



Marfans syndrom og Loeys-Dietz syndrom

**5. årsoppgave, stadium IV
Profesjonsstudiet i medisin, Universitetet i Tromsø.**

**Student: Live Marie Løberg Sæter, kull 06
E-post: lsa025@post.uit.no**

**Veileder: Per Lunde, Overlege ved hjertemedisinsk avd. og spesialist i kardiologi
ved Universitetssykehuset Nord-Norge**

Tromsø, 15. september 2010

**Nøkkelord: genetiske bindevevssykdommer, Marfans syndrom, fibrillin,
Loeys-Dietz syndrom, transforming growth factor beta.**

Innhold

1 Sammenheng	4
2 Forord	5
3 Innledning	6
4 Marfans syndrom (MFS)	7
4.1. Historikk	7
4.2. Nedarvingsmønster og prevalens	7
4.3. Mutasjon i <i>FBNI</i> -genet	7
4.4. Penetrans og ekspressivitet	8
4.5. MFS – kliniske manifestasjoner	8
4.6. Diagnostiske kriterier	11
4.7. Patogenese	16
4.8. Oppfølging og behandling	17
5 Loeys-Dietz syndrom (LDS)	21
5.1. Historikk	21
5.2. Nedarvingsmønster og prevalens	21
5.3. Penetrans og ekspressivitet	22
5.4. Mutasjon i <i>TGFBR1</i> - og <i>TGFBR2</i> - genene	22
5.5. LDS – kliniske manifestasjoner	23
5.6. Diagnosesetting	27
5.7. Patogenese	27
5.8. Oppfølging og behandling	28
6 Oppsummering – konklusjoner	30
6.1. Viktige likheter og forskjeller mellom MFS og LDS	30
6.2. Betydningen av å skjelne mellom MFS og LDS	30
6.3. Status for oppfølging og behandling av MFS og LDS	31
7 Referanser	33

1 Sammendrag

Bakgrunn

Marfans syndrom (MFS) og Loeys-Dietz syndrom (LDS) er to autosomt dominant arvelige bindevevssykdommer, som begge affiserer flere organsystemer. De har mye overlappende klinikk, inkludert omfattende hjerte/kar-sykdom, men de har også viktige særtrekk. Det er lite fokus på disse sykdommene i profesjonsstudiet medisin, til tross for at det er tilstander det er viktig å ha kunnskap om. Formålet med denne oppgaven er å undersøke hva som finnes av litteratur om MFS og LDS i dag, samt å løfte denne sykdomsgruppen frem i lyset.

Materiale og metode

Oppgaven er gjennomført som en litteraturstudie basert på tilgjengelig litteratur om MFS og LDS funnet ved søk i PubMed samt doktorgradsarbeidet til Svend Rand-Hendriksen ved TRS kompetansesenteret for sjeldne diagnoser.

Resultater og diskusjon

MFS og LDS er to bindevevssykdommer som ubehandlet fører til betydelig redusert livslengde for de som er rammet. Det har stor betydning for prognosen at sykdommene oppdages tidlig og riktig diagnose stilles – slik at pasientene kan få korrekt behandling og oppfølging. Ved hjelp av medisiner, livsstilsendringer og aortakirurgi kan disse pasientene få økt livskvalitet og få tilført flere leveår. Det er viktig at helsepersonell har kunnskap om MFS og LDS og kan fange opp selv tidlige tegn på sykdom.

2 Forord

Takk

Overlege ved hjertemedisinsk avdeling ved UNN, og spesialist i kardiologi, Dr. Per Lunde følger opp flere pasienter i Nord-Norge med diagnosene Marfans syndrom og Loeys-Dietz syndrom. Han var fra første stund positiv til å være min veileder, noe jeg setter stor pris på. Jeg vil gjerne takke ham for god hjelp og støtte underveis i oppgaveskrivingen.

På Sunnaas sykehus HF ligger TRS, et kompetansesenter for sjeldne diagnoser. Der tilbys kurs og oppfølging for pasienter innen syv sjeldne diagnosegrupper, blant andre Marfans syndrom og ”Marfanliknende tilstander” – herunder Loeys-Dietz syndrom. Personalet ved dette senteret er viktige støttespillere for norske pasienter med MFS og LDS. Jeg ønsker å takke overlege, Ph.D, Svend Rand-Hendriksen ved TRS som har vært behjelpelig når jeg ha hatt spørsmål underveis i arbeidet med oppgaven.

Til slutt vil jeg rette en spesiell takk til et nært familiemedlem som selv har Loeys-Dietz syndrom, for tålmodighet og oppmuntring på dager da det var tøft å lese og skrive om noe som angår ens nærmeste så sterkt.

Lærdom fra arbeidet med 5.års-oppgaven

Gjennom arbeidet med oppgaven har jeg lært mye om innhenting av faglitteratur og strukturering av en større skriftlig presentasjon. Jeg har også fått verdifull kunnskap om bindevevssykdommer gjennom lesningen av denne litteraturen. Jeg ser med forventning frem til å følge med på hva som skjer på fagfeltet videre. MFS og LDS er to alvorlige diagnoser som fører til store forandringer i hverdag og tankesett hos de som rammes. Pasientene trenger tett oppfølging på sykehus, og jeg håper en dag – som framtidig lege – å kunne være med å gi disse pasientene god oppfølging, noe som kan gi dem større trygghet i hverdagen, forbedret livskvalitet og flere leveår.

3 Innledning

Formålet med oppgaven

Jeg har i flere år vært svært opptatt av arvelige bindevevssykdommer. Det var derfor lett å bestemme seg for tema for ”5.-års oppgaven”, som er en del av medisinstudiet i Tromsø. Mitt håp er at jeg gjennom oppgaven kan være med på å sette fokus på denne sykdomsgruppen – og spesielt Marfans syndrom og Loeys-Dietz syndrom. Ettersom tidlig diagnose kan være av stor betydning for livskvalitet og livslengde, er kunnskap om tilstandene og tidlige tegn på sykdom av stor betydning.

Problemstilling

Bindevevssykdommen Marfans syndrom har vært omtalt i medisinsk litteratur i mer enn hundre år, selv om kunnskapen om denne tilstanden har kommet gradvis. Loeys-Dietz syndrom, som først ble beskrevet i 2005, er derimot lite kjent. Det er knyttet mange ubesvarte spørsmål til denne sykdommen, men senere års forskning har likevel gitt mye ny kunnskap.

I denne oppgaven gir jeg en beskrivelse av disse to bindevevssykdommene, og drøfter spesielt følgende problemstillinger:

- a) Hva er likheter og forskjeller mellom Marfans syndrom og Loeys-Dietz syndrom?
- b) Er det viktig å skjelne mellom disse to bindevevssykdommene – og i tilfelle hvorfor?
- c) Tilsier de påviste forskjellene ulik oppfølging og behandling av de to pasientgruppene?

4 Marfans syndrom (MFS)

4.1. Historikk

Marfans syndrom er oppkalt etter den franske barnelegen Antoine Bernard-Jean Marfan (1858-1942) (1, 2). Han beskrev i 1896 en fem år gammel pike ved navn Gabrielle, som hadde iøynefallende avvik i skjelettet. Marfan merket seg spesielt hennes lange, tynne ekstremiteter samt at hun var preget av skoliose og kontrakturer (3, 4).

I løpet av første halvdel av 1900-tallet ble en rekke trekk som er assosiert med MFS beskrevet. Man begynte å se omrisset av en kompleks sykdom, og tilstanden ble etter hvert kalt Marfans *syndrom*. Et genetisk syndrom er en tilstand karakterisert ved mange ulike trekk som man tror har opphav i samme årsak (4).

4.2. Nedarvingsmønster og prevalens

MFS er en genetisk bindevevssykdom som nedarves etter autosomt dominant mønster (5). Dersom én forelder er syk, vil ethvert barn av dette paret ha 50 % risiko for å arve tilstanden. I omlag 25 % av tilfellene kan syndromet imidlertid ikke påvises hos noen av foreldrene og sykdommen oppstår som følge av nymutasjoner (2, 6).

Prevalenstillene for MFS varierer noe i forskjellige studier, men sykdommen affiserer omlag 1 av 5000 individer verden over (6). Tilstanden opptrer like hyppig hos begge kjønn og uavhengig av etnisk opprinnelse (6, 7). Vi kjenner ikke til hvor mange som har MFS i Norge (4), men kompetansesenteret TRS på Sunnaas sykehus HF har per 25. august 2010 registrert 209 norske pasienter med Marfans syndrom (8).

