

Marfan syndrom: En oppdatering

Dagfinn Aarskog¹, Robert Bjerknes

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubnikken,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen*

Innledning

Marfan syndrom ble første gang beskrevet i 1896 av den franske pediateren Antoine Jean-Bernard Marfan som arbeidet ved Hopital des Enfants-Malades i Paris. Syndromet skyldes en autosomalt dominant defekt i bindevevet på grunn av mutasjoner i FBN 1 genet som koder for det ekstracellulære matriksproteinene fibrillin 1. De forskjellige mutasjoner fremkaller pleiotrofiske, systemiske manifestasjoner som i typiske tilfeller inkluderer kardinaltegnene overvekst i skjelettet, proksimal aorta aneurisme og linseluksasjon. Det er beregnet at ca. 1:5000 personer i befolkningen er affisert. Dette kan imidlertid være et noe lavt anslag fordi graden av de forskjellige manifestasjoner varierer, også innen samme familie, og tenderer til å bli mer uttalt med alderen. Derimot er det full penetrans for det muterte gen slik at risikoen for at en affisert person skal få et barn med syndromet er 50 prosent. Omtrent 25 prosent av tilfellene opptrer sporadisk på grunn av nymutasjon i FBN 1 genet. Det er ingen kjønns eller etnisk preferanse for syndromet.

Marfan syndrom ble omtalt i det andre nummeret av *Pediatrisk Endokrinologi* i 1987 som var

et temahefte om økt vekst og høyde (1). I de nærmere to dekaner som er gått siden dette, er det gjort betydelige fremskritt når det gjelder diagnose og både medikamentell og kirurgisk behandling. Oppdagelsen av mutasjoner i FBN 1 genet i 1991 som fører til reduksjon i genproduktet fibrillin 1 var en viktig nyvinning. Fibrillin 1 utgjør hovedkomponenten i de ekstracellulære matriksmikrofibriller som finnes i alle vev med fenotypiske manifestasjoner av Marfan syndrom. Disse nye kunnskaper har ført til en bedre forståelse av de mange patogenetiske aspekter ved syndromet. Dette gjelder ikke minst påvisningen av at fibrillin 1 påvirker reguleringen av transforming growth factor β (TGF β) som er involvert i mange molekylære signaloverføringer som regulerer viktige cellulære funksjoner som proliferasjon, migrasjon og celledød (2,3).

Fibrillin 1 genet er et forholdsvis stort gen som spenner over 235 kb genomisk DNA og inneholder 65 eksoner. Til nå er det i databaser registrert mer enn 600 forskjellige mutasjoner i FBN 1 genet. I de hereditære tilfeller av Marfan syndrom har de forskjellige familier sin spesielle mutasjon, og det er ingen 'hot spots' for mutasjoner i de forskjellige eksoner. Det har vist seg at noen mutasjoner kan resultere i syndromer og tilstander med marfanoide trekk, men som ikke tilfredsstiller dagens kriteriene for Marfan syndrom (4). Det gjelder bl.a. tilstander med skjelett og øyenmanifestasjoner som Spritzen-Goldberg syndromet og Weill-Marchesani syndromet (2,3).

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Seksjon for pediatri, Institutt for klinisk medisin
Barneklubnikken
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975200
Fax. 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

I tillegg til FBN 1 genet er det identifisert to andre fibrillingener, FBN 2 og FBN 3 gene. Det er vist at mutasjoner i FBN 2 genet er årsak til kongenitt dominant arvelig kontraktural araknodaktyli som har mange kliniske trekk til felles med Marfan syndrom, men mangler kardial - og øyenmanifestasjoner (1). FBN 3 genet er et aktuelt kandidatgen for autosomt recessivt arvelig Weill-Marchesani syndrom (3) Det er også vist at recessivt arvelige mutasjoner i type II TGF β reseptoren kan manifestere seg i et klassisk Marfan syndrom (5). På grunn av størrelsen på FBN 1 genet og de mange forskjellige mutasjoner uten 'hot spots' blir klinisk genetisk mutasjonsdiagnostikk komplisert og svært kostbar. Dersom det allerede er påvist en mutasjon i en bestemt familie, kan imidlertid mutasjonsanalyse være aktuell for å bekrefte eller avkrefte diagnosen hos et familiemedlem. Med dagens teknologi må ellers diagnostikken baseres på en presis diagnostikk av symptomer og tegn på syndromet (2,3).

