

Informatie voor de huisarts over

het Marfansyndroom

Herziene herdruk februari 2012



VSOP



De Hart & Vaatgroep
VAN EN VOOR MENSEN MET EEN HART- OF VAATZIEKTE



nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zonodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisarts (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zonodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

Marfansyndroom

Het marfansyndroom is een erfelijke bindweefselaandoening, die wordt veroorzaakt door een mutatie van het FBN1-gen. Dit gen is verantwoordelijk voor de aanmaak van het eiwit fibrilline. Fibrilline draagt bij aan de kwaliteit en de opbouw van het bindweefsel van het menselijk lichaam. Het bindweefsel is bij het marfansyndroom minder flexibel en vertoont gemakkelijk scheuren. Kenmerkend zijn de afwijkingen in het skelet, de ogen, het hart en de bloedvaten. De prognose wordt voornamelijk bepaald door de afwijkingen aan hart en bloedvaten. Vroegtijdige herkenning en behandeling hebben een positieve invloed op de levensverwachting van de patiënt.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** De prevalentie in Nederland is naar schatting 1/5.000 tot 1/10.000 inwoners. De huisarts met een normpraktijk van 2.500 patiënten die dertig jaar werkt, heeft op zijn hoogst één patiënt met het marfansyndroom in zijn praktijk. Door het erfelijke aspect zullen er soms meerdere patiënten per praktijk zijn.
- **Incidentie** De incidentie is onbekend.
- **Leeftijd** De leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld is zeer wisselend. Bij een eerste diagnose binnen een familie varieert dit van 5-10 jaar tot de volwassen leeftijd. Bij bekendheid van de familiemutatie zal de diagnose juist heel jong (< 5 jaar) worden gesteld.
- **Geslachtsverdeling** Het marfansyndroom komt even vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

Erfelijkheid en etiologie

- Bij het marfansyndroom is er sprake van een erfelijke mutatie van het FBN1-gen, dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van het eiwit fibrilline. Naast een structurele functie is fibrilline ook betrokken bij de regulatie van TGF- β (Transformerende Groei Factor Bèta). Verstoring van de fibrillinefunctie kan leiden tot een verhoogde TGF- β -activiteit waardoor de weefselstructuur verzwakt wordt (door versnelde celafbraak). Ook de overmatige lengtegroei wordt aan ontregeling van TGF- β toegeschreven.
- Het marfansyndroom is een autosomale, dominant-erfelijke aandoening. De kans voor elk kind van een persoon met het marfansyndroom om de aandoening van deze ouder te erven is 50%. Bij ongeveer 25-30% van de patiënten is er sprake van een spontane mutatie.
- De symptomen en de ernst van de verschijnselen kunnen interindividueel sterk verschillen. De klinische variabiliteit is mede afhankelijk van de soort mutatie en plaats van de mutatie binnen het gen. Ook binnen een familie met dezelfde mutatie kunnen zeer verschillende fenotypen voorkomen.

Varianten

- **Neonataal marfansyndroom** Bij dit syndroom is de mutatie vrijwel altijd gelegen in de zogenaamde neonatale regio van het FBN1-gen. Het betreft in bijna alle gevallen een spontane mutatie. Al tijdens de zwangerschap ontstaan er bij de foetus afwijkingen passend bij het marfansyndroom. Kenmerkend zijn de hartklepafwijkingen en het longemfyseem.
- Een kleine groep patiënten (die voldoen aan de klinische criteria van het marfansyndroom) heeft geen mutatie in het FBN1-gen, maar in het TGFBR1- of TGFBR2-gen. Het staat ter discussie of deze patiënten inderdaad het marfansyndroom hebben of dat het hier een andere bindweefselziekte met marfanoïde kenmerken betreft.

Bindweefselaandoeningen met marfanoïde kenmerken

- Er is een aantal zeer zeldzaam voorkomende aandoeningen met kenmerken die lijken op het marfansyndroom. Dit zijn o.a.: het Weill-Marchesani syndroom, het marfanoïde skelet syndroom, het Sphrintzen-Goldberg syndroom (ook wel Montefiore Syndroom), Loeys-Dietz (Aorta Aneurysma) Syndroom, het Ehlers-Danlos Syndroom en het Beals Syndroom (Congenitale Contractuele Arachnodactylie). Voor informatie over deze syndromen: zie Consultatie en verwijzing: achtergrondinformatie.

Beloop

- Er bestaat een grote klinische variabiliteit: de (ernst van de) symptomen en het beloop kunnen tussen patiënten erg verschillen.
- De afwijkingen ontstaan meestal al intra-uterien: de klinische verschijnselen kunnen daarom vanaf de geboorte aanwezig zijn. Vaak komen ze echter pas later in de eerste twee decaden duidelijker tot uiting. Het neonataal marfansyndroom heeft echter een ernstiger verloop: het is in bijna alle gevallen dodelijk voor het 2^{de} levensjaar.
- Kenmerkend is dat bij veel patiënten vanaf de kinderleeftijd een snelle toename van de lengte te zien is, waarbij er vooral sprake is van opvallend lange armen en benen.