4.3. Mutasjon i *FBNI*-genet

MFS skyldes mutasjon i *FBNI*, et stort gen på kromosom 15 som består av 65 exon (9). Genet koder for et protein kalt fibrillin-1 (5). Fibrillin-1 er et stort glykoprotein, og en viktig komponent i de ekstracellulære mikrofibrillene i bindevevet (10).

Mange ulike mutasjoner i *FBN1* er beskrevet hos forskjellige pasienter med MFS. Både type mutasjon og lokalisasjon i genet varierer (6, 11). I følge Milewicz et al var det i 2005 beskrevet mer enn 100 ulike mutasjoner hos marfanere i litteraturen og ”UMD-FBN1 mutation database” (<http://www.umd.be:2030/>) inneholdt på daværende tidspunkt omkring 600 mutasjoner i *FBN1* fra pasienter med MFS eller nært beslektede sykdommer (9). Mutasjonene oppstår ikke i et spesielt område av genet (mutational hot spot), men er spredd utover hele genet.

4.4. Penetrans og ekspressivitet

Sykdommen uttrykker full penetrans. Ekspressiviteten (sykdomsgraden) og alderen for når ulike manifestasjoner gjør seg gjeldende, varierer derimot betydelig (12). Med unntak av ett område i *FBN1*-genet (exon 24-32 som er assosiert med ”Severe neonatal Marfan syndrome”) er det ikke etablerte sammenhenger mellom genotype og fenotype (9). Foreløpig kan man altså ikke si noe om pasientens prognose, selv om man identifiserer vedkommendes mutasjon (type og lokalisasjon).

4.5. MFS – kliniske manifestasjoner

Marfans syndrom viser stor klinisk variasjon. Fenotype varierer mye mellom familier, men også innad i familier kan sykdomsbildet være ulikt (2, 6). Mutasjon i *FBN1*-genet påvirker flere organsystemer. Særlig ses forandringer i hjerte/kar, øyne og skjelett (9, 13).

I det følgende vil jeg gjengi de viktigste sykdomstrekkene ved MFS. Deretter vil jeg beskrive hvordan disse trekkene blir vurdert ved hjelp av diagnostiske kriterier for å stille diagnosen Marfans syndrom.

Forandringer i hjerte/kar-systemet

Den viktigste forandringen i hjerte/kar-systemet – og den ledende årsaken til prematur død for pasienter med MFS – er utvidelse av aortaroten med fare for disseksjon og/eller ruptur (14). Aortarotaneurisme er definert som utvidelse av aortaroten på nivå med sinus Valsalva (13). Det er økt risiko for aneurismedannelse med økende alder, noe som viser viktigheten av oppfølging med ekkokardiografi og CT/MR livet ut (2). Normale

dimensjoner på aorta varierer med alder og kroppsoverflate (m²), og er satt opp i nomogrammer (15). De viktigste faktorene for å vurdere risikoen for disseksjon er store diametermål og familiær sykdomshistorie med vaskulære kriser oppstått hos nære familiemedlemmer. Pasienter som opplever raskt ekspanderende aneurismer må følges tett (2). I alvorlige tilfeller kan utvidelsen av aortaroten begynne allerede i fosterlivet. Andre marfanere har derimot mild påvirkning på hjerte/kar og får aldri stor nok utvidelse til at de trenger kirurgisk behandling.

I tillegg til aneurismeutvikling forekommer mitralklaffprolaps hyppig hos pasienter med MFS (13). Hos barn med alvorlig grad av MFS er mitralinsuffisiens den vanligste årsaken til morbiditet og mortalitet (16). Utvidelse av arteria pulmonalis ses også hos en del marfanere, men dette regnes som et mindre spesifikt trekk ved denne sykdommen (13).

Utvikling av aneurismer og disseksjon distalt for aortaroten ses sjelden hos marfanere. Dette til forskjell fra pasienter med Loeys-Dietz syndrom (se senere) og vaskulær Ehlers-Danlos syndrom. Likevel har man de senere årene sett en økende forekomst av distale aneurismer fordi pasientene lever lenger som følge av forbedret oppfølging og behandling (13).

Øyeforandringer

MFS påvirker ofte øynene og synet. Nærsynthet (myopi) er svært vanlig. Til forskjell fra nærsynthet hos normalbefolkningen oppstår problemene ofte tidligere, i mer uttalt grad og progredierer raskere hos denne pasientgruppen. Den viktigste og mest karakteristiske øyeforandringen ved MFS er feilstilling av linsen (ectopia lentis). Dette skjer på grunn av svikt i linsens støtteapparat. Det vanligste er at linsen dislokerer oppover og/eller temporalt, men den kan skli ut i alle retninger (13). Marfanere har i tillegg økt risiko for å få netthinneløsning, men dette er en sjelden komplikasjon (9).

Skjelettforandringer

Skjelettforandringene kan ofte være iøynefallende og kan være en hovedårsak til at fastleger har henvist pasienter til videre utredning. Som gruppe er marfanere høye og

slanke – med redusert ratio mellom øvre segment og nedre segment (US/LS-ratio) (13). De har uproporsjonalt lange ekstremiteter (dolichostenomeli), noe som gir økt armspenn i forhold til kroppshøyde (armspenn/høyde-ratio). Fingrene og tærne er lange og smale (araknodaktyli).

Brystdeformiteter ses hyppig. Disse forårsakes av økt vekst av ribbeina. Ribbene presser sternum fremover slik at pasienten får fuglebryst (pectus carinatum) eller bakover slik at vedkommende får traktbryst (pectus excavatum) (2). Pectus carinatum antas å være mer spesifikk for MFS enn pectus excavatum (13).

Skjevhet i ryggen i form av skoloiose og kyfose er vanlig, og for dyp hofteskål (protrusio acetabuli) ses ofte. Pasientene kan også ha plattfot og dessuten en bakfotdeformitet (bakfot valgus) i kombinasjon med abduert forfot og senket midtfot (tidligere beskrevet som medial rotasjon av mediale malleol) (13).

Visse ansiktstrekk ses ofte hos personer med MFS. Eksempelvis langt og smalt hode (dolichocephaly), nedhengende fissura palpebrae, plassering av øyet lengre bak i øyehulen (enophthalmus), underutviklet underkjeve (retrognathia) og små kinnbein (malar hypoplasia) (2, 13).

Lungeforandringer

Bindevevet i lungene kan også påvirkes av MFS. Personer med denne sykdommen har økt risiko for å få spontan pneumothorax (4).

Påvirkning av hud og hinner

Mange marfanere får strekkmerker i huden (striae atrophicae) uten at det skyldes stort vekt/muskel-tap eller graviditet. Strekkmerkene oppstår gjerne på uvanlige lokalisasjoner som rygg, lår, axilleregion og overarmer (13). Personer med MFS får også ofte gjentatt brokk (hernia), vanligst er lyskebrokk (2).

Påvirkning av dura mater

Utvidelse av hinnen dura mater kalles ”dural ectasia” (DE). I en norsk studie utført av Lundby med kolleger i 2009 (17), ble 105 personer med mistenkt MFS undersøkt for DE og sammenlignet med en like stor kontrollgruppe. Av de 105 personene med mistenkt MFS, oppfylte 73 personer Gentkriteriene (diagnostiske kriterier for MFS, se senere). Av disse fikk 86 % påvist DE. Også andre studier støtter opp om disse høye tallene for forekomst av DE blant marfanere. Ulike studier rapporterer insidenstall som varierer fra 63 % til 92 % (18-22). DE er altså karakteristisk for MFS, men det er ikke et spesifikt trekk ved kun denne sykdommen. Dural ectasia ses hyppig også ved Loeys-Dietz syndrom og har blitt påvist også hos pasienter med vaskulær Ehlers-Danlos syndrom.

4.6. Diagnostiske kriterer

Historikk – utviklingen fram til dagens kriteriesett

Marfandiagnosen har tradisjonelt vært vanskelig å stille (6). Uklare diagnostiske kriterier og manglende bruk av kriterier som følge av lite kunnskap hos helsepersonell har vært et problem. De første kriteriene ble utarbeidet av McKusick i 1956 (23) og ble revidert i 1979 av Pyeritz og McKusick (24). I 1986 kom Berlinkriteriene (25). Disse ble utarbeidet av en stor gruppe eksperter i fellesskap og er de første kriteriene for MFS som er basert på internasjonal konsensus. I 1996 ble Gentkriteriene (GK) etablert (1). Dette er det rådende kriteriesettet i dag.

