

HET MARFAN SYNDROOM

en gerelateerde bindweefselaandoeningen

Genetica en pathologie van het Marfan syndroom



Een uitgave van de
Contactgroep Marfan Nederland

Deze folder

In deze folder kunt u lezen over achtergronden van de erfelijkheidsaspecten die een rol spelen bij mensen met het Marfan syndroom. Wilt u meer informatie over Marfan en alles wat daarmee samenhangt? Dan heeft de Contactgroep Marfan Nederland (CMN) ook nog andere folders en informatie voor u. Kijk op onze website of bel of schrijf ons. De adresgegevens staan op de achterzijde van deze folder.

Het Marfan syndroom

Het Marfan syndroom is een erfelijke aandoening met als gevolg een verzwakking van het bindweefsel. Dit kan een uitwerking hebben op verschillende delen van het lichaam waaronder: hart en bloedvaten, ogen, skelet en longen. Verondersteld wordt dat er in ons land tussen 1.000 en 1.500 mensen Marfan hebben. Een huisarts en/of een medische specialist kan het vermoeden krijgen dat iemand Marfan heeft. De feitelijke vaststelling gebeurt altijd na een uitgebreid onderzoek.



Erfelijkheid in het algemeen

Wanneer een aandoening erfelijk is, dan ligt de oorzaak van hiervan in het genetisch (erfelijk) materiaal, het DNA. De DNA moleculen zijn lange draden die opgewikkeld in de cel liggen. Het totale DNA van een cel is opgegeeld in 46 stukjes, chromosomen geheten. De chromosomen komen voor in paren, van elk chromosoom zijn er dus 2 aanwezig: een afkomstig van de vader en een van de moeder. Binnen de chromosomen is de erfelijke informatie geordend in genen. Een gen is een stukje DNA dat de code bevat voor een enkel eiwit. In totaal bevat het menselijk DNA ongeveer 20.000 genen.

Er zijn dus ook vele verschillende soorten eiwitten, elk met een eigen functie. Sommigen vormen de bouwstenen van het lichaam en anderen zorgen voor de regulatie van de chemische processen in het lichaam.

Mutaties: veranderingen in het DNA

Dagelijks ontstaan er kleine veranderingen in het DNA, mutaties genoemd. Mutaties zijn normaal, ze vinden bij iedereen plaats, en meestal in delen van het DNA die geen functie hebben. De meeste mutaties worden vanzelf door de controle systemen van de cel gecorrigeerd. Echter, soms kan zo een mutatie ontstaan op een belangrijke plaats in het DNA en wordt hij niet gecorrigeerd. Zo een mutatie kan een verandering teweeg brengen die leidt tot een ziekte.

Het Marfan syndroom: een bindweefsel aandoening

Bindweefsel komt voor op vele plaatsen in het lichaam. Een van de belangrijkste functies is het zorgen voor de stevigheid van de weefsels. Bij mensen met een marfanoïde aandoening zorgt een mutatie in het DNA ervoor dat het bindweefsel niet goed functioneert.

Deze mutaties kunnen gelegen zijn op verschillende genen, en elke mutatie op zich kan een andere uitwerking hebben. De vele verschillende mutaties in alle betrokken genen leiden tot grote verschillen tussen verschillende patiënten in de mate waarin symptomen zich voordoen.

Om enigzins duidelijk te maken wat voor uitwerking muta-

ties in de verschillende genen hebben wordt hier uitleg gegeven van de processen die ten grondslag liggen aan de symptomen. Tevens worden de verschillende marfanoïde aandoeningen beschreven die hieruit ontstaan.

Verminderde elasticiteit en fibrillinopathiën

Een belangrijke eigenschap van het bindweefsel is de elasticiteit ervan. Dankzij deze elasticiteit kunnen gewrichten bewegen en blijven ze toch op hun plaats en kunnen de wanden van bloedvaten meegeven met de hoge bloeddruk wanneer het hart pompt.