- Tevens kunnen vanaf de kinderleeftijd afwijkingen aan hart en bloedvaten voorkomen. Deze kunnen bij het ouder worden ernstiger vormen aannemen. Zonder behandeling van de cardiovasculaire afwijkingen bestaat er een grote kans op vroegtijdig overlijden. De doodsoorzaak is dan vrijwel altijd een aortadissectie of -ruptuur. Dankzij de huidige preventie- en behandelmogelijkheden is de levensverwachting aanzienlijk gestegen.
- Daarnaast kan er vanaf de kinderleeftijd sprake zijn van toenemende myopie. Complicaties zoals scheuren in het netvlies en netvliesloslatingen kunnen blindheid veroorzaken.

Diagnose

- De diagnose wordt meestal gesteld in één van de universitaire medische centra met een team van artsen, gespecialiseerd in het marfansyndroom (zie Consultatie en verwijzing).
- De diagnose berust met name op het klinische beeld en de familiegegevens, daarbij meestal ondersteund door DNA onderzoek en afbeeldend onderzoek (o.a. X-thorax en/of MRI-/CT-onderzoek). De diagnostische criteria zijn als de z.g. Gent criteria vastgelegd (De Paepe e.a.). Een aantal van deze criteria kan alleen d.m.v. afbeeldend onderzoek met zekerheid worden vastgesteld, o.a.: dilatatie van de aorta, longafwijkingen (bullae, pneumothorax) of dilatatie van de dura mater.

SYMPTOMEN

Afwijkingen aan het skelet

- **Gestalte** De meeste patiënten zijn erg *lang* en *slank*. Dit komt door een combinatie van weinig onderhuids vetweefsel en een overmatige lengtegroei van de pijpbeenderen. Het is bij veel patiënten één van de eerste verschijnselen en ook het meest herkenbaar.
- **Gelaat** Patiënten hebben vaak een *lang en smal gezicht* met diep liggende ogen. Ze hebben een *hoog en smal gehemelte en een smalle kaak*, waardoor de tanden dicht op elkaar staan. Deze afwijkingen zijn vanaf de kinderleeftijd herkenbaar en worden gedurende het ouder worden steeds duidelijker.
- **Extremititeiten**
 - De *armspanwijdte* is vaak aanzienlijk groter dan de lichaamslengte.
 - *Arachnodactylie* is ook een typisch kenmerk. De vingers zijn bijzonder lang en smal (spinnenvingers).
 - De vinger- en polsgewrichten kunnen hypermobiel zijn. Deze *hypermobiliteit* kan aanleiding geven tot (*sub*)*luxaties*. De ellebogen zijn vaak juist beperkt beweeglijk.
 - *Protrusio acetabulae* treedt bij sommige patiënten op. De acetabulumwand is hierbij sterk verdund. De heupkop staat dan diep in de kom en kan soms door de heupkom heen breken. Beperkingen en pijnklachten van het heupgewricht kunnen optreden.
 - *Pedes plano-valgi* (platvoeten) worden veelvuldig gezien.
- **Wervelkolom** Vaak is er een *scoliose* en/of een *kyfose*.
- **Borstkas** Kenmerkend zijn *borstkasvervormingen*, zoals een *pectus excavatum* (trechterborst) of een *pectus carinatum* (kippenborst). Een trechterborst kan een verminderde longfunctie tot gevolg hebben. Een kippenborst geeft meestal weinig lichamelijke problemen.

Afwijkingen aan hart en bloedvaten

- Vanaf de kinderleeftijd komen afwijkingen aan hart en bloedvaten voor. Deze kunnen in de loop van de jaren steeds ernstiger worden en zijn primair bepalend voor de levensverwachting.
- **Hartkleppen** *Hartklepafwijkingen* betreffen voornamelijk *prolaps en insufficiëntie van de mitralisklep*, maar ook afwijkingen aan de aortaklep of de tricuspidaalklep komen voor. Door de cardiovasculaire problematiek (kleplekkage) kunnen er *hoofdpijnklachten* bestaan. Indien de hartklep beschadigd is of vervangen is door een kunstklep, is er - zelfs bij milde bacteriële infecties - een *verhoogde kans op endocarditis*.
- **Aorta en arteriën** Er is al vanaf de kinderleeftijd sprake van een verminderde flexibiliteit van de aorta. Deze stijfheid van de aorta heeft een *hoge bloeddruk* tot gevolg. De hoge bloeddruk kan leiden tot verwijding van de aorta. Een progressief verlopende *dilatatie van de aortawortel* (het gedeelte van de aorta net boven de klep) en *dissectie en/of aneurysma van de aortae ascendens* komen veelvuldig voor. Bij onbehandelde patiënten kan dat al op jonge leeftijd leiden tot *plotseling overlijden*. Dissectie of ruptuur van de aorta ascendens is de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met het marfansyndroom (60%). Verder wordt soms een *aneurysma van de arteriae pulmonales en/of de aorta descendens* gezien.
- **Hartritmestoornissen** *ECC afwijkingen* (o.a. ventriculaire ritmestoornissen, een verlengde AV-geleidingstijd of ST-segmentafwijkingen) worden vaak gezien.

Afwijkingen aan de ogen

- **Visus** *Myopie* komt vanaf de kinderleeftijd veelvuldig voor als gevolg van de grotere aslengte van het oog; de cornea is vaak vlakker.
- **Iris** Vaak is er ook sprake van *irisdiaphanie*. Het weefsel rond de pupil is lichtdoorschijnend. Dit is niet zonder meer bij de patiënt te zien en het heeft geen klinische consequenties.