Loeys med kolleger publiserte imidlertid nylig et utkast til reviderte Gentkriterier. Artikkelen heter: ”The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome” og ble utgitt i Journal of Medical Genetics (13) i juli 2010. Jeg vil i det følgende kort beskrive Gentkriteriene slik de har fungert fra 1996 og fram til i dag. Deretter vil jeg gjengi noen av de viktigste utfordringene som er knyttet til dette kriteriesettet fra 1996 og beskrive de viktigste punktene i utkastet til reviderte kriterier.

Gentkriteriene fra 1996

Gentkriteriene fra 1996 legger opp til nøye undersøkelse av seks organsystemer: skjelett, øye, hjerte/kar, lunger, hud/hinner og dura (se tabell). I tillegg beskriver de et sjuende

”organsystem” kalt ”familie/genetisk historie” som inkluderer førstegradslektninger med MFS og eventuelt påvisning av mutasjon i *FBNI*-genet (1, 2).

Innenfor de ulike organsystemene er de viktigste manifestasjonene definert som enten hovedkriterier (major criteria) eller bikriterier (minor criteria). Hovedkriteriene inkluderer linse-ektopi, aortadilatasjon/disseksjon, dural ectasia eller kombinasjon av fire eller flere av de åtte viktigste manifestasjonene i skjelettsystemet (13).

For at en indekspasient (ny pasient uten kjent MFS i familien) skal få diagnosen, må minst to hovedkriterier fra to ulike organsystemer være oppfylt samtidig som et tredje organsystem må være involvert (1).

Dersom det er kjent MFS hos førstegradslektning eller det er påvist *FBNI*-mutasjon hos pasienten, kan dette fungere som oppfyllelse av hovedkriteriet under det sjuende ”organsystemet”; familie/genetikk. Pasienten kan da få MFS-diagnosen ved å oppfylle ett hovedkriterium og ett bikriterium fra andre organsystemer (13).

Gentkriteriene fra 1996 har vært viktige og nyttige. Utvikling av bedre molekylærbiologiske teknikker har ført til at man har klart å påvise *FBNI*-mutasjon hos 97 % av marfanpasientene som oppfyller Gentkriteriene (13). Likevel har det oppstått en rekke utfordringer de senere årene. Dette har ført til behov for å revidere kriteriene.

Diagnostiske kriterier for MFS i følge Gentkriteriene. Faksimile fra Judge et al 2005 (2):

Panel: Diagnostic criteria for Marfan's syndrome

Index case

- If the family/genetic history is not contributory, major criteria in two or more different organ systems and involvement of a third organ system.
- If a mutation known to cause Marfan's syndrome in others is identified, one major criterion in an organ system and involvement of a second organ system.

Relative of an index case who independently meets these strict diagnostic criteria

- Presence of a major criterion in the family history, one major criterion in an organ system, and involvement of a second organ system.

Organ systems

Skeletal

At least four of the following constitutes a major criterion in the skeletal system

- Pectus carinatum
- Pectus excavatum, needing surgery
- Reduced upper-segment to lower-segment ratio or arm span to height ratio >1.05
- Wrist and thumb signs
- Scoliosis of $>20^\circ$ or spondylolisthesis
- Reduced extension at the elbows ($<170^\circ$)
- Medial displacement of the medial malleolus, causing pes planus
- Protrusio acetabulae of any degree (ascertained on radiographs)

Minor criteria

- Pectus excavatum of moderate severity
- Joint hypermobility
- Highly arched palate with crowding of teeth
- Facial appearance (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, down-slanting palpebral fissures)

For involvement of the skeletal system, at least two features contributing to major criteria, or one feature from the list contributing to the major criterion and two of the minor criteria must be present.

Ocular system

Major criterion

- Ectopia lentis

Minor criteria

- Abnormally flat cornea
- Increased axial length of globe
- Hypoplastic iris or hypoplastic ciliary muscle, causing decreased miosis

For involvement of the ocular system, at least two of the minor criteria must be present.

Cardiovascular system

Major criteria (either of the following)

- Dilatation of the ascending aorta, with or without aortic regurgitation, and involving at least the sinuses of Valsalva
- Dissection of the ascending aorta

Minor criteria

- Mitral valve prolapse with or without mitral valve regurgitation
- Dilatation of the main pulmonary artery, in the absence of valvular or peripheral pulmonary stenosis or any other obvious cause, younger than age 40 years
- Calcification of the mitral annulus younger than age 40 years
- Dilatation or dissection of the descending thoracic or abdominal aorta younger than age 50 years

For involvement of the cardiovascular system, only one of the minor criteria must be present.

Pulmonary system

Major criteria

- None

Minor criteria

- Spontaneous pneumothorax
- Apical blebs

For involvement of the pulmonary system, only one of the minor criteria must be present

Skin and integument

Major criteria

- None

Minor criteria

- Striae atrophicae (stretch marks) without marked weight gain, pregnancy, or repetitive stress
- Recurrent or incisional herniae

For involvement of the skin and integument, only one of the minor criteria must be present

Dura

Major criterion

- Lumbosacral dural ectasia

Minor criteria

- None

Family/genetic history

Major criteria (any one of the following)

- Having a parent, child, or sibling who meets these diagnostic criteria independently
- Presence of a mutation in *FBN1*, which is known to cause Marfan's syndrome
- Presence of a haplotype around *FBN1*, inherited by descent, known to be associated with unequivocally diagnosed Marfan's syndrome in the family

Minor criteria

- None

De viktigste utfordringene knyttet til kriteriesettet fra 1996

Med Gentkriteriene fra 1996 har vi hatt et nyttig verktøy for å vurdere om en pasient har MFS. Likevel er det i følge Loeys et al 2010 behov for å gjøre noen endringer i kriteriesettet (13). I sin artikkel hevder forskergruppen at noen av de diagnostiske kriteriene fra 1996 aldri har blitt tilstrekkelig validert. Noen av kriteriene er også svært vanskelige å benytte på barn ettersom flere manifestasjoner først utvikles over tid. Enkelte kriterier krever dyre og spesialiserte undersøkelser. I tillegg har MFS varierende klinisk uttrykk, noe som sammen med stadig flere differensialdiagnoser vanskeliggjør prosessen med å stille en presis diagnose.

Forskergruppen fremhever også de negative følgene av å gi personer MFS-diagnosen på feil grunnlag. Unødvendige konsekvenser som stigmatisering, hemming av karrieremuligheter, restriksjoner i forhold til livsforsikring og psykisk belastning nevnes.

Forslag til reviderte Gentkriterier 2010

Det er viktig at utfordringene med å stille riktig diagnose ikke reduserer bestrebelsene med å identifisere de som har MFS. Et ekspertpanel har siden 2007 drøftet hvilke endringer som kan gjøres med Gentkriteriene for å møte utfordringene (13), og de viktigste endringene som nå foreslås er sterkere vektlegging av de kardiovaskulære manifestasjonene og fastsetting av aortarotaneurisme/disseksjon og ectopia lentis som de to kliniske kardinaltrekkene.

I kriteriesettet fra 1996 er dural ectasia også et hovedkriterium. Svært mange marfanere har dural ectasia, men det er ikke et trekk som bare finnes ved MFS. Siden ekspertpanelet ønsker å vektlegge de trekkene og kriteriene som kan skille MFS fra andre liknende bindevevssykdommer, foreslår de at DE ikke lenger vurderes som en like viktig manifestasjon som utvidelse av aortaroten og linsedislokasjon.

I følge utkastet til reviderte kriterier er tilstedeværelse av de to hovedtrekkene, aortarotaneurisme/disseksjon og ectopia lentis, tilstrekkelig for diagnose. Dersom bare ett av

disse trekkene er til stede, kreves det i tillegg funn av MFS-givende mutasjon i *FBNI*-genet eller oppfyllelse av såkalt ”kombinert systemisk manifestasjon” for å gi diagnosen.

