

Marfans syndrom – diagnos för många specialiteter

Den vanligaste ärftliga bindvävssjukdomen, Marfans syndrom, har yttringar som långvuxenhet och andra skelettavvikelser, linsluxation, hjärtklaffinsufficiens, aortadilatation och aortaruptur. Många komplikationer kan undvikas genom tidig kirurgi. Syndromet måste därför inkluderas i differentialdiagnostiska överväganden inom många specialiteter. Marfans syndrom medför också risker vid graviditet och bör beaktas i familjeplanering. Bindvävsskadan har lokaliserats till glykoproteinet fibrillin.

I februari 1896 presenterade den franske läkaren Antonin Bernard-Jean Marfan ett egendomligt fall – en 5-årig flicka med mycket långsmala extremiteter och ryggradsdeformitet. Därmed hade ett typfall av en ärftlig bindvävssjukdom beskrivits för första gången, och sedermera samlades liknande fall under beteckningen Marfans syndrom [1].

Under de följande decennierna klarades de vanligaste skelettavvikelseerna; långvuxenhet, toraxdeformiteter och skolios. Ärftlighetsgången visades vara autosomal dominant. Ögonmanifestationer som grav närsynthet, näthinneavlossning och linsluxation beskrevs. På 1940-talet började de allvarligaste komplikationerna rapporteras, i form av uttjning och bristning av aorta. Under 1960-talet började reparativ aortakirurgi

gi tillämpas akut, med allt bättre resultat. Likaså användes operativa åtgärder vid allvarliga ortopediska problem som grav skolios och spondylolistes. Under 1970-talet visades elektiv aortakirurgi ge avsevärt bättre resultat än den akuta. På 1980-talet började ögonkirurgin alltmer aktivt ta sig an de oftalmologiska problemen. Utvecklingen har rapporterats i Läkartidningen 1994 [2].

Marfans syndrom är pleiomorft, med vitt skilda kliniska manifestationer, av olika svårighetsgrad. Gemensamt för dessa är ökad eftergivlighet i bindväven.

Molekylärbiologiska framsteg

Under 1990-talet har bindvävsskadan lokaliserats till glykoproteinet fibrillin. Dess motsvarande gen (FBN-1), belägen i kromosom 15, är mycket stor och föga stabil [3-5]. Över 100 mutationer har identifierats. I fråga om mutationsfrekvens kontrasterar genen mot exempelvis den för ärftlig APC-resistens (ledande till trombosjukdom), som förmodas ha uppkommit en enda gång för cirka 30 000 år sedan. Hos Marfanpatienter är nymutationer vanliga, och genom åren har en glidning märkts i publicerade material, så att den skattade andelen nymutationer ökat från cirka 15 till över 25 procent.

Många frågor återstår att lösa innan vi får tillgång till billig och pålitlig laborativ genetisk diagnostik. Mutationsanalys för att identifiera den specifika mutationen är dyr. Den är inte helt säker, eftersom vissa mutationer i den stora fibrillingenen kan undgå upptäckt eller sakna relevans för fenotypen. Koppplingsanalys är avsevärt billigare, men måste baseras på en kliniskt säker diagnostik av sjuka och friska individer i åtminstone två och helst tre generationer i en familj [1].

Patogenesen förmodas vara dominant negativ, där den negativa effekten syns i bindvävens matrix. Normalt skall nybildade fibrillinproteiner aggregera till funktionella komplex. De proteiner som kodats av den muterade kromosomen försvårar aggregationen även för proteiner från den normala kromosomen. De teoretiska möjligheterna för kausal terapi med selek-

SERIE ReHABILITERING

tiva RNA-inhibitorer har börjat diskuteras [4].

Nya diagnostiska kriterier

Diagnosen kan vara svår. Långsmala individer kan felaktigt få diagnosen Marfans syndrom utan att bindvävsskada föreligger. Förutom att skapa oro kan sådan överdiagnostik ha betydande negativa följder, exempelvis när det gäller försäkringar, familjeplanering eller val av yrke och livsstil. I andra fall har diagnosen inte misstänkts. Sådan underdiagnostik kan resultera i att aortadilatation inte upptäcks innan fatal aortaruptur inträffar.