- **Ooglens** *Lens(sub)luxatie* treedt bij meer dan de helft van de patiënten op. De lens luxeert meestal naar boven. Milde vormen geven geen klachten, terwijl bij ernstiger vormen (verdere) vermindering van de visus optreedt. Als bij een geluxeerde lens de visus plotseling sterk verslechtert en de patiënt hevige pijnklachten heeft in het oog, dan is de lens waarschijnlijk via de pupilopening in de voorste oogkamer terecht gekomen. Deze complicatie komt weinig voor.
- **Oogdruk** *Glaucoom* kan als complicatie van de lensluxatie optreden.
- **Retina** *Scheuren in de retina en ablatio retinae* kunnen optreden. Myopie is een risicofactor. Ablatio retinae is de grootste veroorzaker van ernstige slechtziendheid bij het marfansyndroom. Zelfs complete blindheid aan een oog kan optreden.

Afwijkingen aan de longen

- **Pleura** Ten gevolge van de bindweefselafwijkingen treden bullae aan het longoppervlak op. Deze blaasjes kunnen als ze kapot gaan, een *pneumothorax* veroorzaken. De pneumothorax kan onopgemerkt verlopen, maar meestal is er sprake van een plotseling optredende, hevige pijn in de thorax met benauwdheid.
- **Longcapaciteit** De *verminderde longcapaciteit* wordt vooral veroorzaakt door de vervormingen van de borstkas en de wervelkolom.
- **Alveoli** Verlies van alveoli (*longemfyseem*) treedt regelmatig op als gevolg van het verlies aan elasticiteit van het steunapparaat. De klachten (vooral dyspnoe) zijn meestal mild.
- Ook *pneumonieën* komen meer dan gemiddeld voor. De oorzaak hiervan is de verminderde ventilatie van de longen als gevolg van de eerder genoemde afwijkingen aan het skelet.

Andere vaak voorkomende afwijkingen

- **Gebit** Door de smalle kaak kunnen er problemen met de *stand van de gebitselementen* bestaan: de tanden staan vaak dicht op elkaar.
- **Dura mater** Bij meer dan de helft van de patiënten komt *dilatatie/uitstulping van de dura mater* voor (*durale ectasie*). Hierdoor kan in het lumbale gebied een grotere belasting op de wervelkolom ontstaan. Meestal geeft dit geen klachten. Soms heeft de patiënt *lage rugpijnklachten*. *Hoofdpijnklachten* kunnen ontstaan door spontane intracraniale hypotensie. Dit is het gevolg van liquorlekkage die (waarschijnlijk door verhoogde permeabiliteit van de dura mater) kan optreden bij durale ectasie.
- **Buikwand** Herhaalde *liesbreuken* of *navelbreuken* kunnen ontstaan. Ook is er soms sprake van *littekenbreuken*.
- **Huid** *Striae* worden vaak gezien op ongebruikelijke plaatsen zoals laag op de rug en/of op de schouders.
- **Vermoeidheidsklachten** *Chronische vermoeidheidsklachten*, ook zonder bekende medische oorzaak, komen voor. De vermoeidheidsklachten kunnen samenhangen met de cardiovasculaire problematiek, verminderde longcapaciteit en/of soms met het gebruik van medicatie (β -blokkers).
- **Hoofdpijn** *Hoofdpijnklachten* en *migraine* komen vaak voor. Intracraniale hypotensie bij durale ectasie kan een oorzaak zijn. Daarnaast zijn er enkele patiënten met hoofdpijn door juist verhoogde intracraniale druk beschreven. Ook cardiovasculaire problematiek (kleplekkage) en het gebruik van medicatie (β -blokkers) kunnen hoofdpijnklachten veroorzaken.

BELEID

Zorgcoördinatie

- **Multidisciplinair specialistisch team** De coördinatie van de zorg is in handen van een multidisciplinair specialistisch team. De samenstelling van het specialistische team kan wisselend zijn. De kern bestaat meestal uit: de (kinder-) cardioloog, de oogarts en de klinisch geneticus/genetisch consulent. Andere disciplines die vaak geconsulteerd worden zijn: de (kinder-)thoraxchirurg, de orthopedisch chirurg en de (kinder-)endocrinoloog.
- **Zorgcoördinatie** De patiënt, de huisarts en het multidisciplinaire team kunnen afspraken maken over de zorgcoördinatie (bijvoorbeeld over de rol van de huisarts in acute situaties en bij psychosociale begeleiding).

Cardiovasculaire problematiek

- **Specialistische begeleiding** De hoofdbehandelaar is de (kinder-)cardioloog, eventueel in samenwerking met de (kinder-)thoraxchirurg. Het voorkómen van een dissectie is van groot belang. Het risico op dissectie neemt toe met de diameter van de

aortawortel. Tenminste één keer per jaar wordt daarom de aortaworteldiameter opgemeten bij echocardiografisch onderzoek. Daarnaast wordt er jaarlijks een MRI-/MRA- of CT-onderzoek gedaan omdat 20% van de dissecties optreedt in de abdominale aorta. Ook wordt er jaarlijks een ECG gemaakt om eventuele ritmestoornissen op te sporen. Bij heel stabiele situaties wordt de controlefrequentie van de cardiologische consulten eventueel teruggebracht tot 1 keer per 1,5-2 jaar.

