten i forhold til tidligere Ghentkriterier lagt på kardiovaskulære symptomer og øjenaffektioner, herefter om der er kendt *FBN1*-mutation med eller uden positiv familiehistorie (Tabel 1). Fokus på øvrige systemiske symptomer er reduceret og scores i henhold til Tabel 2. Kriterierne kan være vanskelige at anvende i barnealderen, fordi mindre børn ikke har udviklet det fulde syndrom, og det giver også problemer i etniske grupper uden normalmateriale for højde, siddehøjde og armspænd. Dette blev bekræftet i et studie med 320 afficerede børn, hvor kun 56% opfyldte de daværende kliniske Ghentkriterier – stigende til 85% i kombination med kendt *FBN1*-mutation [11]. Omvendt er sandsynligheden for at finde en *FBN1*-mutation relativt høj (73%), såfremt Ghentkriterierne for klassisk Marfans syndrom er opfyldt, mens den er lav for atypisk Marfan (15-56%) [12]. De kliniske manifestationer af MFS er multiple [2], og ved mistanke eller familiær disposition anbefales det at henvise til et center (Rigshospitalet eller Århus Universitetshospital, Skejby) med henblik på videre udredning og opfølgning.

## MANIFESTATIONER MED TILKNYTNING TIL SKELET, ØJNE OG CENTRALNERVESYSTEM

De fleste patienter med MFS har dysproportionelt stor højdevækst med overvækst af de lange rørknogler i ekstremiteterne. Nogle har lange fingre (arachnodactylia) og deformationer af den forreste brystvæg med tragt- og fuglebryst (pectus excavatum henholdsvis carinatum), som i adolescensen kan være den psykisk mest generende manifestation. Mange har skoliose og hypermobile led (eksklusive albuen, som kan være bevægeindskrænket) eller ansigtsskeletabnormiteter med høj gane [2, 13, 14]. Den velkendte linsedislokation (ectopia lentis) ses hos 50-80% af patienterne [15]. Et tidligt

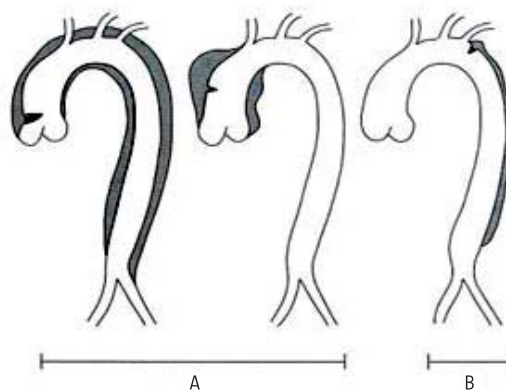
og hurtigt udviklende nærsyn ses hos 34-44% af patienterne (4,8% i normalbefolkningen) [15]. Net-hindeløsning er hovedårsag til blindhed ved MFS. Patienterne har normalt intellekt. Neurologiske symptomer er sjældne bortset fra migræne, ortostatisk hovedpine og symptomer på udvidelse af durasækken (dural ectasia) [16, 17]. Psykisk skal man være opmærksom på problemerne i forbindelse med de skeletale abnormiteter, samt den konstante risiko for akut indtrædende komplikationer som f.eks. spontan pneumothorax, akut aortadissektion/ruptur og pludselig død [18].