McKusick och Pyeritz lanserade 1979 ett underlag för den kliniska diagnostiken av Marfans syndrom, baserad på ett fåtal kriterier, och en mer komplex diagnostik föreslogs 1988 [1]. Den efterföljdes 1996 av ännu en samling diagnoskriterier [6], som presenteras i Tabell I. Den är komplicerad, men utgör samtidigt en genomgång av alla viktigare kliniska manifestationer, och kan därför ge ledning i det diagnostiska arbetet. I tabellen ses de sju områden som ger underlag för diagnosen. Ett nyttillkommet sådant underlag är lumbosakral duraektasi. Vidare har en välbehövlig precisering av tidigare kliniskt diagnosunderlag genomförts. Ändå saknas definitioner för åtskilliga kliniska fynd – till exempel långvuxenhet, trattbröst och plattfot. Direkt besvärande blir tredje delkriteriet för skelettet, med det vaga kravet på minskad kvot över-/underkroppen, utan att referensvärden finns.

Ett annat problem med kriterierna är att en individ utan säker diagnos mången gång inte kan avskrivas förrän samtliga undersökningar gjorts. De genetiska analyserna är dyra. Det gäller även MR (magnetrontgen) liksom dator-tomografi, för att påvisa lumbosakral duraektasi. Detta tecken saknar dessutom klinisk betydelse och utreds därför sällan, trots att det påvisades hos 63 procent av 57 diagnostiserade Marfan-

Författare

LARS MOGENSEN

docent, avliden den 26 september 1999

MARGARETA OLSSON

med dr, bitr överläkare; båda kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset

CARL OTTO SCHELL

med stud; samtliga Stockholm.

patienter, och inte förekom hos någon i en lika stor kontrollgrupp [7].

Åtskilliga närliggande, men ovanliga, tillstånd fyller inte Marfankriterierna, men uppvisar ändå ärftlighetsgång av samma slag, och är uppenbart uttryck för bindvävsskada [1, 5, 6]. Hit hör hereditär linsluxation, hereditär aortadissektion och hereditär kroppsmorfologi som vid Marfans syndrom – så kallad Marfanoid habitus. Viktig är differentialdiagnostiken mot några sällsynta tillstånd, bland andra homocysteinuri, och Ehlers-Danlos syndrom [1, 5, 6].

Hjärta och kärl

Syndromet ger ofta komplikationer som klaffinsufficiens och -prolaps, aortadilatation och -dissektion, och inte sällan fatal aortaruptur. Upprepade ekokardiografiska mätningar gör det möj-

ligt att tidigt upptäcka aortadilatation, och välja fall för aortaresektion och graftoperation. Studier av värdet hos olika kliniska variabler för att prediktera aortaruptur talar för att tre har kliniskt värde – hereditet för aortaruptur, progredierande aortarotdilatation och aortamått över 50–55 mm. Det är dock anmärkningsvärt att aortadimensioner i dessa sammanhang inte alltid relateras till faktorer som visats vara betydelsefulla – kroppsstorlek, ålder och kön [8, 9]. På 1990-talet har referensvärden med dessa hänsyn framtagits i en stor undersökning [9], och även föreslagits för särskilt långa barn [10] och vuxna [11].

Det är viktigt att misstänka aortadissektion vid momentant insättande svår bröstsmärta. I en studie av 83 patienter med aortadissektion fann man att rätt diagnos misstänktes hos 91 procent av

de patienter som tillfrågats om den initiala smärtans styrka, typ och lokalisering. Utelämnades någon av dessa tre komponenter i symtomanalysen misstänktes dissektion endast i hälften av fallen [12]. Resultaten av akut aortakirurgi vid dissektion/ruptur har förbättrats, men mortaliteten är fortfarande betydande [13].