- **Aortadilatatie** Bij een beginnende dilatatie van de aorta wordt al op jonge leeftijd gestart met een levenslange behandeling met β -blokkers. Zodoende wordt de progressie van de dilatatie vertraagd. Bij een meer uitgebreide dilatatie van de aortawortel wordt op basis van meerdere criteria (o.a. de diameter) een preventieve/ electieve operatie verricht. Bij deze buisprothese-operatie (een z.g. Bentall-procedure) worden de aortaklep en de aorta ascendens vervangen door een graft met kunstklep. Na de operatie is levenslange behandeling met β -blokkers, antistolling en endocarditisprofylaxe geïndiceerd.

- **Losartan** In onderzoek bij muizen met het marfansyndroom wordt een gunstig effect van losartan (Cozaar[®]) op het verloop van de aortadilatatie beschreven. Bij muizen met het marfansyndroom wordt een overmatige activiteit van de groeifactor TGF- β (Transformerende Groei Factor Bèta) gezien. Normaliter wordt TGF- β gereguleerd door fibriline-1. Losartan blijkt bij muizen met het marfansyndroom de overmatige activiteit van TGF- β te remmen. Bij deze behandelde muizen bleek de aorta niet te groeien. De uitkomst was voor deze groep vergelijkbaar met de uitkomst voor de groep muizen zonder het marfansyndroom. Naar het effect van losartan bij patiënten met het marfansyndroom wordt verder onderzoek gedaan (voor informatie over de COMPARE-studie: zie Consultatie en verwijzing).
- **Hartklepafwijkingen** Bij hartklepafwijkingen (o.a. mitralisklepprolaps) kan reconstructie of vervanging door een kunstklep soms noodzakelijk zijn. Bij kunstkleppen kan klephemolyse ontstaan, waarvoor de patiënt levenslang antistolling moet gebruiken en ook endocarditisprofylaxe is geïndiceerd.
- **Endocarditisprofylaxe** Naast antibioticaprofylaxe voorafgaand aan een (tandheelkundige) ingreep is het van groot belang dat cariës en paradontitis worden voorkomen. De tandarts en/of de mondhygiënist spelen hierbij een rol. Infectieuze haarden in het gebit moeten zo snel mogelijk worden verwijderd. Een kunstgebit moet goed passen omdat drukulcera een infectiebron kunnen zijn.

Oogheelkundige problematiek

- **Specialistische begeleiding** Veelal zal de oogarts jaarlijks een oogheelkundig onderzoek doen. Bij toenemende myopie zal dit vaker gebeuren.
- **Myopie** Myopie kan worden gecorrigeerd met behulp van een bril of contactlenzen.
- **Glaucoom** Glaucoom (als complicatie van een lensluxatie) kan medicamenteus (β -blokkers) worden behandeld. In voorkomende gevallen kan worden besloten tot het implanteren van een kunstlens.
- **Lensluxatie** Als de geluxeerde lens door de pupilopening in de voorste oogkamer terecht komt, zal de patiënt met spoed geopereerd moeten worden.
- **Retinascheur of ablatio retinae** Lasertherapie of een oogoperatie op korte termijn is noodzakelijk.

Longproblematiek

- **Specialistisch begeleiding** Het onderzoek van de (kinder-) longarts richt zich op een mogelijk verminderde functie van de longen en op luchtweginfecties.
- **Verminderde longcapaciteit/luchtweginfecties** Zonodig wordt de patiënt behandeld met bronchusverwijders, corticosteroiden en/of antibiotica.
- **Pneumothorax** De behandeling kan bestaan uit het voorschrijven van strikte rust, pleuradrainage of het (operatief) verkleven van de pleurabladen (pleurodese).

Orthopedische problematiek

- **Specialistische begeleiding** De behandelaar is de orthopedisch chirurg. In voorkomende gevallen kan een orthopedisch instrumentmaker hulpmiddelen maken. Een fysiotherapeut kan spierversterkende oefeningen geven.
- **Borstkasvergroeiing** Een borstkasvergroeiing kan alleen operatief gecorrigeerd worden. Deze ingreep wordt meestal bij klachten of om cosmetische redenen door de (kinder-)thoraxchirurg verricht.
- **Scoliose** Bij scoliose zal de orthopedisch chirurg bij de jonge patiënt met het marfansyndroom trachten de kromming te corrigeren door middel van een korset. Bij een te sterke verkromming of wanneer een korset niet toereikend is, kan de scoliose geheel of gedeeltelijk met behulp van metalen implantaten operatief gecorrigeerd worden.
- **Hypermobiliteit van de gewrichten** Met fysiotherapie zoals spierversterkende oefeningen, kunnen (sub)luxaties voorkomen of beperkt worden. Mocht dit onvoldoende effect hebben, dan kan de orthopedisch instrumentmaker een brace maken voor het betreffende gewricht. Bij overbeweeglijke, zwakke enkelgewrichten kunnen steunzolen of orthopedisch schoeisel ondersteuning bieden.
- **Protrusio acetabulae** Bij een protrusio acetabulae kan in ernstige gevallen de kom door een prothese worden versterkt of een totale heupprothese worden geplaatst.
- **Pedes plano-valgi** Platvoeten kunnen gecorrigeerd worden met stevige schoenen met steunzolen of orthopedisch schoeisel.

