



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

*Hartafwijkingen
bij het Marfan syndroom*

Lieke Rozendaal
kindercardioloog LUMC



20 januari 2015

Marfan syndroom



- Autosomaal dominant overervende bindweefselziekte
- Incidentie 1/5000, 25-30% nieuwe mutatie
- Mutaties (>800) in FBN1-gen op chromosoom 15q21
- Variabele expressie, genotype \neq fenotype (ook binnen families)
- Meestal worden manifestaties op kinderleeftijd duidelijker naarmate leeftijd toeneemt. Echter bij ernstige (hart-)afwijkingen wordt diagnose veel eerder gesteld, bv < 1 jaar bij ernstige infantiele Marfan syndroom of vanwege positieve mutatie met/zonder hartafwijkingen.
- Prognose bepalend door cardiovasculaire complicaties
- Levensverwachting verschoven van 40 naar 70 jaar

Levensverwachting verschoven van 40 naar 70 jaar



Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy

Reed E Pyeritz

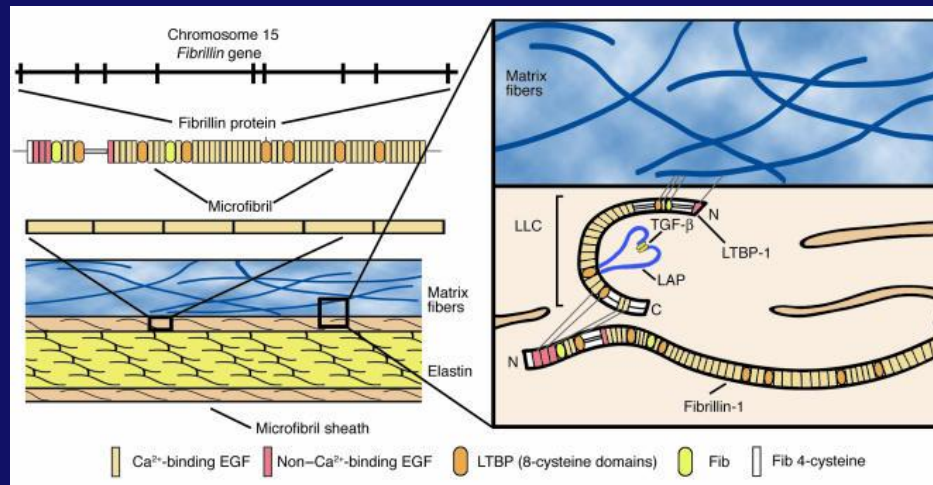
Heart 2009 95: 173-175 originally published online November 10, 2008

In conclusion, over the past three decades the outlook for patients with MFS has brightened considerably. Survival has improved owing to improved diagnosis, prospective management, life-style adaptations, β -adrenergic blockade

and, especially, prophylactic repair of the aortic root. We are now on the verge of treatment directed specifically at the underlying pathogenesis, not just of the aortic disease, but of most systemic manifestations. If this comes to pass, MFS will forever be recognised as one of the first successes of translational medicine.

Marfan syndroom, etiologie

- Fibrilline-1 (glycoproteïne); onderdeel van extracellulaire matrix microfibril (structurele functie), maar ook interactie met en regulatie signalering Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta). Dysregulatie: Up-regulatie van cellulaire proliferatie, differentiatie, synthese en celdood.



Marfan syndroom, diagnose

- Diagnose gesteld dmv criteria van verschillende orgaansystemen (musculoskeletaal, oog, hart, long) met/zonder positieve familie
- Complex vanwege hoge variabiliteit in presentatie, leeftijdsafhankelijke presentatie van kenmerken, geen gouden standaard en grote differentiaal diagnose.
- 1986 in Berlijn (Berlin nosology)
- 1996 in Gent (Ghent nosology) (2 major + 1 minor of 1 major + 1 minor bij pos familie)
- 2010 gereviseerde Ghent criteria ter verfijning (leeftijd en uitsluiten dd)

Cardiovasculaire afwijkingen

- Aorta (wortel) dilatatie (50-60%)
 Gevolgen: dissectie, aortakleplekkage
- Mitralisklepprolaps met/zonder lekkage
- Pulmonalisarterie dilatatie
- Zelden structurele hartafwijkingen
- Zelden kamerritmestoornissen