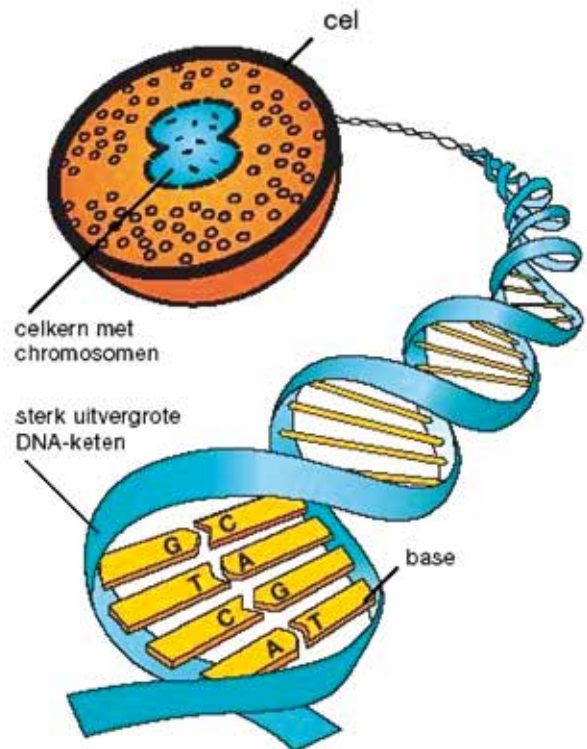
In het bindweefsel zorgen de elastine vezels voor de elasticiteit. De vezels bestaan uit een kern van elastine met daaromheen een mantel van zogenaamde microfibrillen. Deze microfibrillen bestaan uit met elkaar verbonden **fibrilline** eiwitten. De fibrilline eiwitten worden binnen in een cel aangemaakt en vervolgens uit de cel getransporteerd. In het hele proces van eiwit aanmaak tot de vorming van de elastine-vezels kunnen er als gevolg van een mutatie in het fibrilline gen verschillende dingen misgaan.

- Het eiwit wordt wel in zijn geheel aangemaakt maar de structuur is veranderd als gevolg van de mutatie.
- In de cel wordt de opbouw van het eiwit vroegtijdig afgebroken. Het resultaat is een verkorte versie van het eiwit (getrunceerd eiwit).
- Het transport van het eiwit uit de cel wordt verstoord, hierdoor is er te weinig fibrilline aanwezig buiten de cel.

Het eiwit wordt gevoeliger voor afbraak. Normaal worden eiwitten na verloop van tijd afgebroken, dat is een normaal proces dat overal plaats vindt in het lichaam, echter een verhoogde afbraak van fibrilline leidt tot een te lage concentratie van fibrilline buiten de cel.

Een eiwit met een veranderde structuur, of een getrunceerd eiwit kan niet goed zijn normale werk doen, de structuur van de microfibrillen veranderd. Een van de mogelijke gevolgen is dat het eiwit elastine niet goed in het bindweefsel worden vastgelegd waardoor het weefsel minder sterk en elastisch wordt. Ook een te lage concentratie van fibrilline leidt tot een verminderde elasticiteit en stevigheid van het bindweefsel.

Afhankelijk van waar in het lichaam de mutante vorm van het fibrilline actief is kunnen er verschillende symptomen optreden. Echter, het welke symptomen er optreden hangt af van welk gen gemuteerd (er zijn wel 3 verschillende fibrilline genen bekend) is en waar binnen het gen de mutatie precies gelegen is. Elke mutatie kan weer een andere uitwerking hebben. Daarnaast zijn de effecten van fibrilline mutaties ook onderhevig aan het 'dominante negatieve fenotype' (meer hierover later in deze brochure). De symptomen als gevolg van een fibrillinopathie kunnen heel divers zijn: overbeweeglijke gewrichten, lange beenderen en overgroei van ribben, oogproblemen zoals lens luxaties en of een loslatend netvlies, verwijding en dissectie van de aorta (de grote lichaamsslagader), en een veranderd vet metabolisme. Naast hun rol als bouwstenen vervullen de fibrillines ook een taak in de regulatie van celvernieuwing, verstoring van deze regulatie kan ook leiden tot bepaalde symptomen, meer hierover in de paragraaf over TGF-beta.