Overig

- **Lengtegroei** Als de verwachting is dat het kind overmatig lang zal worden, kan op prepuberale leeftijd een hormonale behandeling gegeven worden. Deze behandeling wordt begeleid door een (kinder-)endocrinoloog. Een lengtereductie kan ook door een orthopedische ingreep gerealiseerd worden.
- **Gebit** De smalle kaak levert problemen met het gebit op. Gebitsregulatie door een orthodontist kan dan helpen. Soms is een kaakcorrectie door de kaakchirurg nodig.
- **Dura mater dilatatie** Bij hoofd- en/of rugpijnklachten kan (nadat ook andere oorzaken zijn overwogen) pijnstilling worden voorgeschreven.
- **Buikwandhernia** Bij klachten kan dit chirurgisch behandeld worden.

ERFELIJKHEIDSVORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

- **Diagnostiek bij familieleden** Na het stellen van de diagnose kunnen eerstegraads familieleden (ouders, eventuele kinderen) onderzocht worden op symptomen van de aandoening en indien de mutatie bekend is, wordt ook DNA-onderzoek verricht. Familie-onderzoek wordt meestal gecoördineerd door de klinisch geneticus. Indien een ouder het marfansyndroom blijkt te hebben, is er sprake van de erfelijke vorm en wordt aanbevolen dat ook de broers en zussen van de patiënt worden onderzocht. Zij hebben immers 50% kans de aandoening ook te hebben.
- **Kinderwens/prenatale diagnostiek** Bij een kinderwens wordt de patiënt verwezen naar een klinisch geneticus.
- **Prenatale diagnostiek** Een vruchtwaterpunctie of een vlokkentest is mogelijk als de oorzakelijke mutatie bij de aanstaande ouder bekend is.
- **Pre-implantatie genetische diagnostiek** Wanneer wordt overwogen om na pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) zwanger te worden, kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie Consultatie en verwijzing). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutaties (PGD-onderzoek). Een of twee niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.
- **Zwangerschapsrisico's** Naast de erfelijkheidsrisico's is er een verhoogd risico (10-50%) op een aortadissectie tijdens de zwangerschap (derde trimester) en met name ook kort na de bevalling. Het risico op dissectie is afhankelijk van de uitgangssituatie en zal bij een normale en stabiele aortaworteldiameter minder hoog zijn. De normale hemodynamische gevolgen van een zwangerschap (toename cardiale output, toename circulerend volume, daling van de vaatweerstand) dragen bij aan het risico. Mogelijk is ook een remmende werking van de hormonen op de afzetting van collageen en elastine in de vaatwand een causale factor.
Stress tijdens de bevalling kan het risico op een dissectie verhogen. Bij het gebruik van antistolling is er een verhoogd risico op bloedingen tijdens de bevalling.
- **Beleid** In verband met de extra zwangerschapsrisico's is een adviesgesprek met een cardioloog, een gynaecoloog en/of een klinisch geneticus vóór de conceptie aan te bevelen. Bij een sterk verwijde aortawortel (≥ 50 mm) wordt een zwangerschap ontraden. Zwangerschap kan vaak wel plaatsvinden na chirurgische behandeling van het verwijde deel van de aorta.
Intensieve prenatale controle door de cardioloog en de gynaecoloog zijn vanwege de grote cardiovasculaire risico's voor de moeder – en daarmee ook voor het ongeborn kind - noodzakelijk. De bevalling vindt plaats onder

gynaecologische begeleiding. Postpartum zullen de cardiologische controles gedurende de eerste maanden moeten worden voortgezet omdat onder invloed van de hormonale veranderingen de cardiovasculaire risico's tijdelijk zijn toegenomen.

- **Medicatie** Tijdens de zwangerschap moeten β -blokkers worden gecontinueerd om de cardiovasculaire risico's te beperken.

AANDACHTSPUNTEN

Algemeen

- **Levensverwachting** De levensverwachting bij patiënten met het marfansyndroom is zeer variabel en wordt primair bepaald door de cardiovasculaire problematiek en eventuele complicaties. Monitoring en tijdige controles zijn essentieel en kunnen de levensverwachting positief beïnvloeden.
- **Acute problematiek: aortadissectie, ablatio retinae, lensluxatie en pneumothorax.**
 - Acute problemen van de hart- en/of bloedvaten (met name *aortadissectie of -ruptuur, aorta-aneurysma*, maar ook *mitralisklepprolaps* en *aorta-insufficiëntie, endocarditis*), de ogen (*netvliesloslating, lensluxatie*) of een *spontane pneumothorax* en *emfyseem* komen relatief vaker voor bij patiënten met het marfansyndroom.
 - Bij onbegrepen pijnklachten, plotseling optredende visusklachten of benauwdheid moet de huisarts extra bedacht zijn op deze complicaties en zo nodig met spoed verwijzen.
 - Deze acute problematiek kan zich ook juist *atypisch* presenteren (angina pectorisachtige klachten, referentiepijnen, buikpijn, maagklachten, hoofdpijn)
 - Er kunnen afspraken bestaan tussen de patiënt en de behandelend medisch specialisten om een spoedconsult/-opname in acute situaties mogelijk te maken zonder tussenkomst van de huisarts. Het is wenselijk dat concrete afspraken worden gemaakt over de procedure bij deze spoedsituaties en eventueel over de wijze waarop de huisarts geïnformeerd wordt bij een directe spoedopname.
- **Infecties** Bacteriële en ook virale infecties kunnen levensbedreigend zijn. Bij een klepafwijking, een kunstklep of na een buisprothese-operatie is er een vergrote kans op endocarditis.
Luchtweginfecties kunnen de (beperkte) longcapaciteit nog verder doen afnemen. Bacteriële infecties dienen dan ook zoveel mogelijk direct bestreden te worden. Bij voorkeur wordt voorafgaand aan de antibiotische behandeling een kweek afgenomen.