- Neonatale Marfan syndroom, aparte vorm

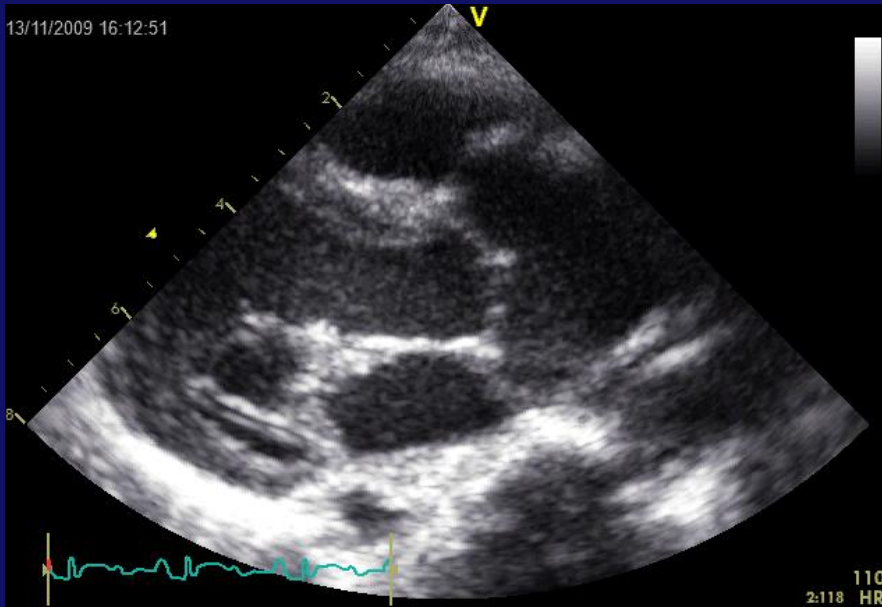
Cardiovasculaire afwijkingen

- Aorta (wortel) dilatatie (50-60%)

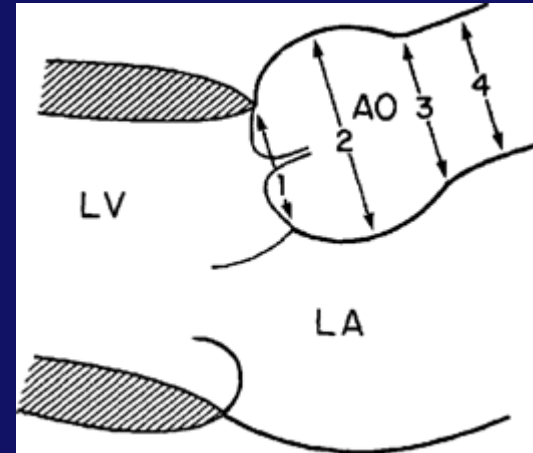
Gevolgen: **dissectie**, aortakleplekkage

- **Mitralisklepprolaps** met/zonder lekkage
- Pulmonalisarterie dilatatie
- Zelden structurele hartafwijkingen
- Zelden kamerritmestoornissen
- **Neonatale Marfan syndroom**

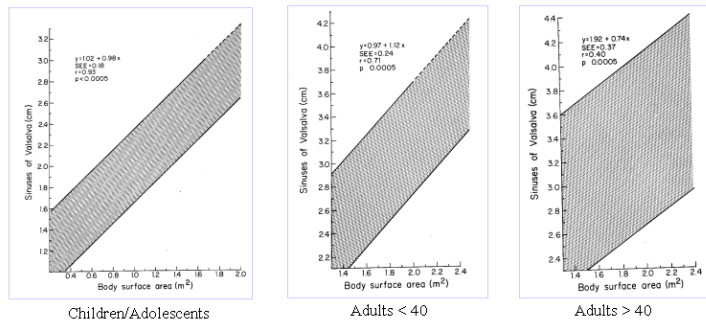
Aortaworteldilatatie (60%)



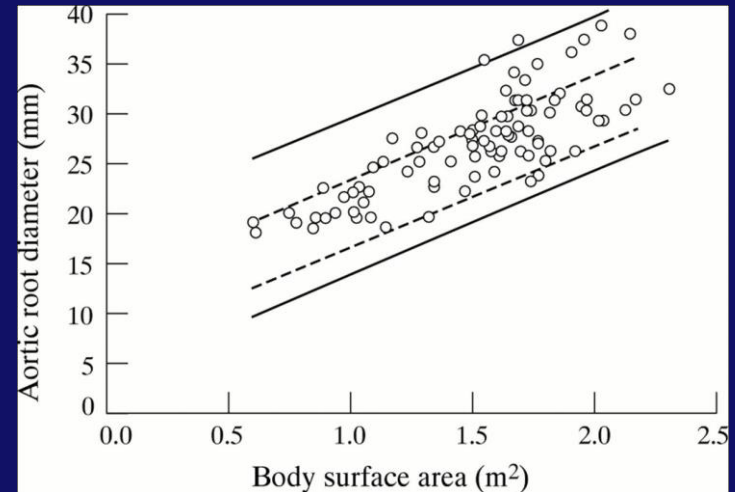
Aortawortel diameter belangrijkste voorspeller complicaties