Kliniske manifestasjoner og diagnostiske kriterier

Under en konsensuskonferanse i 1986 ble det enighet om et sett av diagnostiske kriterier for Marfan syndrom (6). Etter at FBN 1 genet ble oppdaget i 1991, ble det klart at en del pasienter som tilfredsstilte disse kriterier ikke hadde påviselige mutasjoner i dette genet. Det ble da funnet nødvendig å revidere de diagnostiske kriterier slik at de ble mer spesifikke og stringente med en oppdeling i major og minor kriterier for hvert organsystem slik som det er vist litt forenklet i Tabell 1 (se også ref. 4).

Dersom det ikke foreligger en positiv familieanamnese, kreves det påvisning av et eller flere major kriterier i minst to organsystemer, samt at et tredje organsystem er involvert for å kunne stille diagnosen. Dersom det er påvist mutasjon hos et affisert familiemedlem, er det tilstrekkelig for med ett major kriterium i et organsystem og at et annet system er involvert for en diagnose.

Skjelettmanifestasjoner

I de nye kriterier er det lagt større vekt på manifestasjoner fra skjelettet slik det er vist i Tabell 1]. Uforholdsmessig lange og tynne armer og underkremitteter er ofte det umiddelbart mest påfallende trekk (Figur 1).



Figur 1

Marfan syndrom hos 9 år gammel gutt. Høyden er 6 cm over 97.5 percentilen og vekten 3 kg under 2.5 percentilen. Legg merke til lange armer og underkremitteter, lange fingre og redusert ratio mellom øvre og nedre kroppssegment.

| Tabell 1 Diagnostiske kriterier for Marfan syndrom ^{1,2} | | |
|---|---|---|
| | Major kriterier | Minor kriterier |
| Skjelettsystemet | | |
| To major kriterier, eller ett major kriterium + to minor kriterier må være tilstede | <ul style="list-style-type: none"> ● Pectus carinatum ● Betydelig pectus excavatum ● Redusert rasion mellom øvre og nedre kroppssegment ● Ratio av armspenn og høyde over 1,05 ● Positive 'tommeltegn' og håndleddstegn' ● Skoliose på mer enn 20 grader eller spondylolithese ● Redusert ekstensjon av albuledd ● Pes planus | <ul style="list-style-type: none"> ● Moderat pectus excavatum ● Hypermobile ledd ● Høy ganebue med tettsittende tenner ● Ansiktsanomali med dolicocefali, hypoplasi av kinn, retrognati enophthalmus, nedadvendte øyenspalter |
| Kardiovaskulære system | | |
| Ett major kriterium eller ett minor kriterium må være til stede | <ul style="list-style-type: none"> ● Dilatasjon av aorta ascendens med eller uten regurgitasjon ● Dissekerende aorta ascendens ● Dilatasjon eller disseksjon av aorta descendens før 50 år | <ul style="list-style-type: none"> ● Prolaps av mitralklaffene med uten regurgitasjon ● Dilatasjon av lungenes hovedpulsårer ● Forkalkning av annulus mitralis før 40 år |
| Okulære system | | |
| Majorkriteriet eller minst to av minor kriteriene må være til stede | <ul style="list-style-type: none"> ● Linseluksasjon | <ul style="list-style-type: none"> ● Unormalt flate corneae ● Økt aksial lengde av øyet ● Hypoplastisk iris eller ciliærmuskel som fører til minsket miøse |
| Pulmonale system | | |
| Ett av minor kriteriene må være tilstede | <ul style="list-style-type: none"> ● Ingen | <ul style="list-style-type: none"> ● Spontan pneumothoraks ● Apikale bullae |
| Hud og dura | | |
| Majorkriteriet eller ett av minor kriteriene må være til stede | <ul style="list-style-type: none"> ● Lumbosakral duraektasi påvist ved CT eller MR | <ul style="list-style-type: none"> ● Atrofiske stria spesielt på bryst, abdomen, sete eller lår ● Residiverende hernier |
| Familiehistorie | | |
| Majorkriterium | <ul style="list-style-type: none"> ● En av foreldrene, barn eller søsken har fått påvist FBN 1 mutasjon | |
| <p>¹: For diagnose hos proband eller sporadisk tilfelle kreves tilstedeværelse av major kriterier i minst to organsystemer og at et tredje organsystem er involvert.</p> <p>²: Modifisert fra ref. 4.</p> | | |