Meer uitleg over de problemen die kunnen ontstaan in de verschillende organen is te vinden in de specifieke informatie brochures van de Contactgroep Marfan Nederland. Er zijn tot op heden 3 verschillende fibrilline genen bekend: fibrilline 1, 2 en 3.

Een mutatie in het FBN1 gen kan leiden tot verschillende aandoeningen. De gehele verzameling van aandoeningen veroorzaakt door mutaties in het FBN1 gen worden type-1 fibrillinopathiën genoemd. Naast het Marfan syndroom zijn er nog meerdere type-1 fibrillinopathiën, welke gepaard gaan met symptomen die ook vaak bij Marfan te zien zijn. Een aantal van deze type-1 fibrillinopathiën zijn: Sphrintzen Goldber Syndroom, Ectopia Lentis, MASS syndroom, Weill-Marchesani syndroom, aneurysma en dissectie van het opstijgende deel van de aorta (zonder overige 'Marfan kenmerken'), lens luxatie, het marfanoïde skelet syndroom, Beals syndroom - ook wel Congenitale Contractuele Arachnodactylie genoemd. Het Beals syndroom kan ook worden veroorzaakt door een mutatie in het fbn2 gen. Mutaties in fibrilline 3 kunnen leiden tot het Weill Marchesani Syndroom.

Transformerende Groei Factor bèta (TGFB)

In het lichaam vindt continu vernieuwing plaats van weefsel. Op elk gegeven moment worden er duizenden nieuwe cellen gevormd en de oude afgebroken. In de regulering van de betrokken processen speelt het TGFB een zeer belangrijke rol. TGFB is een soort hormoon dat door cellen wordt uitgescheiden. Het zorgt voor de activering van het zelfafbraak-systeem van de cel dat noodzakelijk is voor de celvernieuwing. Zo speelt het onder andere een rol bij de vorming van nieuw spierweefsel.

Bij mensen met het Marfan syndroom is er een verstoring in de TGFB activiteit. TGFB wordt net als de fibrilline eiwitten in de cel aangemaakt en vervolgens uitgescheiden. Buiten de cel wordt het TGFB vastgehouden door andere eiwitten waardoor het niet actief is. Als het lichaam vraagt om TGFB, wordt het vrijgelaten. Een van de eiwitten die bijdraagt aan het vasthouden van TGFB is fibrilline 1. Wanneer door een mutatie het fibrilline 1 niet goed werkt of te weinig aanwezig is, dan komt er teveel van het TGFB vrij in het lichaam. Hierdoor wordt er op sommige plaatsen het weefsel teveel afgebroken waardoor de structuur wordt verzwakt.

TGFB-receptor 1 / 2

Receptoren zijn eiwitten die signaal moleculen kunnen opvangen. De TGFB-receptoren zitten vast in de wand van de cel. Wanneer TGFB aan deze receptoren bindt geven deze een chemisch signaal af binnen in de cel. Afhankelijk van de hoeveelheid TGFB die beschikbaar is zijn de receptoren dus meer of minder actief. In de mens zijn er 2 verschillende TGFB receptoren gevonden, zij worden gecodeerd door de genen TGFBR1 en TGFBR2.

Enkele mensen met de diagnose Marfan syndroom bleken geen mutatie te hebben in het FBN1 gen (zie voorgaande tekst). Zij bleken echter een mutatie te hebben in het gen coderend voor TGFBR2. Bij deze marfanpatiënten bleek de receptor niet meer te werken waardoor het hele achtergelegen signaleringssysteem werd verstoord. Opvallend is dat er tot op heden bij de Marfaners met een TGFBR2 mutaties er geen lensluxaties of symptomen van de longen zijn gevonden.

Ook in het TGFBR1 gen zijn bij verschillende mensen mutaties gevonden die leiden tot een aandoening lijkend op het Marfan syndroom: het Loeys-Dietz Aorta Aneurysma Syndroom.

Symptomen

Verschiede symptomen die kunnen optreden bij het Marfan syndroom worden veroorzaakt door de verstoring in de TGF- β regulatie.

Aantasting van weefselstructuur

Spieren kunnen minder goed werken doordat hun structuur minder goed is. Verminderde spierkracht kan dus optreden, en meer energie 'dan normaal' kan nodig zijn voor bewegingen.