Elektiv kirurgi används med allt vidare indikationer och med mycket låg mortalitet [13]. Dessa resultat gör det viktigt att alla med Marfans syndrom kontrolleras från hjärt-kärlsynpunkt (ekokardiografi, datortomografi, MR), liksom att föräldrar, syskon och barn också bedöms. Vid operationen ersätts vanligen den skadade delen av aorta med ett graft, där aortaklaffen ingår som en protes, så kallad kompositgräft. I vissa fall kan klaffbevarande aortakirurgi användas, och därmed undviks

Tabell I. De så kallade Gent-kriterierna för Marfans syndrom [6] är indelade i sju områden. För diagnos krävs att ett huvudkriterium är uppfyllt, inom två olika områden, och att ett tredje område är inblandat. Definition av inblandning anges för respektive område.

Område	Huvudkriterier	Sidokriterier
<i>Hjärt- och kärlsystemet</i> Inblandat om ett huvudkriterium eller ett sidokriterium uppfylls	<ul style="list-style-type: none"> • Utvidgning av aorta ascendens inkluderande sinus valsalva, med eller utan aortainsufficiens • Dissektion av aorta ascendens 	<ul style="list-style-type: none"> • Mitralklaffprolaps, med eller utan mitralinsufficiens • Utvidgning av lungartären före 40 års ålder, utan annat skäl • Förkalkning av mitralklaffringen före 40 års ålder • Aneurysm eller dissektion av aorta descendens före 50 års ålder
<i>Ögonen</i> Inblandade om huvudkriteriet eller två sidokriterier uppfylls	<ul style="list-style-type: none"> • Linsluxation – spalltampa 	<ul style="list-style-type: none"> • Flat hornhinna – keratometri • Ökad längd av ögat – ultraljud • Hypoplastisk iris eller ciliarmuskel som försämrar mios
<i>Skelettet</i> Inblandat om två delkriterier eller ett delkriterium och två sidokriterier uppfylls	<ul style="list-style-type: none"> • Huvudkriteriet är uppfyllt om minst fyra av dessa åtta delkriterier fylls: <ul style="list-style-type: none"> – Fågelbröst (pectus carinatum) – Trattbröst (pectus excavatum) som kräver operation – Minskad kvot över-/underkroppen eller kvoten spännvidd/kroppslängd >1,05 – Handledstecken och tumtecken* – Skolios >20 grader eller spondylolistes – Sträckförmåga i armbågen <170 grader – Förskjutning av ben i fotleden som ger plattfot – Protrusio acetabuli – röntgen 	<ul style="list-style-type: none"> • Trattbröst av måttlig grad • Hypermobilitet av leder • Hög gom med trångställda tänder • Typiska ansiktsdrag (bl a lång skalle, platta kindben, djupt liggande ögon, liten haka)
<i>Dura Mater</i> Inblandad om huvudkriteriet uppfylls	<ul style="list-style-type: none"> • Lumbosakral duraektasi – vid datortomografi eller MR 	
<i>Lungorna</i> Inblandade om ett av sidokriterierna uppfylls		<ul style="list-style-type: none"> • Spontanpneumotorax • Blåsbildning i övre delen av lungorna – röntgen
<i>Hud och hinnor</i> Inblandade om ett av sidokriterierna uppfylls		<ul style="list-style-type: none"> • Strimmor som inte beror på viktändringar, graviditet eller andra kända orsaker • Recidiverande bräck eller ärrbräck
<i>Genetik</i> Inblandat om ett huvudkriterium uppfylls	<ul style="list-style-type: none"> • Förstegradssläkting (föräldrar, barn, syskon) som har Marfans syndrom • Påvisad mutation i gen som kodar för fibrillin, FBN-1 – mutationsanalys • Samma haplotyp intill FBN-1 som släkting med Marfans syndrom – kopplingsanalys 	

* Handledstecken – vid grepp runt handled kan tummen täcka lillfingrets ytterfalang
Tumtecken – handen kan knytas runt tummen så att hela tumnageln sticker ut ulnar.

Handläggning vid Marfans syndrom

Här sammanfattas kontroller, undersökningar och åtgärder att överväga. De har modifierats, med utgångspunkt från referens [2]. Dessa rekommendationer är att betrakta som riktlinjer, med möjlighet till stora variationer beroende på de aktuella förutsättningarna.