Som et objektivt kriterium regnes et armspenn på mer enn 1.05 ganger høyden. På grunn av de lange underekstremiteter reduseres forholdet mellom øvre og nedre kroppssegment. Lange fingre (arachnodactyli er også fremtredende, og kombinasjonen mellom smalt håndledd og lange fingre er grunnlaget for 'Håndleddstegnet'. Kombinasjonen mellom smal hånd, lange fingre og myke ledd er utgangspunktet for 'Tommeltegnet' (Figur 2).

Pes planus hører med til major kriteriene, og tærne er ofte påfallende lange (Figur 3). Overvekst av ribbene kan føre til at sternum blir presset fremover (pectus carinatum), eller bakover (pectus excavatum) som i uttalt grad hører til major krite-



Figur 2
'Håndleddstegnet' og 'Tommeltegnet' ved Marfan syndrom. Kombinasjonen av smalt håndledd og lange fingre fører til overlapping av fingrene når hånden griper om håndleddet. Kombinasjonen av smal hånd, lang tommelfinger og myke ledd fører til at tommelen stikker utenfor den knyttede hånden.



Figur 3
Pes planus og lange tær hos jente med Marfan syndrom.

riene. Skoliose er hyppig, men må være mer enn 20 grader for å telle med som major kriterium. Redusert ekstensjon av albuen er et major kriterium når vinkelen mellom overarm og underarm blir mindre enn 170 grader. Kraniofasiale manifestasjoner som dolikocefali med smalt ansikt, høy, spiss gane, retrognati eller mikrognati og nedover skrånende øyenspalter hører alle under minor kriteriene.

Kardiovaskulære manifestasjoner

Kriteriene for kardiovaskulære manifestasjoner er listet opp i Tabell 1. For å kunne stille diagnosen, må et major kriterium eller et minor kriterium være tilstede. De kardiovaskulære manifestasjoner er av stor betydning fordi de er hyppige, og fordi de er viktigste årsakene til morbiditet og mortalitet hos småbarn (7). I en undersøkelse av 166 pasienter med gjennomsnittsalder på 11.9 år hadde mer enn halvparten auskultatorisk eller ekkokardiografiske tegn på mitralklaffefeil og da oftest som prolaps. Mitralklaffefeil hører til minor kriteriene.

Feilfunksjon av aortaklaffene med eller uten regurgitasjon melder seg senere og er et resultat av dilatasjon av aorta ascendens. Dissekerende aortaaneurisme starter i aorta ascendens og progredierer til aortabuen. Aortaaneurisme med eller uten disseksjon er de to mest livstruende manifestasjoner ved Marfan syndrom på grunn av faren for ruptur. Disse komplikasjoner er uhyre sjelden hos barn, men hos voksne gjør de kontinuerlig overvåkning nødvendig med for eksempel ekkokardiografi. Aortadimensjonene varierer med alder og kroppsstørrelse, og det finnes nomogrammer til bruk for vurdering av barn og unge (2). Dimensjonen på aorta og eventuelle tilfeller av disseksjon i familien er de viktigste risikofaktorer. Kirurgisk behandling kan komme på tale når største diameter når ca. 50 mm eller mer hos voksne (8). Fordi disseksjon er svært sjelden hos barn, finnes ikke tilsvarende retningslinjer for kirurgisk behandling.