DETECTION OF AORTIC DILATATION 2-Dimensional Nomograms



Roman et al. Am J Cardiol 1989; 64:507-512



Rozendaal et al, Heart 1998

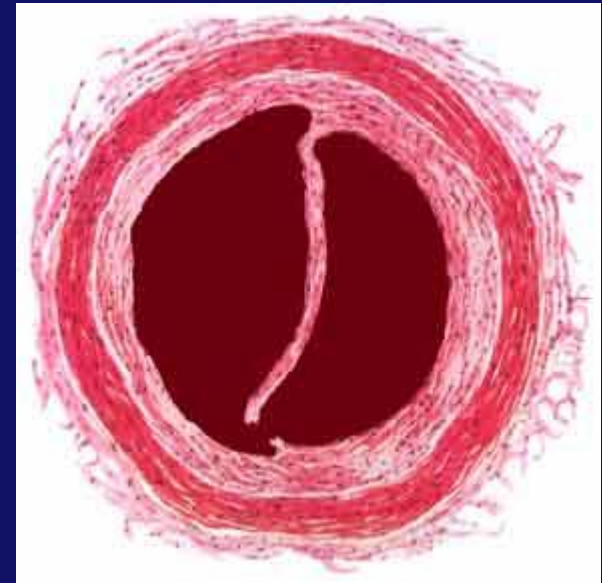
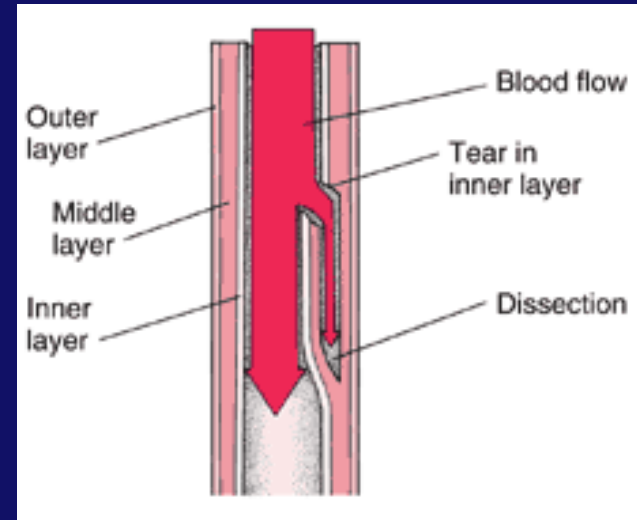
Roman et al, Am J Cardiol 1989

Progressie aortaworteldilatatie

- Oorzaken: verwijde diameter, distensibiliteit aorta, familie-anamnese
- Distensibiliteit = stugheid van aortawand
- Metingen diameter en distensibiliteit middels echocardiografie of MRI
- Verhoogde kans op aorta dissectie