Ekspertpanelet har designet et scoringssystem for systemiske manifestasjoner, der man ved å kombinere ulike trekk kan oppfylle ”kombinert systemisk manifestasjon”. De trekkene som inngår i dette systemet har fått tildelt et bestemt antall poeng og består av følgende manifestasjoner: vrist og tommeltegn, bryst- og fotdeformiteter, pneumothorax, dural ectasia, protrusio acetabuli, endrede kroppsrasjoer (reduert øvre segment på nedre segment-ratio og økt armspenn/høyde-ratio), skjevhet i rygg, redusert albuekstensjon, visse ansiktstrekk, striae, myopi og mitralklaffprolaps. Maksimalt kan man i sum få 20 poeng, men en sum på 7 eller flere poeng oppfyller ”systemisk involvering”.

De reviderte Gentkriteriene vektlegger funn av *FBNI*-mutasjon høyere enn dagens GK, selv om det heller ikke i det nye forslaget er absolutt nødvendig å gjøre genetiske undersøkelser for å stille diagnosen. (Dette kan være av praktisk betydning i land der det utgjør en stor kostnad å få utført disse analysene.) Videre foreslås det at noen av de mindre spesifikke manifestasjonene ved MFS (tidligere omtalt som bikriterier) blir fjernet eller får mindre verdi.

Dersom en pasient oppfyller de reviderte Gentkriteriene, men samtidig har trekk som kan peke i retning av andre og til dels overlappende bindevevssykdommer, kreves det etter de nye retningslinjene at man fortsetter å undersøke pasienten slik at man kan skille ut de som skal ha en annen diagnose. Særlig nevnes Loeys-Dietz syndrom, vaskulær Ehlers-Danlos syndrom og Sprintzen-Goldberg syndrom i denne sammenhengen. Det er viktig at pasientene får riktig diagnose ettersom de ulike sykdommene har særegne risikoprofiler og egne behandlingsprotokoller.

Til sist ønsker man gjennom de foreslåtte kriteriene å gi en bedre vurdering av barn, som ennå ikke har utviklet alle sykdomstrekk, og voksne der man er usikker på om MFS er rett diagnose. I slike tilfeller påpekes det at pasienten skal veiledes og følges opp over tid.

Dermed vil de nye retningslinjene kunne forsinke en endelig MFS-diagnose, men dette anses som bedre enn å gi en slik alvorlig diagnose for tidlig – og kanskje feilaktig.

4.7. Patogenese

Eldre teori: strukturfeil i fibrillin gir svakt bindevev

Dietz et al rapporterte i 1991 at Marfans syndrom har sin årsak i mutasjoner i *FBNI*-genet (5). Sammen med kunnskap om at fibrillin-1 er en viktig byggestein i mikrofibrillene i extracellulær matrix (10, 26), førte mutasjonsoppdagelsen til at det ble dannet en hypotese for sykdomsmekanismen. Teorien gikk ut på at ettersom fibrillin er en viktig komponent i bindevevet (eksempelvis i karvegg og øye), så skyldtes sykdomstrekkene ved MFS at en strukturfeil i fibrillin ga et ”svakere” bindevev (27). Hypotesen førte til optimisme og håp om mer effektiv behandling – og kanskje til og med en kur for sykdommen. Teorien om det ”svake” bindevevet kunne likevel ikke forklare alle trekkene ved MFS. For eksempel ga den ingen forklaring verken på den økte veksten av rørknokler, underutviklingen av muskel- og fettvev eller den lave tettheten av mineraler i beinvevet som var observert hos marfanere (27). Det ble derfor klart at det var behov for videre forskning før en kunne håpe på mer effektiv behandling.

Nyere studier – ny teori: strukturfeil i fibrillin gir oversignalering av TGF- β

Nye studier kom i gang basert på undersøkelser av ”Marfan-mus”. På laboratoriet ble det introdusert mutasjoner (som man visste ga MFS hos mennesker) i fibrillin-1-genet hos mus (27). Dyrene utviklet dermed klassisk Marfan-problematikk, og forskerne fikk anledning til å se nærmere på patogenesen ved tilstanden. De fant ut at fibrillin-1, i tillegg til sin strukturelle rolle i bindevevet, også spiller en viktig rolle som regulator av cytokinet ”transforming growth factor beta” (TGF- β). Fibrillin-1 inneholder en rekke bindingssteder for TGF- β og kan dermed binde dette cytokinet og holde det inaktivt. Feil i fibrillin-strukturen vil kunne føre til redusert binding – og dermed økt mengde og aktivitet av TGF- β .

Man visste fra studier innen diabetisk nefropati, at angiotensin øker nivået av TGF- β mens angiotensin reseptor-blokkere (ARBs) senker nivået (28). Da bindingssetene for

TGF- β på fibrillin ble kjent, begynte flere forskningsmiljøer å studere hvorvidt økt mengde TGF- β kunne spille en rolle ved Marfans syndrom. Dietz og hans kolleger viste ved hjelp av musemodellene at affisert vev har økt mengde TGF- β (27).

Videre avdekket studier at utviklingen av flere viktige trekk ved MFS (som dilatert aortarot og forandringene i klaffeapparatet, lunger, muskel og skjelett) alle er trekk som er assosiert med økt TGF- β signalering (27). Dette var ny og spennende kunnskap. Optimismen økte betydelig da man også fant ut at alle disse trekkene kunne forhindres – eller til og med reverseres – i mus ved å gi dem et antistoff (ARB) som bandt seg til TGF- β og dermed reduserte aktiviteten av dette cytokinet (29). En klinisk pilotstudie gjennomført på en liten gruppe barn med alvorlig form for MFS, har også gitt oppmuntrende resultater (30).

Disse nye resultatene endret forståelsen av sykdomsmekanismen ved MFS dramatisk og behandlingsstrategien ble forandret. Tidligere søkte forskerne å finne en behandling som kunne ”styrke” den extracellulære matrixen eller erstatte det skadde fibrillin. Nå er siktemålet å finne en effektiv behandling ved å modulere signaleringen av TGF- β , det vil si dempe oversignaleringen (27).

4.8. Oppfølging og behandling

Viktige oppfølgings- og behandlingstiltak

Grunnpilarene for oppfølging og behandling av pasienter med MFS kan kort oppsummeres slik:

- Presis diagnosesetting – Gentkriteriene
- Råd om livsstil – fysiske restriksjoner
- Medisiner: β -adrenerg blokade (motvirke blodtrykksstigning)
- Jevnlig undersøkelse av kartreet med ekkokardiografi og CT/MR
- Profylaktisk kirurgi – reparasjon av aortaaneurismer
- Årlig undersøkelse av øyne – med tanke på ectopia lentis
- Eventuell kirurgisk korreksjon av skjelettdeformiteter
- Informasjon om risiko knyttet til svangerskap og fødsel for kvinner med MFS

Tidlig og riktig diagnose er helt essensielt for at videre oppfølging og behandling skal bli til det beste for pasienten. De gjeldene Gentkriteriene og den nylig foreslåtte revideringen av disse er allerede omtalt. I det følgende vil jeg først oppsummere fremskrittene i behandlingen av MFS og deretter utdype utvalgte oppfølgingspunkt fra listen nevnt over.

Positiv utvikling de siste 30 årene

Reed E. Pyeritz publiserte i 2009 en artikkel i tidsskriftet "Heart" som hadde tittelen: "Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy". Der skriver han at for en potensielt letal tilstand som Marfans syndrom, måles fremskritt i behandlingen gjennom økning i forventet levealder. Tidlig på 1970-tallet var gjennomsnittlig levealder for marfanere omkring 40-50 år (31). Dødsårsaken var ofte akutt disseksjon eller hjertesvikt som følge av svikt i klaffeapparatet. I løpet av de siste 30 årene har det skjedd store fremskritt som har gitt pasienter med MFS mange ekstra leveår.

Profylaktisk kirurgi

Den viktigste årsaken til at marfanere i dag har lenger forventet levealder enn i 1970, er utviklingen innenfor de kirurgiske teknikkene som benyttes ved profylaktisk reparasjon av aortaaneurismer (31). Særlig trekker Pyeritz i sin artikkel fram "Bentalls teknikk" som ble utviklet på 70-tallet. Denne teknikken har redusert postoperative komplikasjoner og gjort det enklere å operere mindre aneurismer. Med lavere terskel for å intervensere, kommer pasientene tidligere til planlagt kirurgi – og resultatet er at færre får akutt disseksjon og/eller ruptur. I følge den samme artikkelen opereres voksne i dag rutinemessig når diameteren på aortarotaneurismet når 4,5-5,0 cm. Eventuelt opereres de enda tidligere dersom utvidelsen ekspanderer særlig raskt over kort tid, eller dersom de har nær familie som har fått komplikasjoner ved små diametermål.