Kontroller av specialister:

Allmänläkare	Kliniska kontroller och samordnande funktion, årligen och vid behov.
Oftalmolog	Vid sex månaders ålder, därefter årligen, vid behov.
Ortoped	Från födelsen till 20 års ålder, vid behov.
Genetiker	Rådgivning vid diagnos, så småningom med partner.
Kardiolog	Från födelsen varannat år till tolv års ålder, därefter årligen.

Undersökningar vid kontroller (Se även Tabell I för diagnostik):

Allmänläkare	Anamnes, även förstagradssläktingar. Status. Remiss för ekokardiografi – mitralklaffprolaps, aortadilatation? Samordning och vid behov remisser till berörda specialister.
Organspecialister	Bedömning och undersökningar på basen av organengagemang.

Åtgärder att överväga:

- Begränsning av ansträngande fysiska aktiviteter, särskilt isometriska och kampsporter.
- Endokarditprofylax.
- Betablockerare.
- Elektiv aortakirurgi vid aortarotdiameter över 60 mm, eller 50–55 mm om aortadissektion finns i familjen.
- Ögonkirurgi – hjälpmedel.
- Ortopedisk kirurgi – hjälpmedel.
- Tandvård.
- Släktutredning.

livslång antikoagulationsbehandling. Sir Magdi Yacoub har redovisat goda resultat med denna krävande teknik hos 81 patienter med Marfans syndrom, och enstaka fall har opererats i Sverige.

Betablockad har av hävd använts för att bromsa aortadilatationen vid syndromet, även om inga prospektiva kontrollerade studier har genomförts. Det finns dock flera välgjorda undersökningar som talar för att dilatationen kan bromsas väsentligt med användning av betablockerare [14].

Prolaps av klaffsegel eller klaffickor är vanligt. Samtliga klaffar kan drabbas, men i särklass vanligast är engagemang av mitralis. Klaffplastik används, även om resultaten på lång sikt kan visa sig mindre gynnsamma än för personer med frisk bindväv. I enstaka fall ses vidgning av lungartären eller andra systemartärer än aorta.

Graviditet

Graviditet innebär en ökad risk för aortaruptur hos mödrar med Marfans syndrom. Mekanismerna är sannolikt multipla, med såväl ökad cirkulatorisk

belastning som bindvävsuppluckring vid partus.

I en fallbeskrivning [15] görs en litteraturgenomgång, som redovisar stora glidningar i synen på graviditetsrisker. I ett normgivande arbete från början av 1980-talet summerades fallrapporter för 32 kvinnor, med aortadissektion hos 20, flertalet med fatal ruptur. I samma översiktsartikel anges aortadissektion hos 2 av 21 mödrar i den enda prospektiva undersökningen av gravida kvinnor med tidigare diagnostiserat Marfans syndrom, som fick fullfölja graviditeten. I en retrospektiv genomgång, där fallen hämtades från en definierad population, sågs aortadissektion i samband med graviditet hos 4 av 36 kvinnor, och ytterligare två fick betydande dilatation [16]. Risken för aortadissektion är ökad även vid måttlig dilatation, och ruptur har beskrivits vid aorta dimensioner kring 40 millimeter.

Konsekvenserna är betydande både vad beträffar familjeplanering, kontrollbehov och särskilda hänsyn vid förlossningen. Mödrar med Marfans syndrom bör följas med upprepade kon-

troller av blodtryck, och med ekokardiografi, under graviditeten och hela amningsperioden [15, 16]. Behandling med betablockerare kan fortsättas. I fall då aorta vidgas, och patienten vill fullfölja graviditeten, aktualiseras sjukhusvård och elektivt kejsarsnitt.

Muskler, skelett, leder

De ortopediska besvären är de vanligaste och i allmänhet mycket efterhängsna. Tre av fyra personer med Marfans syndrom har mer eller mindre grav problem med värk från lederna. Hypermobilitet och luxationer är andra vanliga ledkomplikationer [17]. När det gäller behandlingar finns konservativa och kirurgiska åtgärder.