### KARDIOVASKULÆRE MANIFESTATIONER

Kardiovaskulære komplikationer omfatter fortykkelse af aortaroden, dilatation af aorta ascendens og som følge heraf aortainsufficiens. Aortainvolveringen er snigende og opdages ofte ved en tilfældighed. Hos patienter med ikkeerkendt MFS er dødeligheden 50% inden 40-års-alderen som følge af dissektion og ruptur af aorta ascendens (Figur 1) [2, 19]. Tidlig diagnose og behandling har øget livslængden til 72 år [6]. Andre kardiovaskulære komplikationer er fortykkede atrioventrikulære klapper, der ofte er associeret med prolaps af enten mitral- og/eller trikuspidalklapperne med en variabel grad af insufficiens samt dilatation af arteria pulmonalis med eller uden klapstenose [2]. Hos børn med tidlig debut af MFS kan mitralinsufficiens føre til kirurgisk intervention, hjertesvigt og i sjældne tilfælde død inden puberteten. I et studie af 90 (19 patienter under 18 år (21%)) ekkokardiograferede patienter med MFS fandtes fire patienter under 18 år (21%) og 21 patienter over 18 år (30%) at have mitralklapprolaps [20]. Kalcificering af mitral anulus hos patienter under 40 år klassificeres som et minorkriterium [3]. En øget prævalens af forlænget QT-interval, ventrikulær arytmi hos en mindre gruppe børn med MFS samt atrieflimmer i alle aldre er beskrevet [2, 14]. Aortaaneurisme og -dissektion/ruptur er den mest livstruende tilstand hos MFS-patienter (Figur 1). Prognosen afhænger af, hvornår diagnosen stilles og operation udføres, da mortaliteten ved akut operation for aortadissektion er væsentligt højere end ved planlagt profylaktisk operation for aortaaneurisme [21, 22]. Dette understreger nødvendigheden af regelmæssig og livslang kontrol af hjertet og aorta med ekkokardiografi, magnetisk resonans (MR)-skanning og eventuelt computertomografi (CT) [2, 19, 23]. Dilatation af aortaroden kan i alvorlige tilfælde allerede begynde in utero, mens den hos andre patienter aldrig når en størrelse, der kræver kirurgisk intervention. I modsætning til aterosklerotiske aneurismer og andre former for aorta ascendens-aneurismer, er dila-

FIGUR 1

Torakal aortadissektion. Aortadissektion inddeles traditionelt i A- og B-dissektion (A og B på figuren). Type A involverer aorta ascendens og type B aorta descendens. En primær type B- kan blive til en type A-dissektion, hvis der opstår retrograd dissektion til ascendens. Nylere internationale kliniske retningslinjer opererer med type 1-4 i stedet for type A og B.



tationen ved MFS ofte større og isoleret til aortaroden [2]. Dilatation er symptomfattig og opdages ofte tilfældigt eller ved de planlagte kontroller [3]. De vigtigste risikofaktorer for dissektion er graden af dilatation, familiær disposition for tidlig dissektion og graviditet [2, 19]. De fleste patienter med akut opstået aortadissektion har klassiske symptomer med centrale kraftige brystsmertter og udstråling til ryggen [6]. Blødning til pleura kan forekomme ved ruptur af torakalt aortaaneurisme. Retrograd dissektion kan medføre akut svær aortainsufficiens og tamponade på grund af ruptur til perikardiesækken. Ved involvering af koronararterierne ses symptomer og objektive tegn som ved akut myokardieinfarkt. Er karotiderne involveret, kan det føre til neurologiske symptomer. Tilsvarende kan dissektion medføre iskæmi af f.eks. rygmarv, nyrer, tarm og ekstremiteter. Yderligere vil det falske lumen efter dissektion i arcus aortae eller aorta descendens ofte dilatere og dermed udgøre en risiko for ruptur. Patienter med verificeret eller mistanke om truende eller dissekerende aortaaneurisme skal overføres til et hjerte- og/eller thoraxkirurgisk center [19, 23].

### DIFFERENTIALDIAGNOSE

Diagnosen kan være vanskelig at stille, da flere lidelser har lignende skelet-, hjerte- og øjenmanifestationer. Disse inkluderer MFS-lignende syndromer (variant af MFS) såsom unge (oftest < 45 år) med uafklaret årsag til fortykket aortarod, familiær torakal aortaaneurisme og dissektion [24], familiær mitral-

klapprolapssyndrom og familiær ectopia lentis (alene øjenmanifestationer) [25, 26], homocystinuri (skeletale manifestationer og ectopia lentis), MASS-fænotype (mitralklap-, aorta-, hud- og skeletale manifestationer) [2, 10, 20], Weill-Marchesani-syndrom [27] og Shprintzen-Goldberg-syndrom (craniosynostosis, skeletale manifestationer og mental retardering) [28], torakale aortaaneurismer, der leder til type A-dissektion (TAAD) (ofte isoleret uden andre involverede organsystemer) [29] og Loeys-Diels-syndrom (MFS-manifestationer, risiko for tidlig (< 20 år) aortadissektion samt karakteristisk ansigtsskelet

(craniofacies) og fravær af linseluksation (ectopia lentis) [30].