Monitorering av kartreet

For å registrere når utviklingen av aorta krever forebyggende kirurgi, er det viktig med regelmessige undersøkelser av kartreet ved hjelp av ekkokardiograf og/eller CT/MR. Dette krever systematisk oppfølging av MFS-pasientene.

Loeys et al (2010) skriver i sin artikkel at alle som oppfyller kriteriene for MFS skal følges opp årlig selv om det ikke er påvist utvidelser i aorta (13). Dersom det påvises aneurismeutvikling må kontrollene intensiveres og især dersom utvidelsen nærmer seg målene for kirurgi eller hvis utvidelsen ekspanderer raskt (lik/over 0,5 cm/år) – eller dersom det foreligger bekymring for pasientens hjerte/klaffe-funksjon. Barn som ikke har påvist forandringer i kar, kan undersøkes ved hjelp av ekko-doppler årlig, og voksne som ved gjentatte årskontroller har fine kar, kan følges med 2-3 års intervall.

Medikamenter

I tillegg til bedre kirurgiske metoder, har man de siste tiårene søkt å finne medisiner som kan redusere eller fjerne pasientens behov for kirurgi. Ambisjonen er å forsinke, eller helst forhindre, at aneurismer utvikles ved å benytte medisiner som reduserer haemodynamisk stress. Mest utbredt til dette formålet har i mange år vært bruk av β -adrenerg blokade (31). Behandlingen er nylig validert i en stor randomisert klinisk studie i Frankrike (32).

Som tidligere nevnt er det gjennomført flere studier – og noen pågår også nå – for å teste ut alternative medisiner til β -blokkere for denne pasientgruppen. Det utføres for tiden en stor randomisert multisenter studie der effekten av Losartan® (en ARB) testes ut gitt i stedet for eller i tillegg til β -blokkeren Atenolol® (33). Forskerne ønsker å finne ut om ARB i tillegg til å senke blodtrykket, også kan redusere oversignaleringen av TGF- β , som er selve kilden til at de kliniske manifestasjonene utvikles hos denne pasientgruppen.

Det er en viktig hypotese som testes ut, og det vil bety mye for marfanere verden over dersom resultatene av ARB-studien blir gode. Selv om forsøkene på mus viste lovende resultater (29), er det er nødvendig å studere hvorvidt man får de ønskede effektene også på mennesker før man kan anbefale behandlingen til en større pasientpopulasjon. Pyertitz skriver at hvis studien går bra, er det et historisk stort fremskritt innen ”translational medicine” (31). Dette illustrerer betydningen av å forstå patogenesen for å finne en effektiv behandling for sykdommen og dermed bidra til enda bedre forventede leveutsikter for pasientgruppen.

Fysiske restriksjoner – tilpasning av livsstil for å unngå stress på hjerte/kar

Det er viktig for marfanere, som for folk flest, å være i fysisk aktivitet. Marfanpasienter anbefales likevel å følge visse råd med hensyn til hvilke aktiviteter de kan bedrive og ved hvilken intensitet. Ved å begrense seg til et moderat aktivitetsnivå, vil stresset på aorta reduseres. Håpet er at man dermed unngår eller forsinker utviklingen av utvidelser i kartreet. Generelt bør marfanere unngå isometrisk trening og de frarådes å delta i kontaktidretter (som for eksempel fotball) for å hindre brysttraumer (13, 31). Leger som følger opp pasienter med MFS bør ha i bakhodet at det er viktig at pasienten ikke inaktiveres på grunn av sine fysiske restriksjoner, men heller gi anbefalinger om aktivitetsbegrensinger som er tilpasset den enkelte pasientens situasjon. Det gis nyttig veiledning om dette blant annet på National Marfan Foundation sine nettsider (<http://www.marfan.org>) og i retningslinjer fra American Heart Association (<http://www.heart.org/HEARTORG/>).

Informasjon om risiko ved svangerskap

Kvinner med MFS i fertil alder har økt risiko for akutt disseksjon under svangerskapet – spesielt i siste trimester – og særlig rett før, under og etter fødsel (13, 31). Disse kvinnene må derfor informeres spesielt om dette og følges tettere opp under svangerskapet enn friske kvinner. Risikoen for aortakomplikasjon øker når aortaroten er mer enn 4,0 cm ved starten av svangerskapet (34).

Overlevelsen for marfanere har bedret seg som følge av mer presis diagnosesetting, tettere oppfølging, veiledning om livsstilsendringer, medisinerings med β -blokade og ikke minst ved profylaktisk reparasjon av aortaroten. Vi står på trappene til å kunne tilby behandling direkte knyttet mot den underliggende patogenesen. Denne behandlingen tar sikte på å modullere oversignallingen av TGB- β , noe som kan ha virkning ikke bare mot aortasykdom, men mot de fleste systemiske manifestasjoner. Hvis studiene fører frem og behandlingen lykkes, vil det være et stort gjennombrudd i behandlingen av MFS.

5 Loeys-Dietz syndrom (LDS)

5.1. Historikk

Loeys-Dietz syndrom ble først beskrevet i 2005 av Loeys et al (35). Forskergruppen beskrev da en pasientgruppe på 16 personer (fra 10 familier) med et nytt aortaaneurisme-syndrom. Pasientene i gruppen hadde ulike mutasjoner – både lokalisasjon og type mutasjon varierte mellom familiene. Felles for alle var imidlertid at de hadde feil i enten *TGFBR1*- eller *TGFBR2*-genet. Forkortelsen TGFBR står for ”Transforming Growth Factor Beta Receptor” og man skjelner mellom genet for reseptor type 1 og 2. Genfeilene forårsaket endringer i pasientens utvikling av hjerte/kar, nervesystem, kranium/ansikt og skjelett.

Det nye syndromet har siden fått navn etter Bart L. Loeys, som var førsteforfatter, og Harry C. Dietz, som var ankerforfatter av originalartikkelen (36). I dag er betegnelsen ”Loeys-Dietz syndrom” relativt godt innarbeidet og sykdommen har fått fastsatt ”Online Mendelian Inheritance in Man number”.

Allerede i originalartikkelen beskrev forskergruppen sykdommens nedarvingsmønster, viktige kliniske uttrykk og trekk ved dens patogenese. Siden har flere forskerteam bidratt til å besvare noen av de mange spørsmål som er reist om den nye sykdommen, men det er fortsatt mye man ikke vet. Gjennomgangen av LDS følger samme lest som gjennomgangen av MFS, men ettersom kunnskap og tilgjengelig informasjon er mer begrenset for LDS, blir gjennomgangen noe mindre utfyllende.

5.2. Nedarvingsmønster og prevalens

Loeys-Dietz syndrom har samme nedarvingsmønster som Marfans syndrom. Begge er genetiske bindevevssykdommer som nedarves autosomt dominant (35). Det fører til at barn av par hvor én av foreldrene har LDS, vil ha 50 % risiko for å få sykdommen.

Ifølge Choo et al (2009) er prevalensen av dette syndromet foreløpig ikke kjent. Forskergruppen pekte i sin artikkel på at LDS kan forekomme hyppigere enn først antatt,

og at pasienter feilaktig kan være diagnostisert med andre bindevevssykdommer, for eksempel Marfans syndrom, Ehlers-Danlos syndrom, Beals syndrom, Larsens syndrom og "arthrogryposis complexes" (36).

Også i Norge er kunnskapen om utbredelsen av LDS fortsatt begrenset. Ved et kurs på TRS for voksne pasienter med LDS og deres pårørende, ble det i juni 2010 opplyst at kompetansesenteret hadde kontakt med 23 personer (fra fem slekter her i landet) med Loeys-Dietz syndrom. Per 25. august 2010 er i underkant av 50 personer med kjent mutasjon i *TGFBR*-genene registrert ved Rikshospitalet i Oslo (8).