Till de konservativa hör den arsenal vi känner igen från reumatologin, rehabiliteringsmedicinen och ortopedin – stödbandage, korsetter, specialskor, analgetika etc. Skorna kan vara ett stort problem, inte minst hos personer med extremt stora fötter. Många har dessutom mycket smal läst, och ibland behövs i tidig ålder stöd i båda fotvalven.

Till de kirurgiska åtgärderna hör skoliostkirurgin, liksom stabiliserande åtgärder vid spondylolistes eller vid sublaxationer. Likaså genomförs korrigerande kirurgi vid pectusdeformiteter, där vi i Sverige dock förefaller ha snävare indikationer än på andra håll.

Tandproblem är vanliga, och trångställda tänder till följd av hög, smal gom ses ofta. Nyligen har visats att 70 procent av 76 personer med syndromet hade behov av ortodontisk åtgärd [18]. Hos hälften förelåg käkledsbesvär. Ortodontister har goda möjligheter att bidra i det diagnostiska arbetet, då de hade sett vart tredje fall innan diagnosen var ställd.

Ögon

Synsvårigheter är ibland det dominerande problemet för personer med Marfans syndrom. Högradig närsynthet är vanlig och beror på ökad axial längd hos globen [6]. Därigenom ökar även risken för näthinneavlossning, där dock operationsresultaten är goda [19]. Linsluxation kan uppträda redan i barnaåren och kräver kirurgisk åtgärd. Utmärkta resultat har uppnåtts med vitreolensektomi [20]. Personer med Marfans syndrom skall undersökas och följas av ögonspecialist, då syndromet har många oftalmologiska yttringar. Barn till förälder med syndromet bör bedömas tidigt och vid behov följas, eftersom obehandlade komplikationer kan ge bestående synskador.

Patientföreningar

Inom många vårdområden har patienter bildat intresseföreningar. Vad gäller Marfans syndrom finns speciella

ANNONS

skäl. Antalet drabbade individer är litet, och de möter därför ofta oerfaren vårdpersonal. Syndromet ger praktiska problem, exempelvis vad gäller att få tag i passande kläder. Det ibland särpräglade utseendet kan innebära risk för isolering.

Vid de senaste internationella kongresserna om syndromet har Marfanföreningar varit representerade. Där har funnits rika tillfällen till möten mellan patienter, forskare, kliniker och anhöriga. Patienter har kunnat lyssna till de senaste rönen – forskare och kliniker har kunnat ta del av patienters och anhörigas direkta upplevelser. Kongresserna har givit goda exempel på att det går att hålla ett forskningssymposium på hög nivå med patient- och anhörigmedverkan. Modellen kan rimligen appliceras på många sjukdomsgrupper, och den borde i framtiden kunna bli en självklarhet i takt med att patienter kräver – och har rätt till – avgörande inflytande över sin egen sjukvård.

Patientföreningarnas värde kom bland annat fram i deras utställningar, ofta med välgjort informationsmaterial. En amerikansk sjuksköterska, som själv har syndromet, har producerat en videofilm, »Celebrating Hope», som ger en god bild av syndromet. Filmen bygger på intervjuer med patienter, med genforskare och kliniskt verksamma läkare. Videon kan lånas via Svenska Marfanföreningen.

Svenska Marfanföreningen

I Sverige bildades Svenska Marfanföreningen 1993, och den har ett snabbt ökande medlemstal – för närvarande cirka 200. Föreningen ger ut ett medlemsblad fyra gånger årligen, sammanställer informationsmaterial, ordnar patient- och anhörigträffar och föreläsningar. Med »stimulansbidrag till små handikappgrupper» från Socialstyrelsen har föreningen sökt ge bättre information till personer med syndromet. Det har skett genom att låta en expertgrupp sammanställa fyra informationskrifter, med både läkare och patienter som målgrupp. En fyllig allmän information som patienter kan ge till sjukvårdspersonal – och vice versa.