Der er ingen sikker korrelation mellem genotype og fænotype, og prognosen kan derfor ikke forudsiges ud fra en given mutation i *FBNI*-genet. Diagnosen MFS stilles primært klinisk ud fra Ghentkriterierne. Disse kriterier inkluderer *FBNI*-mutationsfund, som vil støtte diagnosen klassisk Marfan, men fremtidig forskning vil formentlig bringe molekylærgenetisk diagnostik mere i centrum, især for patienter med varianter af MFS.

### KIRURGISK BEHANDLING

Siden 1968 har det været muligt at behandle patienternes kardiovaskulære problemer kirurgisk [31]. Dette har forlænget livslængden for MFS-patienter fra to tredjedele til næsten den normale [2, 6, 8, 14]. Kirurgi anbefales, når aortas diameter er > 50 mm [19], men ved mindre diameter, såfremt der er andre familiemedlemmer med MFS og aortadissektion, svær aortainsufficiens, graviditetsønske eller hvis diameteren øges med mere end to millimeter pr. år [6, 22, 32, 33]. Hos børn og unge korrigeres målene for overfladearealet. Der findes dog i dag ikke nogen definitiv metode til at afgøre det rigtige tidspunkt for kirurgi. Den gængse og anbefalede operative metode er indsættelse af rørprotese, men ved betydende og ikkekorregerbar aortainsufficiens kan der indsættes kompositgraft, der består af en rørprotese, som indeholder en aortaklapprotese [2, 6, 14, 33]. Yderligere kan der opstå behov for mitralklapplastik eller substitution på grund af prolaps med betydende insufficiens. Kirurgisk behandling inkluderer også korrektion af linseluksation, spinalatrodese ved svær skoliose, korrektion af svær thoraxdeformitet og neurokirurgisk lukning af lækagepunktet ved udvidelse af durasækken.

### FOREBYGGELSE OG MEDICINSK BEHANDLING

I dag er der flere muligheder for medicinsk behandling og andre forebyggende foranstaltninger [34]. For at reducere/mindske stress på den torakale aortavæg anbefales MFS-patienter at undgå udøvelse af isometriske sportsaktiviteter, kontaktsport og sport på konkurrenceplan [14, 35]. Patienter med involvering af hjerteklapperne gives endokarditisprofylakse ved tandindgreb, gastrointestinale og urogenitale indgreb [14, 36].

Historisk har betablokade været anvendt selv hos normotensive for at nedsætte blodtrykket og pulsamplitudens påvirkning af aortavæggen i formodning om, at dette forsinker udviklingen af aortadilatation og -dissektion [34]. Musestudier har imidlertid ikke fundet væsentligt nedsat progressionshastighed for



#### FAKTABOKS 1

1. Diagnosen Marfans eller Marfanlignende syndromer stilles ud fra kliniske og genetiske kriterier, men et antal patienter har atypiske manifestationer og Marfanlignende syndromer.
2. Kliniske manifestationer ved Marfans syndrom (MFS) er forårsaget af en defekt fibrillinfunktion med sekundært øget aktivering af *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ).
3. Det anbefales at henvise til et af de nationale multidisciplinære centre (Rigshospitalet eller Århus Universitetshospital, Skejby) ved mistanke om eller bekræftet MFS.
4. Unge kvinder informeres tidligt om forholdsregler ved graviditet (se **Faktaboks 2**).
5. Patienterne anbefales moderat fysisk aktivitet og at undgå isometriske sportsaktiviteter.
6. Betaadrenerg blokade bruges til at reducere progression af dilatation i den torakale aortarod, men data, der støtter en sådan effekt, er sparsomme.
7. Data fra dyreforsøg sandsynliggør, at angiotensin II, type 1 (AT1)-receptorblokkere kan reducere den til den defekte fibrillinfunksionsøgede TGF- $\beta$ -aktivering og dermed forebygge patologisk vækst af aortaroden, normalisere vægstrukturen i aorta og forbedre ikkekardiovaskulære manifestationer. I et enkelt klinisk studie har man bekræftet dyrestudierne. Prospektive, randomiserede kliniske studier er i gang.
8. Indtil resultaterne fra de kliniske studier foreligger, anbefales den traditionelle behandling med betablokade.
9. Kirurgi anbefales, når aortas diameter er > 50 mm, men ved mindre diameter, såfremt der er andre familiemedlemmer med MFS og dissektion, svær hjerteklapinsufficiens, graviditetsønske, eller hvis diameteren øges med mere end to millimeter pr. år.
10. Patienterne ordineres endokarditisprofylakse ved tandlægebesøg, gastrointestinale og urogenitale indgreb, såfremt der er hjerteklapinvolvering.