Flere studier har vist at god effekt av behandling med β blokkere for å bremse på utviklingen av aorta dilatasjon (2,9). Sammen med nyere metoder for elektiv kirurgi av aortaaneurisme har det ført til en radikal bedring av prognose og levetidene for pasienter med Marfan syndrom (2).

Okulære manifestasjoner

Linseluksasjon (ectopia lentis) er eneste major kriterium og er til stede hos om lag to tredjedeler av pasientene. Minor kriterier inkluderer strabisme, tidlig utvikling av myopi og flate cornea. Hypoplasi av iris og ciliærmuskel fører til minsket evne til miose. Uttalt myopi sammen med økt aksial lengde av øyeeplet disponerer for netthinneavløsning. Pasienter med Marfan syndrom er også disponert for tidlig glaukom og katarakt.

Andre manifestasjoner

Apikale bullae i lungene med risiko for ruptur og spontan pneumothoraks kan påvises røntgenologisk hos omtrent en fjerdedel av individer med Marfan syndrom. Hos omlag to tredjedeler utvikles hvite atrofiske stria på bryst, abdomen, lår og sete spesielt i pubertetsalderen. Inguinal hernie er også vanlig.

Etter at undersøkelser med CT og MR er blitt vanlig, er det avdekket at dural ektasi finnes hos minst to tredjedeler av voksne pasienter (10). Dilatasjonen av duralsekken finnes oftest i nivået L5 - S1 og regnes som et major kriterium. Lett ektasi gir som oftest ikke symptomer, men mer uttalte tilfeller kan gi ryggsmertor og radierende smerter i lår og legger på grunn av kompresjon av nerverøtter i lumbosakralkanalen. Neurokirurgisk behandling kan da gi god symptomlindrende effekt.

Differensialdiagnoser

Den vanligste differensialdiagnostiske utfordring er sporadiske tilstander hos barn som viser tegn på systemisk forstyrrelse i bindevevet med et varierende spekter av kliniske manifestasjoner som lange armer og underekstremiteter, deformiteter av brystkasse, prolaps av mitralklaffene, non-progredierende dilatasjon av aortabuen, myopi og atrofiske striae, men som ikke tilfredsstiller kriteriene for en diagnose av Marfan syndrom. Denne tilstanden betegnes som *MASS fenotypen*, der akronymet MASS viser til *Mitral, Aortic, Skeletal og Skin* manifestasjoner (11).

Cystation syntese-mangelen ved *homocystinuri* er en autosomalt recessivt arvelig defekt som fører til en rekke kliniske manifestasjoner til felles med Marfans syndrom. Pasienter med homocystinuri er ofte høyvokste med lange armer

og underekstremiteter. De kan ha prolaps av mitralklaffene, men ikke dilatasjon av aortabuen. Linseluksasjon hører også med til det kliniske bildet. Homocystinuri disponerer for tromboembolier og koronar arteriosklerose. Påvisning av betydelig øket nivå av plasma-homocystein sikrer diagnosen av homocystinuri.

Behandling av økt lengdevekst

Siden begynnelsen av 1970-årene har norske jenter med konstitusjonelt økt vekst og predikert uønsket stor slutt høyde vært behandlet med østrogene hormoner. I 1991 ble det fra barneavdelinger i Oslo rapportert om resultatene av behandling med ethinyløstradiol av hele 539 slike jenter (12). Verden over har tusener av jenter fått lignende behandling, og det er bare svært sjeldent rapportert om bivirkninger (13). Høyvokste gutter med predikert uønsket stor slutt høyde kan tilbys behandling med store doser depot testosteron-preparater med sikte på å avkorte vekstperioden og dermed slutt høyden. Slik behandling er imidlertid mindre vanlig, og erfaringene er tilsvarende mer begrenset.