Särskilda informationskrifter för ungdomar, lärare och tandläkare bedömdes även angelägna. Föreningen har i januari 1997 gett ut: Allmän information; Information för ungdomar; Information för lärare; Information för tandläkare. Skrifterna kan rekvideras gratis från föreningen. Sänd dubbelfrankerat svarskuvert med önskemål till Svenska Marfanföreningen, Box 16242, 103 24 Stockholm.

Marfancentrum i Sverige?

Den snabba utvecklingen inom berörda medicinska specialiteter har fått

praktiska konsekvenser. Den kliniska betydelsen av genetisk diagnostik ökar. Fosterdiagnostik kan bli ett viktigt framtida användningsområde. Framstegen när det gäller non-invasiv bild-diagnostik – hjärta och kärl, ögon, skelett – är imponerande och kliniskt betydelsefulla. Korrektiva och preventiva kirurgiska åtgärder får allt vidare indikationer, blir allt säkrare och ger allt bättre resultat.

Utomlands kontrolleras ofta personer med Marfans syndrom av intresserade specialister vid olika kliniker, snarare än vid ett särskilt centrum. Goda erfarenheter har dock redovisats från ett särskilt Marfancentrum i St Louis, USA, med alla specialister samlade och samråd över specialitetsgränserna. Norge har centraliserat ett visst omhändertagande, främst när det gäller fysisk träning. Ett centrum i Sverige kan vara värt att överväga, främst då som en kunskapsbank med rådgivande funktion.

Referenser

1. Pyeritz RE. Marfan syndrome. In: Rimoin DL, Connor M, Pyeritz RE, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics. New York: Churchill Livingstone, 1996: 1047-63.
2. Mogensen L, Nordenskjöld M, Peltonen L. Marfans syndrom. Gammalt syndrom i nytt ljus. Läkartidningen 1994; 91: 1065-70.
3. Aoyama T, Francke U, Gasner C, Furthmayr H. Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders. Am J Med Genet 1995; 58: 169-76.
4. Kilpatrick MW, Phylactou A. Towards an RNA-based therapy for Marfan syndrome. Mol Med Today 1998; 4: 376-81.
5. Gray JR, Davies SJ. Marfan syndrome. J Med Genet 1996; 33: 403-8.
6. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62: 417-26.
7. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. Am J Hum Genet 1998; 43: 726-32.
8. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol 1989; 64: 507-12.
9. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic reference values for aortic root size: The Framingham heart study. J Am Soc Echocardiogr 1995; 8: 793-800.
10. Roozendaal L, Groenik M, Naeff MSJ, Hennekam RCM, Hart AAM, van der Wall EE et al. Marfan syndrome in children and adolescents; an adjusted nomogram for screening aortic root dilatation. Heart 1998; 79: 69-72.
11. Reed CM, Richey PA, Pulliam DA, Somes GW, Alpert BS. Aortic dimensions in tall men and women. Am J Cardiol 1993; 71: 608-10.
12. Rosman HS, Patel S, Borzak S, Paone G, Retter K. Quality of history taking in patients with aortic dissection. Chest 1998; 114: 793-5.
13. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC et al. Replace-

ment of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. N Engl J Med 1999; 340: 1307-13.

14. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1994; 330: 1335-41.
15. Simpson LL, Athanassios AM, D'Alton ME. Marfan syndrome in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 1997; 9: 337-41.
16. Lipscomb KJ, Smith JC, Clarke B, Donnai P, Harris R. Outcome of pregnancy in women with Marfan syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 201-6.
17. Grahame R, Pyeritz RE. The Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated. Br J Rheumatol 1995; 34: 126-31.
18. Westling L, Molin B, Bresin A. Craniofacial manifestations in the Marfan syndrome: Palatal dimensions and a comparative cephalometric analysis. J Craniofac Genet Dev Biol 1998; 18: 211-8.
19. Abboud BE. Retinal detachment surgery in Marfan's syndrome. Retina 1998; 18: 405-9.
20. Hubbard AD, Charteris DG, Cooling RJ. Vitreolensctomy in Marfan's syndrome. Eye 1998; 12: 412-6.