5.3. Penetrans og ekspressivitet

Allerede i den første artikkelen av forskergruppen til Loeys og Dietz ble det konstatert at sykdommen har sterkt varierende uttrykk (ekspressivitet) hos forskjellige LDS-pasienter (35). Det finnes i dag ikke mye kunnskap om sykdommens penetrans blant annet fordi man ikke er ferdig å beskrive pasientene med LDS (8). Her må vi avvente videre forskning.

5.4. Mutasjon i *TGFBR1*- og *TGFBR2*- genene

LDS skyldes mutasjon i *TGFBR1*- eller *TGFBR2*-genet (35). Disse genene er mindre enn *FBN1* som er mutert ved Marfans syndrom. *TGFBR1* består av 9 exon, og *TGFBR2*- av 7 exon (37).

Mutasjonene er spredd utover de to genene. Det er kartlagt færre sykdomsgivende mutasjoner for LDS enn for MFS, men Stheneur et al rapporterte i 2008 lokalisasjonen til 23 mutasjoner i *TGFBR2*-genet, og 6 mutasjoner i *TGFBR1*-genet. De fant at exon 4 oftest var mutert i *TGFBR1* og exon 4-7 i *TGFBR2* (37). Dette er ikke så ulikt det Loeys et al fant i sin studie i 2006, bortsett fra at de mutasjonene de undersøkte i *TGFBR1*-genet hadde noe større spredning innad i genet, i hovedsak lokalisert til exon 4, 6 og 9 (38).

Det er ulike typer mutasjoner som rammer *TGFBR*-genene. Begge forskergruppene fant at den hyppigst forekommende mutasjonstypen hos LDS, i likhet med MFS, var missensmutasjoner (37, 38).

Genotype-fenotype korrelasjon

Siden det er snakk om to ulike gener, skulle man kanskje tro at pasientene ville få ulik fenotype (sykdomsuttrykk) avhengig av hvilket gen som var mutert. Så langt har forskningen ikke gitt belegg for dette (38, 39). Det er ikke funnet ulike sykdomstrekk som gjør at man klinisk kan skille pasientgrupper med mutasjon i henholdsvis *TGFBR1* eller *TGFBR2* fra hverandre.

I en artikkel utgitt i 2006 valgte Loeys og kolleger likevel å dele inn LDS-pasienter i forskjellige kategorier (38). Pasientene ble delt i to hovedgrupper. Inndelingen ble ikke gjort ut fra hvilket gen som var mutert, men på grunnlag av om pasientene hadde typisk ”cranofacial involvering” (kløyvd gane, hypertelorisme og craniosynostose) eller ikke. Pasientene som hadde slike typiske kranie- og ansiktstrekk ble kalt LDS type I. Den andre pasientgruppen, som ble kalt type II, hadde ikke disse abnormitetene (eventuelt kun isolert bifid uvula) (36, 38).

5.5. LDS – kliniske manifestasjoner

Personer med LDS har varierende grad av sykdomspåvirkning, men felles for pasientgruppen er involvering av hjerte/kar, muskel/skjelett og sentralnervesystemet (36).

I 2005 beskrev Loeys og Dietz med kolleger en ”triade” av karakteristiske fenotypiske trekk knyttet til det nye aortaaneurisme-syndromet (35). Disse var:

- Snodde arterier (arterial tortuosity) og utbredte vaskulære aneurismer og disseksjoner
- Hypertelorisme (stor avstand mellom øynene)
- Bifid uvula og/eller kløyvd gane

Det kan kanskje diskuteres hvorvidt det er nyttig å dele inn Loeys-Dietz syndrom i type I og type II slik som beskrevet over, men jeg vil begrense meg til å gi en kort beskrivelse av bakgrunnen for at de valgte å dele inn pasientgruppen på denne måten.

Forskerteamet gjennomførte kliniske og molekylære undersøkelser av 52 affiserte familier. 40 personer ble diagnostisert med ”klassisk Loeys-Dietz syndrom” på bakgrunn av de typiske kranie- og ansiktstrekk. Disse pasientene ble gruppert som ”LDS type I”. Noen av disse hadde mutasjon i *TGFBR1*-genet mens andre hadde mutasjon i *TGFBR2*-genet.

Videre undersøkte de 40 pasienter som hadde vært mistenkt for å ha vaskulær Ehlers-Danlos syndrom, men som ikke hadde fått denne diagnosen fordi de ikke hadde den mutasjonen i type 3 kollagen-genet (*COL3A1*) som er årsak til denne tilstanden. Disse pasientene hadde ikke de typiske craniofaciale trekkene som kjennetegnet den første gruppen. Da man undersøkte *TGFBR1*- og *2*-genene til pasientene, fant man mutasjoner i de nevnte genene hos 12 av pasientene. Disse 12 ble kategorisert som ”LDS type II”.

Forskergruppen fant at de to hovedtypene LDS kom ulikt ut med tanke på alder ved første vaskulære kirurgiske inngrep og død – som vist under:

Gjennomsnittsalder	LDS type I	LDS type II
Første vaskulære kirurgiske inngrep	16,9 år	26,9 år
Død	22,6 år	31,8 år

LDS type I kom altså noe dårligere ut enn type II, men felles for dem begge var svært aggressiv og utbredt arteriesykdom. Gjennomsnittlig alder ved død for begge grupper under ett var 26,0 år.

I en nylig utgitt artikkel hevder Murphy-Ryan et al (2010) at de aller fleste LDS-pasienter tilhører LDS type I. Hele tre fjerdedeler tilhører denne gruppen, mens den resterende fjerdedelen tilhører LDS type II. Når det gjelder hvilket gen LDS-pasientene har

mutasjon i, viser deres gjennomgang av foreliggende materiale at 75 % har mutasjon i *TGFBR2* mens 25 % har mutasjon i *TGFBR1* (39).

Craniofacial severity index

Allerede i den nevnte artikkelen fra 2006 (38) ble det benyttet en craniofacial alvorlighetsindeks for å vurdere om tilstedeværelse og omfang av kranie- og ansiktsforandringer kunne indikere sykdomsgrad. Graderingen av abnormitet gikk fra 0 til 11. Det ble antatt at tallets størrelse var en indikator på alvorlighetsgrad og aggressivitet av arteriesykdom hos pasienten. Resultatene viste at høy score på indeksen sammenfalt med mer aggressiv sykdom og tidligere død.

Når det gjelder kliniske karakteristikk ved LDS kan konklusjonene fra Murphy-Ryan et al 2010 (39) kort sammenfattes slik:

Fellestrekk for både LDS-type I og II:

- Forandringer i karsystemet forekommer svært hyppig hos begge typer LDS. De viktigste forandringene er aneurismedannelser og disseksjoner i både aortaroten og andre deler av arterietreet. I tillegg er det vanlig at krøllete arterier (arterial tortuosity) har stor utbredelse. Disse trekkene er mer aggressive hos LDS-pasienter enn hos pasienter med MFS.
- Forandringer i skjelettsystemet ses også hos begge typer LDS. Pasientene kan ha deformiteter i brystkassen, skjev rygg (scoliose), løse ledd og sublaksasjoner, arachnodactyli (lange og smale fingre og tær) og Marfanoid habitus.
- Øyeforandringer som nærsynthet (myopi), skjeling (strabisme), blå senehinne (blue sclera) og netthinneløsning nevnes også i forbindelse med begge grupper.
- Forandringer i nervesystemet – den viktigste av disse er dural ectasia.
- Forandringer i hud og hinner. Av hudpåvirkning nevnes at pasienter fra begge LDS-grupper lett får blåmerker samt har forsinket arrdannelse og atrofiske arr. Når det gjelder forandringer i hinner, er særlig hulorganer (som milt, magesekk og livmor) utsatt for ruptur. Pasientene kan også få ulike typer brokk (hernia).
- Påvirkning av lungene – vanligst er pneumothorax.

Ulikheter mellom type I og II:

- Forandringer i ansikt og kranie ses særlig hos pasienter med LDS type I.
- Visse sykdomstrekk i huden – som mer gjennomsiktig hud og fløyelsaktig hud – finnes særlig hos pasienter med LDS type II.

Ny studie – sammenlikning av LDS og MFS gir mer modererte tall

I 2009 publiserte Attias et al en sammenlikning av kliniske manifestasjoner og utfall hos 71 LDS-pasienter og 243 Marfan-pasienter – og i tillegg 50 friske slektninger av LDS-pasientene som en kontrollgruppe (40). (Alle LDS-pasientene hadde mutasjon i *TGFBR2*-genet.)