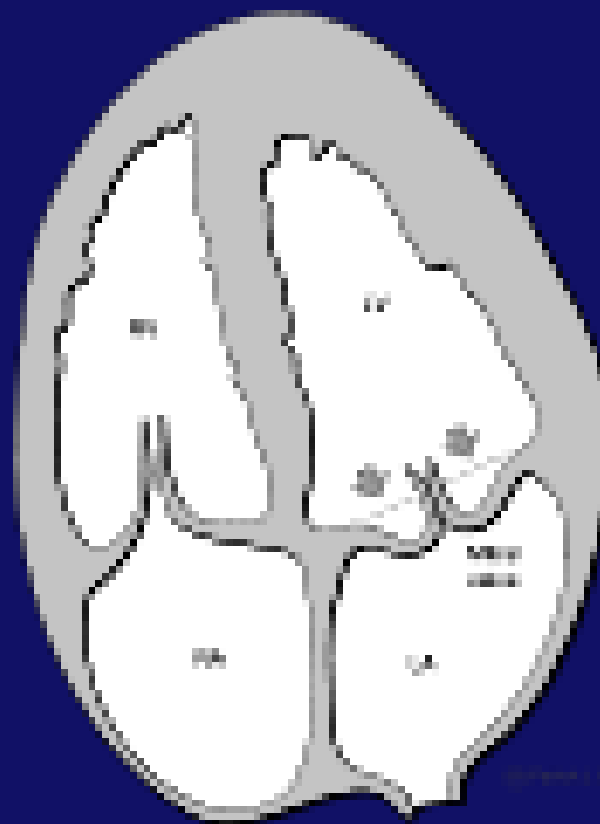
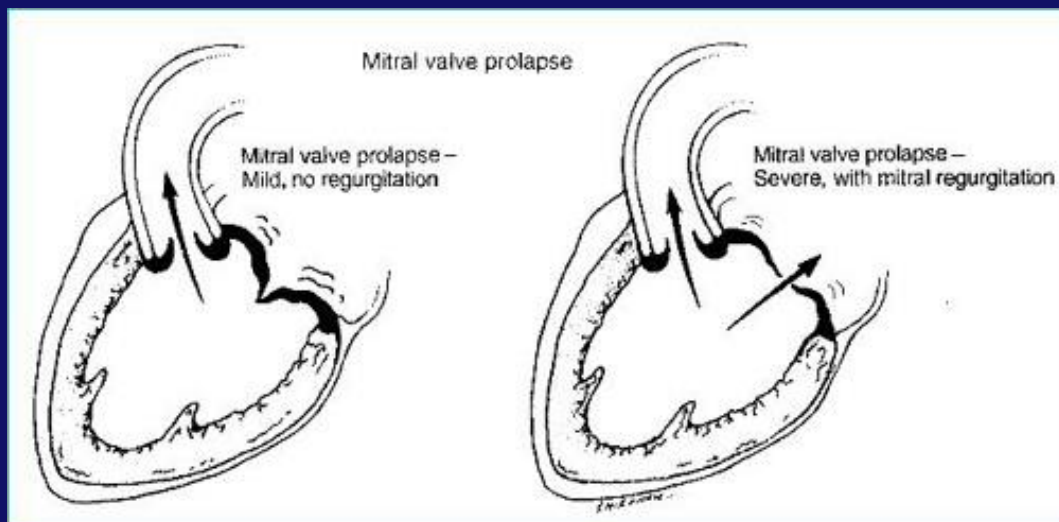
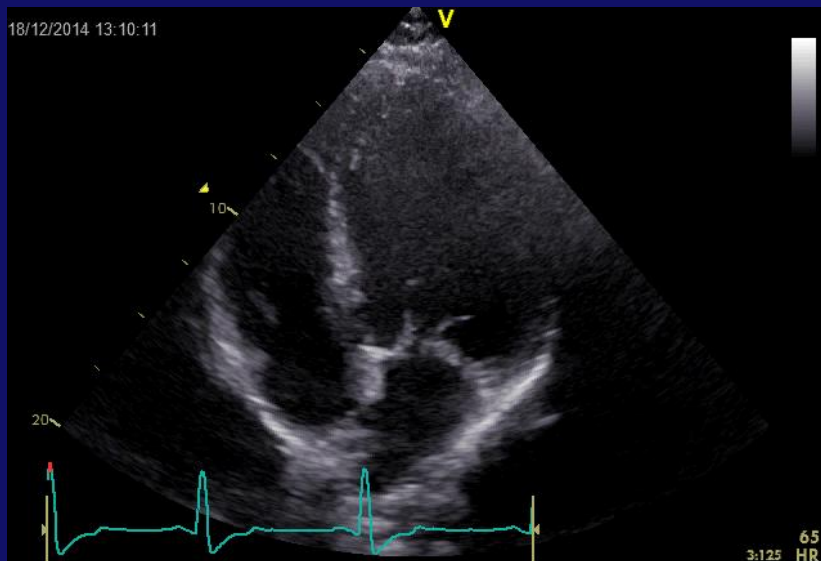
Risicofactoren:

- aortadiameter >5 cm,
- groei > 5%/jaar of >2 mm/jaar,
- Familie-anamnese met aortadissectie
- (Verhoogde distensibiliteit)



Vnl in aorta ascendens, maar ook boog, descendens en abdominalis!