Ook het mineraal-gehalte van de botten wordt door TGF- β beïnvloed. En het is inderdaad bekend dat bij Marfan patiënten soms minder mineralen in de botten worden gevonden waardoor deze verzwakt zijn.

TGFB-receptor en kanker

Bepaalde mutaties in het TGFBR2 gen kunnen leiden tot bepaalde vormen van kanker. Echter, in die gevallen zijn de mutaties gelegen in een specifiek stuk van het gen dat voornamelijk niet in verband is gebracht met het syndroom van

Marfan of verwante aandoeningen. Marfan patiënten met een TGFBR2 mutatie hebben dus niet een extra vergrote kans op kanker. Er voor zover bekend geen groter risico op kanker bij mensen met Marfan of verwante aandoening.

ADAMS10

Een ander gen dat bij een gemuteerde vorm ook kan leiden tot een marfanoïde aandoening is het ADAMS10 gen. ADAMS10 is een metalloprotease eiwit. Van dit gen is het bekend dat bepaalde mutaties daarbinnen kunnen resulteren in het Weil Marchesani Syndroom.

Genetische variatie

Het dominant negatieve fenotype

Verschillende mensen met het Marfan syndroom vertonen ook vaak verschillende symptomen. Dit kan zijn, andere delen van het lichaam waar het syndroom zich manifesteerd en / of de mate van ernstigheid waarin het aanwezig is. Ook binnen een familie kunnen er verschillen gevonden worden. In families met een FBN1 mutatie en in families met een TGFBR2 mutatie zijn er variaties gevonden in de mate waarin symptomen aanwezig zijn. Een vermoedelijke oorzaak hiervan is het zogenaamde dominant negatieve fenotype. Van elk gen zijn 2 kopiën (allelen) aanwezig, 1 die is overgevoerd van de vader en 1 van de moeder. De DNA code van beide allelen kan actief zijn waardoor er ook 2 versies van het eiwit in het lichaam aangemaakt worden. In het geval van FBN1 wordt in het bindweefsel worden zowel de goede als het foute eiwit ingebouwd. Wanneer de balans doorslaat naar de kant van het foute allel worden de symptomen ernstiger. Maar het tegenovergestelde is ook mogelijk. Iemand kan drager zijn van een mutatie zonder er zelf problemen van te ondervinden. Een diagnose kan dus nooit alleen maar gesteld worden op basis van een DNA test, een onderzoek van de klinische symptomen blijft nodig!

Bindweefsel aandoeningen met marfanoïde kenmerken

Weil-Marchesani Syndroom

Het Weill-Marchesani syndroom is een zeldzame bindweefsel aandoening die gekenmerkt wordt door een korte



lichaamslengte, brachydactyly (korte vingers en tenen), stijve gewrichten, ooglens-afwijkingen en soms ook hart-afwijkingen. In tegenstelling tot MFS is er zowel een autosomaal dominante als een autosomaal recessieve vorm gevonden. Naast mutaties in FBN1 is het ook geassocieerd met mutaties in het voor ADAMS10 (metalloprotease).

Marfanoïde skelet syndroom

Bindweefsel aandoening waarbij wel de skeletkenmerken van het Marfan syndroom worden waargenomen zoals kippenborst, scoliose, lange 'spinnen' vingers en platvoeten, maar geen afwijkingen aan het hart en of bloedvaten of de ogen.

Sphrintzen-Goldberg Syndroom (ook wel Motefiore syndroom)

Symptomen: Voortijdig sluiten van de schedelnaden geassocieerd met een marfanoid uiterlijk (lange lichaamslengte met lange en slanke ledematen, weinig onderhuids vet, spinnenvingers, overbeweeglijke gewrichten, smal gezicht, smalle kin, lagere spier spanning), buik hernia, ontwikkelingsachtersatand.