- **Antibioticaprofylaxe** Bij verhoogd infectierisico, zoals bij (tandheelkundige) ingrepen, is een profylaxe met antibiotica noodzakelijk. De richtlijnen hiervoor kunnen worden opgevraagd bij de Nederlandse Hartstichting. Ook het NHG heeft een richtlijn: Endocarditisprofylaxe (zie Consultatie en verwijzing: achtergrondinformatie).
- **Griepvaccinatie** Een griepvaccinatie is geïndiceerd bij patiënten met longproblematiek en/of cardiale problematiek (hemodynamisch belangrijke kleppathologie, aortadilatatie of bij status na een buisprothese-operatie) en bij ernstige thoraxdeformaties.
- **Preventie** In verband met de cardiale problematiek en de longproblemen is aandacht voor o.a. hypertensie en roken van belang. De huisarts kan hierbij een rol spelen door bijvoorbeeld het geven van leefstijladviezen, begeleiding bij het stoppen met roken en/of adequate behandeling van hypertensie.
- **Medisch paspoort** Aan patiënten kan worden geadviseerd een medisch paspoort bij zich te dragen. Hierin wordt vermeld dat de patiënt het marfansyndroom heeft met daarbij een medicatie-overzicht (o.a. antistolling), de individuele INR-waarde, vermelding van contactlensgebruik, een overzicht van ziektegebonden risico's en complicaties en advies over aanbevolen onderzoek bij een verdenking op een aortadissectie. Voor een exemplaar: zie www.contactgroepmarfan.nl.

Psychosociale aspecten

- **Psychosociale ondersteuning** De patiënt met het marfansyndroom zal zich, gezien de fysieke beperkingen die het ziektebeeld met zich meebrengt, moeten aanpassen aan zijn omstandigheden. Dit kunnen bijvoorbeeld de opleidings- en beroepskeuze of de verdeling van de beperkte energie over (dagelijkse) activiteiten zijn. Daarnaast zijn er patiënten die problemen met hun uiterlijk ervaren of die op onbegrip uit de omgeving stuiten. De huisarts kan, naast het maatschappelijk werk, de patiënt hierbij begeleiden door een luisterend oor en eventueel praktische handvatten te bieden.
- **Adolescentie** De extreme lengtegroei en de uiterlijke kenmerken, maar ook de impact van de behandelingen (bijvoorbeeld hormonale of operatieve lengtereductie of de cardiologische operatie) kunnen vooral bij (pre-) adolescenten vaak oorzaak van psychosociale problematiek zijn. Zij kunnen in een sociaal isolement raken. De huisarts is zich ervan bewust dat hij tijdens het contact met de patiënt in deze levensfase (verzelfstandiging) een rol kan spelen door het belang van de controles en therapietrouw te bespreken, leefstijladviezen te geven en aandacht te hebben voor eventuele psychosociale problematiek.
- **Arbeidsomstandigheden** In de werkomstandigheden kunnen er beperkingen zijn. Het uithoudingsvermogen is vaak verminderd, terwijl ook de gewrichten beperkt belastbaar zijn. Sommige patiënten staan voor het dilemma in welke mate zij de (werk)omgeving over hun ziekte zullen inlichten. De huisarts kan aan de patiënt adviseren de bedrijfsarts over werkgerelateerde onderwerpen te consulteren. Een ergotherapeut kan praktische adviezen over de werkplek geven.
- **Verzekeringen** De behandelend specialisten kunnen bij problemen met het afsluiten van verzekeringen de verzekeringsarts nader informeren. Het onderdeel VraagWelder van kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie Consultatie en verwijzing).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Aanpassingen en voorzieningen kunnen nodig zijn afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals de Tegemoetkoming Onderhoudskosten thuiswonende Gehandicapte kinderen (TOG) en het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties, o.a.: MEE en Welder (zie Consultatie en verwijzing).
Jongeren van 17 jaar hebben wanneer zij voor 25% arbeidsongeschikt zijn recht op een WAJONG-uitkering. De jongere kan deze uitkering uiterlijk 13 weken na de 17e verjaardag aanvragen.
- **Sportadviezen** Sportbeoefening draagt bij tot een betere conditie. Een sportarts kan de patiënt op basis van de individuele situatie adviseren welke tak van sport beoefend kan worden. Het is aan te bevelen dat de patiënt ook altijd advies van de cardioloog inwint alvorens hij actief een sport gaat beoefenen. In het algemeen worden contactsporten en sporten waarbij een isometrische belasting optreedt (bijvoorbeeld gewichtheffen), evenals topsport, afgeraden. Overdruk van buiten het lichaam (passieve overdruk: zoals bij duiksport en parachutespringen) kan longbeschadigingen opleveren. Indien toch spierletsels of (sub)luxaties ontstaan als gevolg van overrekking van de gewrichten, dan kan een brace soms uitkomst bieden.
- **Beoefening blaasinstrument** Actieve overdruk, zoals bij het bespelen van een blaasinstrument (bijvoorbeeld trompet), hoeft voor de longen geen bezwaar te zijn. In verband met de belasting van de vaten is overleg met de cardioloog gewenst.
- **Lotgenotencontact** Via de patiëntenvereniging is er mogelijkheid tot lotgenotencontact (zie Consultatie en verwijzing).
- **Belasting omgeving** Door chronische vermoeidheid en andere als gevolg van het marfansyndroom optredende klachten zal de patiënt geregeld een beroep op de naaste omgeving (moeten) doen. De huisarts let op signalen die kunnen wijzen op een te grote lichamelijke en/of psychische belasting van de partner en/of het gezin.