#### FAKTABOKS 2

1. Alle gravide med Marfans syndrom (MFS) skal følges, behandles og føde på fødeafdelinger, der er knyttet til landscentrene.
2. Alle bør være undersøgt, risikoscorede og informerede inden graviditeten.
3. Dissektionsrisikoen er højst i 3. trimester.
4. Familieanamnesen kan være vejledende.
5. Aortarod < 40 mm er forbundet med lav risiko (1%) for dissektion.
6. Aortarod > 40 mm er forbundet med høj risiko (10%) for dissektion.
7. Graviditet er kontraindiceret ved aortarod > 44 mm, mindre efter aortarodsudskiftelse.
8. Elektiv aortaoperation før graviditet overvejes ved aortarod > 44 mm.
9. Alle skal følges med ekkokardiografi hver 4.-8. uge i graviditeten og indtil seks måneder postpartum.
10. Betablokkere fortsættes under graviditeten. Der er størst erfaring med propranolol.
11. Angiotensin konverterende enzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin II-blokkere som losartan er kontraindiceret under graviditet.
12. Elektiv sectio ved aorta > 40 mm.

Kilde: *Søndergaard L, Sørensen K. Dansk Cardiologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning for hjertesygdom og graviditet. København; Dansk Cardiologisk Selskab, 2009.*

dilatation af aorta ascendens under behandling med betablokade [14, 37]. Dette blev bekræftet i en meta-analyse, der omfattede 17 kliniske studier [7, 14]. I et ikke-randomiseret studie med 58 MFS-patienter, som enten fik angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmeren enalapril eller betablokker (atenolol eller propranolol) viste man, at størrelsen af aortaroden mindskedes hos de enalaprilbehandlede [38]. Studierne havde mange begrænsninger. Behandlingen med betablokade var ikke titreret til en hjertefrekvens under fysisk aktivitet. Betablokadegruppen var domineret af kendte MFS-patienter, mens patienterne i enalaprilgruppen var nye patienter, der selv valgte enalaprilbehandling. Det er således usikkert, om forbedringen af væggen i aorta ascendens var reel [14, 38]. Eksperimentelt er det vist, at aktivering af angiotensin II, type 2 (AT2)-receptorerne beskytter, mens aktivering af angiotensin II, type 1 (AT1)-receptorerne indgår i patogenesen af aortapatologien. I museforsøg har man således vist, at blokering af AT1-receptoren kan normalisere den patologiske væg i aorta ascendens hos mus med MFS ved at reducere den sekundært til den defekte fibrillinøgede *transforming growth factor* (TGF)-betasignaler [14]. En selektiv AT1-receptorblokering af TGF-beta forventes at være mere virksom end behandling med ACE-hæmmere, som også vil blokere den beskyttende AT2-receptorsignaler [14]. I mindre kohortestudier med 18 pædiatriske patienter, som trods anden medicinsk behandling havde progressiv dilatation af aorta, blev patienterne fulgt i 12 til 47 måneder under behandling med losartan (n = 17) eller irbesartan (n = 1) [39]. Studiets resultater viste, at selektiv AT1-receptorblokkade medførte en signifikant forsinkelse af aortadilatation [39]. Dette resultat støtter dyrestudierne, men der er behov for randomiserede undersøgelser for at bekræfte fundene. Aktuelt pågår et treårigt prospektivt multicenterstudie i USA, Canada og Belgien, hvor patienter med MFS (seks måneder til 25 år) og dilateret aortarod randomiseres til behandling med enten losartan eller atenolol [14, 40].