Loeys-Dietz Aorta Aneurysma Syndroom

Symptomen: combinatie van hypertelorisme (abnormaal grote afstand tussen de ogen), open gehemelte, tortuositeit van slagaders (bevatten van extra bochten en draaien). Andere afwijkingen die ook bij dit syndroom gevonden worden zijn: misvorming van het achterhoofd waar de hersenen en ruggemerg met elkaar zijn verbonden, klompvoeten, patent ductus arteriosus (opening tussen de longslagader en aorta die normaal direct na geboorte sluit, blijft open), aneurysma's en dissecties kunnen voorkomen in alle grote slagaders. Over het algemeen zijn de problemen met de bloedvaten bij het LDAS veel ernstiger dan bij Marfan.

Ehlers-Danlos Syndroom

Van het Ehlers-Danlos syndroom bestaan verschillende subvormen. De belangrijkste kenmerken van EDS (zowel type I als II) zijn: overbeweeglijke gewrichten en kwetsbare huid die heelt met kenmerkende littekens. Vaak worden mensen met deze aandoening vroegtijdig geboren door een te vroege scheuring van de foetale vliezen. Inwendige complicaties kunnen zijn: scheuring van grote bloedvaten, hiatus hernia (een deel van de maag is gelegen in de borstkasholte), spontane uitstulping en scheuring van de darmen. Ook loslating van het netvlies is bij EDS waargenomen.

Beals Syndroom / Congenitale Contractuele Arachnodactyly (CCA)

Marfanoïde uiterlijk, 'verschroepelde' oren, vastzittende gewrichten (knieën, ellebogen, enkels), ernstige verkromming van de ruggewervel en onderontwikkelde spieren. De progressieve verkromming van de ruggewervel kan op den duur longproblemen veroorzaken. Mutaties zijn grotendeels geclusterd in het centrum van het gen. Binnen familie variaties mogelijk (drempel effect), minder ernstig, meer zeldzaam dus wordt niet gauw onderzocht en daardoor minder bestudeerd.

Neonatale Marfan

MFS waarbij de mutatie gelegen is in de zogenaamde 'neonatale regio' van het gen tussen exonen 23-34. Hier binnen worden de meeste mutaties gevonden die een 'zware' vorm van Marfan geven.

Literatuur

1. Byers, P.H., *Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry.* J Clin Invest, 2004. 114(2): p. 161-3.
2. Dietz, H.C. and R.E. Pyeritz, *Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders.* hum mol gen., 1995. 4(suppl_1): p. 1799-1809.
3. Kaartinen, V. and D. Warburton, *Fibrillin controls TGF-beta activation.* Nat Genet, 2003. 33(3): p. 331-2.
4. Neptune, E.R., et al., *Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome.* Nat Genet, 2003. 33(3): p. 407-11.
5. Ng, C.M., et al., *TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome.* J Clin Invest, 2004. 114(11): p. 1586-92.
6. Mizuguchi, T., et al., *Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome.* Nat Genet, 2004. 36(8): p. 855-60.
7. Habashi, J.P., et al., *Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome.* Science, 2006. 312(5770): p. 117-21.
8. Brooke, B.S., et al., *Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome.* N Engl J Med, 2008. 358(26): p. 2787-95.
9. Faivre, L., 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(3): p. 454-66.
10. Watanabe, Y., et al., *Paternal somatic mosaicism of a TGFBR2 mutation transmitting to an affected son with Loeys-Dietz syndrome.* Am J Med Genet A, 2008. 146A(23): p. 3070-4.



Deze folder is een uitgave van de Contactgroep Marfan Nederland,
de patiëntenorganisatie voor mensen met het
Marfan syndroom en gerelateerde aandoeningen.

Kijk voor meer informatie op onze website. Hier leest u
direct veel informatie en u kunt folders downloaden
of online aanvragen in gedrukte vorm.

Voor al uw vragen, bel of schrijf ons gerust via onderstaand adres:

Contactgroep Marfan Nederland
Stationsstraat 79 G, 3811 MH Amersfoort

INFOLIJN: 033 422 6546

E-mail: contact@marfansyndroom.nl

Website: www.marfansyndroom.nl

© 2011 Contactgroep Marfan Nederland
Alle rechten voorbehouden

De contactgroep Marfan Nederland is aangesloten bij Stichting
Hoofd Hart en Vaten en is lid van het European Support Network
en de International Federation of Marfan Support Organisations.