På bakgrunn av den utbredte bruk av østrogenbehandling for å begrense uønsket konstitusjonelt stor høyde hos jenter, er det bemerkelsesverdig at det inntil november 2005 bare var rapportert en liten studie fra 1988 fra Barneklinikken i Bergen av 5 jenter med Marfan syndrom som hadde fått slik behandling (14). Behandlingen startet ved en gjennomsnittlig kronologisk alder på 12.0 år (11.0-13.0) og benkjernealder 12.4 år (12.0-13.0). Gjennomsnittshøyden før behandling var 173.0 cm (167.3-182.5) og gjennomsnittlig høyde standarddeviasjon score for alder 3.1 ± 0.4 . Predikert høyde ved start av behandlingen kalkulert etter Bayley-Pinneau metoden var 186.3 cm (183.3-190.5). Fire av jentene ble behandlet med østradiolvalerat ethinyløstradiol (Etifollin®) 0.25 mg daglig. Behandlingen strakte seg over 2.0 ± 0.4 år og ble avbrutt ved en gjennomsnittsalder på 13.9 år (12.7-14.3) da epifysene ble bedømt til å være lukket eller nesten lukket, og jentene hadde oppnådd 98 prosent eller mer av den predikerte endelige høyde. Endelig voksen høyde ble målt 3-6 år etter avsluttet behandling og var gjennom-

snittlig 184.1 cm. Den gjennomsnittlige forskjell mellom predikert høyde ved start av behandlingen og den endelige slutt høyde ble således 2.2 cm (0.6-5.3). En beregning av predikert slutt høyde ved avslutningen av behandlingen viste seg å være underestimert med ca. 1 cm i forhold til den endelige høyde.

Alle jentene fikk menarke under behandlingen og utviklet normale menstruasjonssykluser i løpet av et år etter avsluttet behandling. Det ble ikke observert noen bivirkninger av behandlingen. Ekkokardiografiske mål av aortadiameteren økte som ventet med alderen, men holdt seg innenfor øvre normale grense. To av jentene hadde lett prolaps av mitralklaffene ved starten på behandlingen, som var uforandret ved avslutningen. Øyemanifestasjonene holdt seg også uforandret under og etter behandlingen.

En retrospektiv større multisenter studie fra Holland som ble publisert i november 2005 omfattet til sammen 74 tenåringer med Marfan syndrom (13). Av disse fikk 43 (31 gutter og 22 jenter) behandling med respektive intramuskulært testosteron eller ethinylostradiol per os. En ubehandlet gruppe på 31 pasienter (17 gutter og 14 jenter) fungerte som kontroller.

Slutthøyden i kontrollgruppen ble predikert etter Bayley-Pinneau metoden og Tanner-Whitehouse II metoden. Ved begge prediksjonsmetoder var det store standardavvik og variabilitet. Hos jentene ble slutthøyden underestimert ved begge metoder, mens den ble overestimert med Bayley-Pinneau metoden hos gutter. I både de behandlede og ubehandlede gruppene tenderte pasienter med de initial høyeste predikerte slutthøyder til å ha lavest slutthøyder i forhold til de predikerte.

Guttene ble behandlet i gjennomsnittlig 1.7 år og jentene 2.2 år, og dette førte til en gjennomsnittlig beregnet reduksjon i slutthøyden på 9.7 cm for guttene og 5.1 cm for jentene. Når den vekstreduserende effekt ble analysert med multipel regresjonsanalyser for å vise effekt av variabler som alder, høyde, skjelettmodning ved start på behandling, dose, og varighet av behandlingen, avtok den beregnede reduksjonen på den gjennomsnittlige slutthøyden til 5.5 cm hos guttene og til 1.8 cm hos jentene og var bare statistisk signifikant hos guttene (13).