Den øvrige behandling er multiorganorienteret: Hormonel begrænsning af væksten hos børn med MFS, fysioterapeutisk behandling af hypermobilitet og kontrakturer, korsetbehandling af skoliose, ortodontisk behandling af tandstillingsabnormiteter og behandling af øjenkomplikationer inklusive korrektion af refraktionsfejl, amblyopi, og betablokkerbehandling for forhøjet tryk i øjet. Psykiske og sociale hjælpeforanstaltninger er essentielle både hos børn og voksne.

#### UNDERSØGELSER OG KONTROLFORLØB

Marfans syndrom er en multiorgansygdom, som

fordrer kontrol og behandling i et multidisciplinært team af behandlere. MFS og MFS-lignende sygdomme er sjældne. Patienterne har en høj risiko for pludselig død, der kan reduceres ved korrekt kontrol. De mange involverede organsystemer giver både specifikke og mere »bløde« manifestationer med nedsat arbejdsevne, nedsat livskvalitet, kronisk træthed og psykisk labilitet. Der er således mange grunde til, at patienter med MFS bør have et tilbud om kontrol og behandling i et tværfagligt team bestående af en genetiker, en børnelæge og voksenlæger fra relevante organspecialer. I Danmark har to centre fået opgaven: Center for Sjældne Sygdomme på Århus Universitetshospital, Skejby og Klinik for Sjældne Handicap på Rigshospitalet [23]. Disse to centre har en overordnet koordinerende funktion, mens en væsentlig del af kontrollen ligger på patientens lokale sygehus. Centret lægger en individuel opfølgingsplan, men enkelte undersøgelser indgår altid [23]. Alle med MFS bør øjenundersøges årligt; aorta ascendens bør evalueres minimum årligt med ekkokardiografi, og såfremt der ikke opnås tilfredsstillende oversigt af aortaroden og aorta ascendens bør MR-skanning foretages. CT kan anvendes, men på grund af den akkumulerede stråling foretrækkes MR. Blodtrykskontrol og aggressiv antihypertensiv behandling er vigtig for at mindske aortadilatationen. Alle med svær eller progressiv skoliose bør følges af ortopædkirurg; alle bør jævnligt tilbydes samtale med psykolog og socialrådgiver. Genetisk rådgivning er en integreret del af kontrollen i centrene og skal tilbydes alle i patientens familie. Ud over disse hovedkomponenter af kontrollen vil nogle patienter have brug for vurdering af øvrige skeletale problemer hos ortopædkirurger, reumatologer og fysioterapeuter; ortodontisk vurdering; MR-kontrol af columna for dural ectasia og opfølgning hos neurologer; kontrol hos lungemediciner; *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA)-skanning og kontrol af D-vitamin hos endokrinologerne. Det er vigtigt med tidlig kontakt hos gynækologerne, for at kvinderne kan blive risikoscoret og informeret om graviditet. Under graviditet er kredsløbet særligt belastet, hvorfor alle skal følges, behandles og føde på fødeafdelinger, der er knyttet til MFS-landscentre.

#### KONKLUSION

Behandling af patienter med MFS og MFS-lignende lidelser er baseret på fem vigtige trin: 1) Erkendelse af lidelsen og dens potentielle komplikationer, 2) tidlig intervention herunder råd om sportsudøvelse, graviditet og start af medicinsk behandling, 3) forebyggelse, kontrol og behandling i et multidisciplinært team af behandlere, 4) kirurgisk behandling og

5) genetisk opsporing. Ubehandlet er dødeligheden høj, hvorfor det er vigtigt med tidlig opsporing, behandling og kontrolforløb. Ny forskning har belyst flere aspekter af sygdommens patogenese og åbnet for en mulig fremtidig specifik medikamentel behandling med selektiv AT1-receptorblokker. Har man mistanke om, at en patient har MFS eller en variant af MFS, anbefales det at henvise til et af de to centre for sjældne handicap.