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek** De multidisciplinaire specialistische teams in de universitaire medische centra en de met deze ziekenhuizen samenwerkende klinieken beschikken over actuele kennis op het gebied van het marfansyndroom. Men kan hier terecht voor het stellen van een diagnose, erfelijkheidsonderzoek of voor een second opinion. Voor adressen: zie www.contactgroepmarfan.nl.
- **Behandeling en begeleiding** De begeleiding en behandeling worden verzorgd door (para)medisch specialisten, gespecialiseerd in het marfansyndroom, samenwerkend binnen een multidisciplinair team. Zij zijn verbonden aan de multidisciplinaire specialistische teams in de universitaire medische centra. Voor adressen: zie www.contactgroepmarfan.nl.
- **Patiëntenvereniging Contactgroep Marfan Nederland** De 'Contactgroep Marfan' biedt lotgenotencontact en informatie, zowel voor patiënten als voor hulpverleners. De 'Contactgroep Marfan' kan ook advies geven over het zorgtraject en kent de in het marfansyndroom gespecialiseerde (para)medici in Nederland. Voor meer informatie: zie www.contactgroepmarfan.nl en pagina 9.
- **MEE** MEE geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke, lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer: 0900-999 88 88 (lokaal tarief) of website: www.mee.nl.
- **Welder** Welder -voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk- geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via het landelijk informatienummer: 0900-480 03 00 (30 cent/minuut) of via de website: www.weldergroep.nl.
- **COMPARE-studie** In december 2006 werd in onderzoek bij muizen met het marfansyndroom beschreven dat o.a. de groei van de aorta werd geremd door behandeling met losartan (Cozaar®). In februari 2008 is in Nederland de COMPARE(COzaar in Marfan PATients Reduces aortic Enlargement)-studie gestart naar de effecten van losartan bij volwassenen met het marfansyndroom. In deze studie zal gedurende drie jaar (2008-2011) de werking van losartan op o.a. de aortagroei onderzocht worden. De studie zal plaatsvinden in verschillende academische ziekenhuizen (AMC, LUMC, UMCN en het UMCG). De resultaten van de studie zullen mogelijk leiden tot veranderingen in de behandelingsmogelijkheden. Voor meer informatie: zie www.comparestudy.nl of www.contactgroepmarfan.nl.
- **Achtergrondinformatie**
 - Algemene website met informatie over het marfansyndroom en links naar buitenlandse sites: www.contactgroepmarfan.nl. *Via de website zijn diverse materialen te downloaden of te bestellen, o.a.:*
 - Brochure "Het syndroom van Marfan"(2007);
 - Brochure "Ik heb Marfan"(2000);
 - Brochure "Afwijkingen aan het skelet"(2007);
 - Brochure "Afwijkingen aan hart en bloedvaten"(2007);
 - Brochure "Afwijkingen aan de ogen" (2007);
 - Brochure "Longproblemen"(2007);
 - Brochure "Preventie van Bacteriële Endocarditis";
 - Informatiemateriaal "Marfan en Erfelijkheid"(1996);
 - Overzicht Marfanpoliklinieken;
 - Marfan Medical Emergency Information (PDF);
 - Voorleesboek "Flap, een heel speciale muis". *Voor kinderen van 3-8 jaar.*
 - *Aanvragen per e-mail:* info@marfansyndroom.nl.
 - Website van De Nederlandse Hartstichting voor algemeen publiek, patiënten en hun familie en professionals: www.hartstichting.nl. *Voor informatie, het stellen van vragen en/of het aanvragen van brochures over hart- en vaatziekten. Dit is ook mogelijk via de informatielijn van De Nederlandse Hartstichting: telefoonnummer 0900 – 300 03 00 (lokaal tarief) bereikbaar op werkdagen van 10.u-16.u.* *Of per e-mail:* informatielijn@hartstichting.nl.
 - Preventie bacteriële Endocarditis 2008 (RP54) <http://www.webshop.hartstichting.nl/producten/producten.aspx?CatID=97&pID=3746>
 - NHG Richtlijn Endocarditisprofylaxe oktober 2008 (eerste herziening december 2009) http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Endocarditisprofylaxe_text.html
 - Algemene website met informatie over erfelijkheid en genetica: www.erfelijkheid.nl.
 - Kinderwebsite met informatie over erfelijkheid en genetica: www.ikhebdat.nl. *Kinderen met het Marfansyndroom vertellen over hun ziekte: kenmerken, behandeling en erfelijkheid.*
 - Algemene website met informatie over zeldzame aandoeningen: www.orphanet.nl. *Via deze website is informatie beschikbaar over zeldzame bindweefselaandoeningen met marfanoid kenmerken.*