Den gjennomsnittlige reduksjon i slutthøyden var større hos de hollandske jentene enn det som

ble funnet i Bergensmaterialet. Varigheten av behandlingen var litt lenger og dosen av østrogen noe høyere hos de hollandske jentene, og de var gjennomsnittlig ca. 6 mnd. yngre enn jentene fra Bergen ved starten av behandlingen. Siden tenåringer med Marfan syndrom har en tidligere vekstspurt en normale barn (15), kan en forsinkelse med behandlingen på gjennomsnittlig 6 måneder kunne gi en betydelig effekt på behandlingsresultatet. I vårt materiale fra Bergen var jentene ved starten av behandlingen i pubertetsstadium P2 eller mellom P2 og P3 og fikk menarke knapt et år etter. Det kan være at en eventuell behandling bør startes helt i begynnelsen av pubertetsutviklingen for å få en effekt av klinisk betydning, men den bør ikke startes så tidlig at menarke kan inntre før 10 års alder.

Det har tydeligvis vært en tilbakeholdenhet med å gi hormonell behandling til tenåringer med Marfan syndrom med sikte på å begrense den endelige voksne høyde. Det kan derfor ikke sies å være en etablert sikker behandling på linje med østrogenbehandling av jenter med konstitusjonelt stor høyde. I tillegg til den vanlige informasjon til tenåringsjenta og foreldrene om risikomomenter ved behandling på denne utprøvde indikasjonen, vil det ved Marfan syndrom være nødvendig å komme inn på mulige uheldige effekter på hjertekar manifestasjonene og eventuelt risiko for thromboembolier. Ved ekkokardiografiske målinger kunne vi ikke påvise uheldige kortsiktige effekter i vårt begrensede materiale. Slike undersøkelser var ikke inkludert i den hollandske studien som nok bør inngå i de faste rutiner under oppfølging av behandlingen. I våre hender var effekten av behandlingen av jentene med Marfan syndrom mindre enn de 3-4 cm reduksjon i den endelige voksne høyde som vanligvis oppnås ved to års behandling av jenter med konstitusjonelt stor høyde. Samlet trekker disse kliniske overveielser i retning av at det bør vises større tilbakeholdenhet og varsomhet ved rådgivning og eventuell østrogenbehandling av jenter med Marfan syndrom enn på indikasjonen konstitusjonelt stor høyde.

Referanser

1. Knudtzon J, Aarskog D. Marfan syndrom. *Pediatrisk Endokrinologi* 1988; 1: 27 - 30.
2. Judge PJ, Dietz Hc. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965 - 76.
3. Byers PH. Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry. *J Clin Invest* 2004; 114: 161 - 3.
4. De Pape A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Peyritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417 - 26.
5. Mizuguch T, Collod - Beroud G, Akiyama T. Heterozygous TGF β R2 mutations in Marfan's syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 855 - 60.
6. Beighton P, de Pape A, Danks D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581 - 94.
7. Sisk HE, Zahka KG, Peyritz RE. Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed less than 4 years old. *Am J Cardiol* 1983; 52: 353 - 8.
8. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: 24 years experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 438 - 43.
9. Peyritz RE. The Marfan syndrome. *Ann Rev Med* 2000; 51: 481 - 510.
10. Ho NCY, Tran J, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1978 - 81.
11. Glesby MJ, Peyritz RE. Association of mitral valve prolaps and systemic abnormalities of connective tissue : a phenotypic continuum. *JAMA* 1989; 262: 523 - 8.
12. Normann EK, Trygstad O, Larsen S, Dahl Jørgensen K. Height reduction in 539 tall girls treated with 3 different dosages of ethinylestradiol. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1275 - 8.
13. Rozendaal MF, le Cessie S, Wit JM, Hennekam RCM and the Dutch Marfan Working Group. Growth reduction therapy in children with Marfan syndrome. *J Pediatr* 2005; 147: 674 - 9.
14. Knudtzon J, Aarskog D. Estrogen treatment of excessively tall girls with Marfan syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 537 - 41.
15. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Peyritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 109: 100 - 15.