**KORRESPONDANCE:** Tina Zimmermann Belsing, Kildegårdsvej 16 B, 2. tv., 2900 Hellerup.

E-mail: t.z.belsing@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 19. marts 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 6. september 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

- Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
- Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:7-39.
- Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-76.
- Baumgartner C, Matyas G, Steinmann B et al. A bioinformatics framework for genotype-phenotype correlation in humans with Marfan syndrome caused by FBN1 gene mutations. *J Biomed Inform* 2006;39:171-83.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-85.
- Cameron DE, Alejo DE, Patel ND et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1344-9.
- Gersony DR, McCloughlin MA, Jin Z et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007;114:303-8.
- Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart* 2009;95:173-5.
- Faivre L, Collod-Beroud G, Child A et al. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands. *J Med Genet* 2008;45:384-90.
- Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:252-8.
- Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Beroud G et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics* 2009;123:391-8.
- Stheneur C, Collod-Beroud G, Faivre L et al. Identification of the minimal combination of clinical features in probands for efficient mutation detection in the FBN1 gene. *Eur J Hum Genet* 2009;17:1121-8.
- Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007;81:454-66.
- Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2008;59:43-59.
- Nahum Y, Spierer A. Ocular features of Marfan syndrome: diagnosis and management. *Isr Med Assoc J* 2008;10:179-81.
- Soylen B, Singh KK, Abuzainin A et al. Prevalence of dural ectasia in 63 genemutation-positive patients with features of Marfan syndrome type 1 and Loeys-Dietz syndrome and report of 22 novel FBN1 mutations. *Clin Genet* 2009;75:265-70.
- Vis JC, Timmermans J, Post MC et al. Increased prevalence of migraine in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2009;136:330-4.
- Rand-Hendriksen S, Sorensen I, Holmstrom H et al. Fatigue, cognitive functioning and psychological distress in Marfan syndrome, a pilot study. *Psychol Health Med* 2007;12:305-13.
- Mølgaard H, Olsen PS, Poulsen SH et al. Diagnostik og behandling af thorakale aortasygdomme. *Dansk Cardiologisk Selskabs Vejledning* 2008;1:1-21.
- Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T et al. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited. *Echocardiography* 2009;26:357-64.
- Bachet J, Larrazet F, Goudot B et al. When should the aortic arch be replaced in Marfan patients? *Ann Thorac Surg* 2007;83:S774-S779.
- Gott VL, Greene PS, Alejo DE et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1307-13.
- Sundhedsstyrelsen arbejdsgruppe vedrørende organisation af undersøgelser af sjældne sygdomme. *Sjældne Handicap – den fremtidige tilrettelæggelse af indsatsen i Sygehusvæsenet. Sundhedsstyrelsens publikationer* 2001;120-37.
- Guo D, Hasham S, Kuang SQ et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14. *Circulation* 2001;103:2461-8.
- Montgomery RA, Geraghty MT, Bull E et al. Multiple molecular mechanisms underlying subdiagnostic variants of Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1998;63:1703-11.
- Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M et al. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med* 1992;326:905-9.
- Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK et al. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet* 2003;40:34-6.
- Robinson PN, Neumann LM, Demuth S et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: fourteen new patients and a clinical analysis. *Am J Med Genet A* 2005;135:251-62.
- Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;139:10-6.
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37:275-81.
- Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23:338-9.
- Gott VL, Cameron DE, Alejo DE et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002;73:438-43.
- Volguina IV, Miller DC, LeMaire SA et al. Valve-sparing and valve-replacing techniques for aortic root replacement in patients with Marfan syndrome: Analysis of early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1124-32.
- Williams A, Davies S, Stuart AG et al. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart* 2008;94:414-21.
- Braverman AC. Exercise and the Marfan syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:S387-S395.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc* 2007;138:739-60.
- Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-21.
- Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:1125-7.
- Brooke BS, Habashi JP, Judge DP et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-95.
- Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007;154:624-31.