Andelen med aortadilatasjon var så godt som like høy hos LDS- og MFS-pasientene (78 % og 79 %). Andelen som hadde gjennomgått aortakirurgi var også relativt lik, henholdsvis 31 % av LDS-pasientene og 27 % av marfanerne. Det samme var gjennomsnittlig alder ved det første kirurgiske inngrepet i thorax, som var 35 år for LDS-pasientene og 39 år for Marfan-pasientene. Studien viste videre at 14 % av LDS-pasientene og 10 % av Marfan-pasientene hadde utviklet aortadisseksjon. Også dette er relativt likt. Det samme gjaldt gjennomsnittlig alder når dette skjedde (38 og 39 år). Denne delen av studien viste med andre ord stor likhet mellom LDS- og Marfan-pasientene med hensyn til de nevnte kliniske manifestasjonene.

Attias et al påviste derimot en stor forskjell på et annet punkt. Hos LDS-pasientene var foranledningen til at familiene (som pasientene kom fra) fikk fastslått LDS-diagnose i hele 65 % av tilfellene at det oppstod aortadilatasjon, disseksjon eller plutselig død hos et familiemedlem. En slik akutt vaskulær krise var hos Marfan-pasientene foranledning for diagnosen hos bare 32 prosent av familiene, altså bare halvparten så stor andel.

Dødsraten var generelt høyere ved LDS enn ved MFS før diagnosen var fastsatt. Imidlertid fant Attias et al at i familier hvor diagnosen var kjent, viste dødsraten seg å være relativt lik. Forskerne oppsummerte det slik: "The rate of death was greater in

TGFBR2 families before diagnosis but similar once the disease had been recognized” (40).

Dette viser tydelig hvor viktig det er at LDS-pasientene får fastsatt diagnose tidlig og kommer i gang med adekvat oppfølging og behandling. Når dette er tilfelle, blir ikke prognosen så dramatisk forskjellig mellom pasienter med LDS og MFS som tidligere studier har antydnet.

5.6. Diagnosesetting

Det foreligger ikke noe veletablert kriteriesett for å diagnostisere LDS – slik det finnes for MFS. Funn av typiske kliniske trekk og mutasjon i et av *TGFBR*-genene kan føre til diagnosen.

5.7. Patogenese

MFS og LDS har det felles at en genfeil resulterer i forstyrrelser i signalveien for TGF- β . Samtidig er det vesentlige forskjeller i årsaken til forstyrrelsene.

I MFS gir mutasjon i *FBNI*-genet et redusert uttrykk, endret stabilitet eller forandret struktur av fibrillin 1-proteinet. Færre funksjonelle fibrillin 1-proteiner resulterer i en overaktivering av TGF- β signalveien med påfølgende tegn og symptomer på MFS. Ved LDS ligger feilen lengre distalt i TGF- β signalveien som følge av mutasjoner i andre gener, henholdsvis *TGFBR1* og -2 (36).

Signalveien for TGF- β omfatter en stor familie cytokiner som binder til en type 1 reseptor, en serine-threonine reseptor kinase. Denne fosforylerer en type 2 reseptor og av det følger en aktivering av transkripsjonsfaktorer. Signalveien er sentral i mange grunnleggende cellulære prosesser, herunder celledifferensiering, embryogenese og apoptose. I flere syndromer er det funnet feil i denne avgjørende signalveien. Det gjelder blant annet Marfans syndrom, Sphrintzen-Goldberg syndrome og Loeys-Dietz syndrom (36).

Genotypen hos LDS gir strukturforstyrrelser i aortas medialag. Dette rammer arkitekturen av de elastiske fibre og gir en økning av kollagen som fører til LDS fenotype (36).

5.8. Oppfølging og behandling

Pasienter som har fått diagnosen Loeys-Dietz syndrom vil ha stor nytte av tett oppfølging og behandling. Selv om forskningen er relativt fersk på området, er det en del viktige tiltak som er dokumentert som nødvendige – og utformet etter samme lest som ved MFS:

- Tidlig og korrekt diagnose
- Livsstiltilpasninger - fysiske restriksjoner som søker å redusere stresset på aorta.
- Medisiner: β -blokade
Studiene som søker å finne alternativ medisin til Marfanpasienter, er i høyeste grad også akutte for LDS-pasienter ettersom mutasjonene i *TGFBR*-genene også gir oversignalling av TGF- β .
- Overvåking av hele kartreet ved hjelp av ekkokardiografi og CT/MR
Over 2/3 av pasientene med LDS har aneurismesykdom utover aorta ascendens. Områder som ofte rammes av aneurisme/disseksjons-utvikling er: torakal- og bukaorta, arteria pulmonalis, koronarkar, vertebrale kar, carotisarteriene, kar til milten og arteria mesenterica inferior og superior. Williams et al (2007) anbefaler at pasienter med LDS følges opp med ekko-doppler hver 3. måned og årlige MR/CT-undersøkelser av totalaorta (41).
- Profylaktisk kirurgi – ved mindre diameter enn ved MFS
Arteriene utvides og blir krøllete (tortuosity) tidligere, progredierer raskere og dissekerer og/eller sprekker tidligere enn ved MFS (36). På bakgrunn av dette anbefales profylaktisk kirurgi ved mindre diameter for denne pasientgruppen – sammenliknet med marfanere. I følge Williams et al (2007) bør voksne og store barn få byttet ut aortaroten når diameteren er over 4 cm. Hos barn bør dette skje enda tidligere dersom de har aorta-annulus som kan akseptere et graft som kan tillate videre vekst (vanligvis diameter lik/over 2 cm) (41). I løpet av en studie der det ble utført 59 vaskulære kirurgiske inngrep på LDS-pasienter (38), døde én pasient i forbindelse med inngrepet. Sammenliknet med tall fra karkirurgi på

vaskulære Ehlers-Danlos pasienter (som tåler slik kirurgi svært dårlig), synes peroperativ mortalitet å være markant lavere for LDS-pasienter – og resultatene tyder på at LDS-pasienter tåler kirurgiske inngrep bedre.

- Informasjon til kvinner med LDS om risiko ved svangerskap og fødsel

I Loeys og Dietz sin studie fra 2005 ble det observert alvorlige svangerskapsrelaterte komplikasjoner for 6 av 12 kvinner som gjennomgikk svangerskap. De 12 kvinnene (fem fra type I og sju fra type II) gjennomgikk 21 svangerskap, og i 6 tilfeller oppstod alvorlige komplikasjoner under eller rett etter fødsel. Fire av kvinnene fikk aortadisseksjon og to fikk uterusruptur. To av hendelsene oppstod under første svangerskap, tre under andre svangerskap og én under et senere svangerskap (38).

6 Oppsummering - konklusjoner

6.1. Viktige likheter og forskjeller mellom MFS og LDS

Både Marfans syndrom og Loeys-Dietz syndrom er bindevevssykdommer som nedarves autosomt dominant. Begge sykdommene påvirker en rekke organsystemer – og i stor grad de samme systemene. Hos begge pasientgruppene er det i hovedsak komplikasjoner relatert til hjerte/kar som tar liv.

MFS har vært kjent lenge, mens LDS først ble beskrevet i 2005. Av de pasientene som etter 2005 har fått diagnosen LDS, hadde flere tidligere diagnosen MFS. Omfanget av studier som er utført av de to sykdommene er meget forskjellig. MFS er en mer utbredt sykdom enn LDS og et lengre forskningsløp og større pasientmateriale har ført til en større kunnskap om MFS.

Nyere forskning har gitt betydningsfull kunnskap om likheter og forskjeller mellom disse to bindevevssykdommene når det gjelder patogenesen. MFS og LDS skyldes mutasjoner i ulike gener, henholdsvis i *FBNI*-genet og i *TGF β R*-genene. Det er derfor ulike trinn i den sentrale signalveien for TGF- β som forstyrres. Likevel er resultatet for begge tilstandene en oversignallering av TGF- β i vevet og i stor grad de samme kliniske manifestasjonene.

