

Informatie voor de huisarts over het Marfansyndroom

VSOP

De Hart & Vaatgroep

Contactgroep Marfan Nederland

Nederlands huisartsen genootschap

Beperkte herziening november 2011

1 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.

1.1 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.

1.2 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 huisartsen (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.

1.3 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.

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

- 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.

2 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.

2.1 Enkele feiten:

2.1.1 *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.

2.1.2 *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.

2.1.3 *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.

2.1.4 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.

2.1.5 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 2de 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.

2.1.6 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.

2.2 Symptomen

2.2.1 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.

2.2.2 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

ECG afwijkingen (o.a. Ventriculaire ritmestoornissen, een verlengde AV-geleidingstijd of Stsegmentafwijkingen) worden vaak gezien.

2.2.3 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 irisdiafanie. 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.

2.2.4 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.

2.2.5 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 intracraniële 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. Intracraniële hypotensie bij durale ectasie kan een oorzaak zijn. Daarnaast zijn er enkele patiënten met hoofdpijn door juist verhoogde intracraniële druk beschreven. Ook cardiovasculaire problematiek (kleplekkage) en het gebruik van medicatie (β -blokkers) kunnen hoofdpijnklachten veroorzaken.

2.3 Beleid

2.3.1 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).

2.3.2 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 COMPAREstudie: 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.

2.3.3 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.

2.3.4 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).

2.3.5 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.

2.3.6 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.

3 Erfelijkheidsvoorlichting 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 vlokcentest 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 Ausgangssituatie 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 (=50mm) 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 ongeboren 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.

4 Aandachtspunten

4.1.1 Algemeen

Levensverwachting

De levensverwachting bij patiënten met het marfansyndroom wordt primair bepaald door cardiovasculaire problematiek. 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.marfansyndroom.nl.

4.1.2 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.

5 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.marfansyndroom.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.marfansyndroom.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.marfansyndroom.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.marfansyndroom.nl.

6 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, Devreux 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, Biquet 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, Schrandt-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, Gewillig 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 syndrwoe. *Nature genetics* 2003;33:407-11.
11. de Nijs Bik H, Schrandt JJP, Schrandt-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.

7 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
Postbus 133
3769 ZJ SOESTERBERG
Telefoon 088 111 16 29
E-mail: info@marfansyndroom.nl
www.marfansyndroom.nl

Bezoekadres: Laan Blussé van Oud Alblas 2
3769 AT SOESTERBERG

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 (NGH)

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 standaardenontwikkeling, 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