Literatuurlijst

1. Arslan-Kirchner M, von Kodolitsch Y, Schmidtke J. The importance of Genetic Testing in the Clinical Management of Patients with Marfan Syndrome and Related Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(27):483-91.
2. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62(4):417-26.
3. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Adès LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. 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):454-66.
4. ter Heide H, Schrander-Stumpel CT, Pals G, Delhaas T. Neonatal Marfan syndrome: clinical report and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2005;14(2):81-4.
5. Hilhorst-Hofstee Y, Kroft LJ, Pals G, van Vugt JP, Overweg-Plandsoen WC. Intracranial hypertension in 2 children with marfan syndrome. *Child Neurol* 2008;23(8):954-5.
6. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-76.
7. Keane, M G, Pyeritz, R E. Medical Management of Marfan Syndrome. *Circulation* 2008;117(21):2802-13.
8. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* 2007;93(6):755-60.
9. Mulder BJM, Geuvers M, Pieper PG, Meijboom FJ, Witsenburg M, Hamer JPM. Hoofdstuk 44 Aangeboren hartziekten 44.15 Marfansyndroom in: van der Wall EE, van de Werf F, Zijlstra F (red.). *Cardiologie*. 2008 Bohn Stafleu van Loghum, Houten. ISBN 9031348295, 9789031348299.
10. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF-activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrrome. *Nature genetics* 2003;33:407-11.
11. de Nijs Bik H, Schrander JJP, Schrander-Stumpel CTRM. Klinische Genetica (33): het Marfansyndroom. *Patient Care* 2002;29(11):33-9.
12. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(3):252-8. Erratum in: *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(4):367.
13. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Bérout G, Booms P, De Paepe A, Dietz HC, Guo G, Handford PA, Judge DP, Kielty CM, Loeys B, Milewicz DM, Ney A, Ramirez F, Reinhardt DP, Tiedemann K, Whiteman P, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006;43(10):769-87.
14. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child* 2007;92(4):351-6.
15. Vis JC, Timmermans J, Post MC, Budts W, Schepens MAAM, Thijs V, Schonewille WJ, de Bie RMA, Plokker HWM, Tijssen JGP, Mulder BJM. Increased prevalence of migraine in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2008; Epub ahead of print.

Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen De Hart&Vaatgroep, de Contactgroep Marfan Nederland, de VSOP en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

De Hart&Vaatgroep

Van en voor mensen met een hart- of vaatziekte

De Hart&Vaatgroep is een patiëntenorganisatie van en voor mensen met een hart- of vaatziekte en is ontstaan uit de Vereniging van Vaatpatiënten, Stichting Hart in Beweging, Stichting Bloedlink, Vereniging Hartzorg en Stichting Hoofd Hart en Vaten. Zowel landelijk als regionaal richt de Hart&Vaatgroep zich op informatievoorziening, lotgenotencontact, leefstijlmanagement en collectieve belangenbehartiging.

De Hart&Vaatgroep

Postbus 133

3769 ZJ SOESTERBERG

Telefoon 088 111 16 00 (lokaal tarief)

E-mail: info@hartenvaatgroep.nl

www.hartenvaatgroep.nl

Contactgroep Marfan Nederland (CMN)

De Contactgroep Marfan Nederland is een patiëntenorganisatie voor mensen met het marfansyndroom.

De CMN wil contacten leggen tussen patiënten onderling en geeft voorlichting aan patiënten en hulpverleners.

Daarnaast stimuleert de CMN wetenschappelijk onderzoek.

Contactgroep Marfan Nederland

E-mail: info@marfansyndroom.nl

www.contactgroepmarfan.nl

www.marfansyndroom.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en

Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties -voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter- samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP - Alliantie voor Erfelijkheidsvraagstukken

Koninginnelaan 23

3762 DA SOEST

Telefoon 035 603 40 40

Fax 035 602 74 40

E-mail: vsop@vsop.nl

www.vsop.nl

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231

3502 GE UTRECHT

Telefoon 030 282 35 00

Fax 030 282 35 01

E-mail: info@nhg.org

www.nhg.org

Redactie

Mevrouw drs. I. van den Broek, adviseur Belangenbehartiging De Hart&Vaatgroep

Ir. F.M.L.J. Oorthuys, Contactgroep Marfan Nederland

Mevrouw drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG/auteur VSOP

Mevrouw drs. M.C. de Man, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG

Dr. G.L. Schut, arts/auteur VSOP

Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG.

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van prof. dr. B. Hamel, klinisch geneticus, UMC St. Radboud te Nijmegen.

De tekst is becommentarieerd door diverse huisartsen en patiënten.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2009