6.2. Betydningen av å skjelne mellom MFS og LDS

På bakgrunn av den foreliggende forskning kan det reises spørsmål om det er viktig å skjelne mellom disse to bindevevssykdommene – og i tilfelle hvorfor? Betydningen av å skjelne mellom MFS og LDS kan kanskje umiddelbart virke liten – ettersom både sykdommenes manifestasjoner, de farligste komplikasjonene og de til nå mest anvendte behandlingsmåtene i hovedsak er meget like. Likevel er distinksjonen mellom disse to bindevevssykdommene et fremskritt som har betydning på flere plan:

For det første gir etableringen av en egen diagnose for LDS mulighet til å forstå mer presist hva de to sykdommene innebærer og hva som fører til deres manifestasjoner. Det er i seg selv av betydning fra et vitenskapelig kunnskapsperspektiv.

For det andre gir distinksjonen og kunnskapen om ulike utløsende mekanismer for de to bindevevssykdommene et bedre utgangspunkt for videre forskning – ikke minst med tanke på å utvikle nye spesifikke behandlingsmåter for de to aktuelle sykdommene. Etersom LDS er beskrevet ganske nylig, har det til nå vært relativt lite spesifikk forskning rundt denne sykdommen. Forskningen har imidlertid begynt å levere resultater som er av betydning og potensialet i fremtidig forskning er større nå som de spesifikke mekanismene bak LDS er kartlagt.

6.3. Status for oppfølging og behandling av MFS og LDS

På bakgrunn av foreliggende forskning kan en reise spørsmål om de påviste forskjellene mellom MFS og LDS tilsier ulik oppfølging og behandling av de to pasientgruppene? Både for MFS- og LDS-pasienter og er det viktig at sykdommen blir oppdaget tidlig slik at adekvat oppfølging og behandling kan iverksettes. Dessuten er tidlig diagnose viktig for vedkommendes nærmeste slektninger. Siden sykdommen i begge tilfeller er genetisk, kan det være flere familiemedlemmer som er rammet uten å være klar over det – og som snarest bør komme til grundig utredning.

For personer som har fått en LDS- eller MFS-diagnose, gjelder i hovedsak de samme hovedpilarer for oppfølging og behandling:

- Livsstiltilpasninger: Både for personer med MFS og LDS er det viktig å unngå høyt blodtrykk, siden det utsetter karveggen for større belastninger og derved øker risikoen for karskade. Pasientene bør følgelig gjøre tilpasninger i sin livsstil, spesielt gjelder det restriksjoner med hensyn til type og intensitet av fysisk aktivitet.
- Blodtrykksenkende medisiner: Foreløpig er det β -blokkere som er den mest brukte medisinen for å redusere blodtrykket hos begge pasientgruppene. Blodtrykksenkende medisiner er ikke spesifikk behandling for verken MFS eller LDS, men en viktig generell behandling ettersom det for begge sykdommers vedkommende er komplikasjoner relatert til hjerte/kar som tar liv. Resultater fra nyere forskning gir indikasjoner på at ARBs kan ha gunstige effekter for begge

- pasientgruppene, siden de i tillegg til å senke blodtrykket kanskje også kan motvirke sykdomsutviklingen i betydelig grad. Dette er et spørsmål det nå er viktig å få avklart og dokumentert gjennom forskning og medisinsk utprøving.
- Hyppig bildeundersøkelse av hjerte/kar (med ekkokardiografi og MR/CT) og profylaktisk kirurgi: Både MFS- og LDS-pasienter bør undersøkes regelmessig for å kontrollere om det oppstår aneurismer og med hvilken hastighet disse utvikler seg. For å unngå at utvidelsen fører til ruptur eller disseksjon i karveggen, må man for begge pasientgruppene vurdere kirurgi tidligere enn det som er tilfelle for bindevevsfriske personer som får aneurismeutvikling i kartreet.
 - Informasjon om risiko forbundet med svangerskap/fødsel for kvinner med MFS eller LDS. I tillegg til tidlig informasjon før graviditet må disse også ha særlig oppfølging under svangerskapet og i forbindelse med fødselen.

Distinksjonen mellom LDS og MFS har ledet til ny forskning. De foreløpige forskningsfunn tyder på at det er forskjeller som har betydning for oppfølgingen og behandlingen av pasientene. Videre forskning må avdekke i hvilken grad dette er tilfelle og den konkrete differensiering som bør anbefales. Det viktigste som kan dokumenteres ut fra den foreliggende litteraturen synes å være to forhold:

- For LDS-pasientene må bildeundersøkelsene omfatte større deler av kartreet for å se etter aneurisme- og disseksjonsforandringer.
- Dersom det påvises aneurismer, må LDS-pasienter opereres tidligere – det vil si ved mindre diameter i karutvidelsene – enn det som gjøres ved MFS.

7 Referanser

1. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-26.
2. Judge DP, Dietz HC. Marfan syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965-76.
3. Marfan AB. Un cas de déformation congénital des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mém Soc Méd Hôp, Paris* 1896; 13: 220-226.
4. Rand-Hendriksen S. Marfan Syndrome – A Diagnostic Challenge: Aspects of a Norwegian cohort study. Oslo, 2010: 19-26.
5. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE et al. Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352: 337-39.
6. Ho NCY, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1978-81.
7. Pearson GD, Devereux R, Loeys B et al. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on Research in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Circulation* 2008; 118: 785-791.
8. Rand-Hendriksen S. *Pers med*.
9. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circulation* 2005; 111: 150-157.
10. Sakai LY, Keene DR, Engvall E et al. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499-2509.

11. Ramirez F. Fibrillin mutations in Marfan syndrome and related phenotypes. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6: 309-15.
12. Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1799-809.
13. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
14. Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH et al. Aortic Root Growth in Men and Women With the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1441-1444.
15. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64: 507-12.
16. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *Am J Cardiol* 1983; 52: 353-358.
17. Lundby R, Rand-Hendriksen S, Hald JK et al. Dural Ectasia in Marfan Syndrome: A Case Control Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009 Sep; 30(8): 1534-1540.
18. Osterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ et al. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology* 2001; 220: 514-18.
19. Villeirs GM, Van Tongerloo AJ, Verstraete KL, et al. Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome: assessment by CT. *Neuroradiology* 1999; 41: 850-854.

20. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet* 1999; 354: 910-13.
21. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM et al. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine* 2000; 25: 1562-1568.
22. Weigang E, Ghanem N, Chang XC, et al. Evaluation of three different measurement methods for dural ectasia in Marfan syndrome. *Clin Radiol* 2006; 61: 971-78.
23. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. St Louis: C.V. Mosby Co., 1956.
24. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979; 300: 772-777.
25. Beighton P, De Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581-594.
26. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW et al. Purification and Partial Characterization of Fibrillin, a Cystein-rich Structural Component of Connective Tissue Microfibrils. *J Biol Chem* 1991; 266 (22): 14763-14770.
27. Pyeritz RE. A Small Molecule for a Large Disease. *N Engl J Med* 2008; 358 (26); 2829-2831.
28. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF-B as the major mediator. *J AM Soc Nephrol* 2004; 15 (Suppl 1): 55-57.

29. Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al. Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science* 2006; 312 (5770): 117-121.
30. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP et al. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 2787-2795.
31. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart* 2009; 95 (3): 173-175.
32. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM et al. Effect of Beta-Blockade on Ascending Aortic Dilatation in Children With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 406-409.
33. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of β -blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: 624-631.
34. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1599-1606.
35. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275-81.
36. Choo JTL, Tan TH, Lai AHM et al. Loeys-Dietz syndrome: a Marfan-like syndrome associated with aggressive vasculopathy. *Singapor Med J* 2009; 50(10): e353-e357.

37. Stheneur C, Collod-Bérout G, Faivre L et al. Identification of 23 *TGFBR2* and 6 *TGFBR1* Gene Mutations and Genotype-phenotype Investigations in 457 Patients with Marfan Syndrome Type I and II, Loeys-Dietz Syndrome and Related Disorders. *Hum Mutat* 2008; 1031 (29): 284-295.
38. Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- β Receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788-798.
39. Murphy-Ryan M, Psychgios A, Lindor NM. Hereditary disorders of connective tissue: A guide to the emerging differential diagnosis. *Genet Med* 2010; 12(6): 344-354.
40. Attias D, Stheneur C, Roy C et al. Comparison of clinical Presentations and outcomes Between Patients with *TGFBR2* and *FBN1* Mutations in Marfan syndrome and Related Disorders. *Circulation* 2009; 120: 2541-2549.
41. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU et al. Early Surgical Experience With Loeys-Dietz: A new Syndrome of Aggressiv Thoracic Aortic Aneurism Disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 757-763.