Mitralisklepprolaps (60-70%)



Operatie in 10-20% van de volwassen patiënten

Neonatale Marfan syndroom

- Zeer ernstige vorm, anders dan klassieke vorm
- Mutaties in beperkt gebied van FBN1-gen
- Diagnose al bij geboorte
- Kliniek: longemfyseem, ectopia lentis, arachnodactylie, gewrichtscontracturen, losse huid, ernstige aortaklepdilatatie met lekkage, ernstige prolaps TV en MV met lekkage resulterend in hartfalen
- Zeer slechte prognose

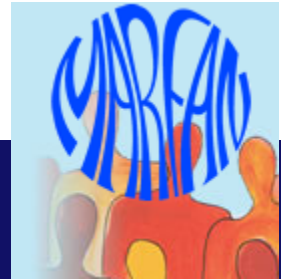
Morse et al, Pediatrics 1990;

Booms et al, Clin Genet 1999;

Hennekam, Am J Med Genet 2005

- Multidisciplinair! Landelijke richtlijn 2013
- Follow-up en vroege herkenning!
- Adviezen tav sport en zwangerschap
- Medicamenteus (Atenolol, Losartan)
- Chirurgisch

Sporten en Marfan syndroom



- www.marfan.org van National Marfan Foundation
- Contactgroep Marfan Nederland, www.marfansyndroom.nl
- Individueel!
- Geen statische inspanning en contactsport

Classificatie van sporten (naar: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing Consensus Hart-en vaatziekten en sportbeoefening 1988)

Matige tot zware dynamische en statische inspanning:	Matige tot zware dynamische en geringe statische inspanning	Geringe dynamische en matig tot zware statische inspanning	Geringe dynamische en statische inspanning
<ul style="list-style-type: none"> • alpine skiën • boksen • hardlopen (sprint) • rugby • langlaufen • schermen • roeien • waterpolo • schaatsen (hardrijden) • worstelen • wielrennen • ijshockey 	<ul style="list-style-type: none"> • Badminton • basketbal • hardlopen (lange afstand) • hockey • tafeltennis • honkbal • tennis • snelwandelen • voetbal • squash • volleybal • korfbal • zwemmen • toerfietsen • paardrijden (dressuur) 	<ul style="list-style-type: none"> • gymnastiek • turnen • autoracen • judo • karate • bodybuilding • waterskiën • zeilen • schoonspringen • gewichtheffen • boogschieten • motorracen • windsurfen • duiksport • paardrijden (draf) • atletiek (springen en werpen) 	<ul style="list-style-type: none"> • bowling • cricket curling • golf • schieten • wandelen • biljarten • darts • volksdansen • joggen • midget golf • bowls

Zwangerschap en Marfan syndroom

- Zwangerschap: toename volumebelasting 30-40%: toename aortadiameter, dissectie, verslechtering hartfunctie (3-12%). Beta-blokkers doorgaan of starten, hoge bloeddruk bestrijden. Aortachirurgie electief >45 mm. Frequentie controles met echocardiogram.
- Bevalling: medische indicatie, persen: retinaloslating, dissectie aorta. Epiduraal, sectio caesaria (litteken)
- Na de bevalling: meer nabloedingen, diagnose kind?
- Bij aortawortel > 40 mm wordt zwangerschap afgeraden.

Am J Obstet Gynecol. 1995 Nov;173(5):1599-606.

A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome.

Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE.

Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA.

REVIEW ARTICLE

(Cardiology in Review 2009;17: 253-262)

Pregnancy in Marfan Syndrome

Maternal and Fetal Risk and Recommendations for Patient Assessment and Management

¶orel Goland, MD,* Mohamad Barakat, MD,†† Nudrat Khatri, MBBS,†† and Uri Elkayam, MD††

Medicatie bij Marfan syndroom

- Beta-blokkers (atenolol), bij aortawortelverwijding
Effect: remming aortawortel groeisnelheid (ook bij kinderen) door vermindering stress op wand door RR en HF daling. Kinderen?
- Losartan: een angiotensine II type I (ATI) receptor antagonist, antagonist van TGF-beta. Effect: behouden aortawand structuur, preventie dilatatie, verbeteringen skelet/long.



Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome
Jennifer P. Habashi, *et al.*
Science **312**, 117 (2006);
DOI: 10.1126/science.1124287

Bij volwassenen: vermindering groei aorta (Groenink et al 2013)

Bij kinderen vertraging groei aortawortel (Brooke et al 2008),retrospectief.

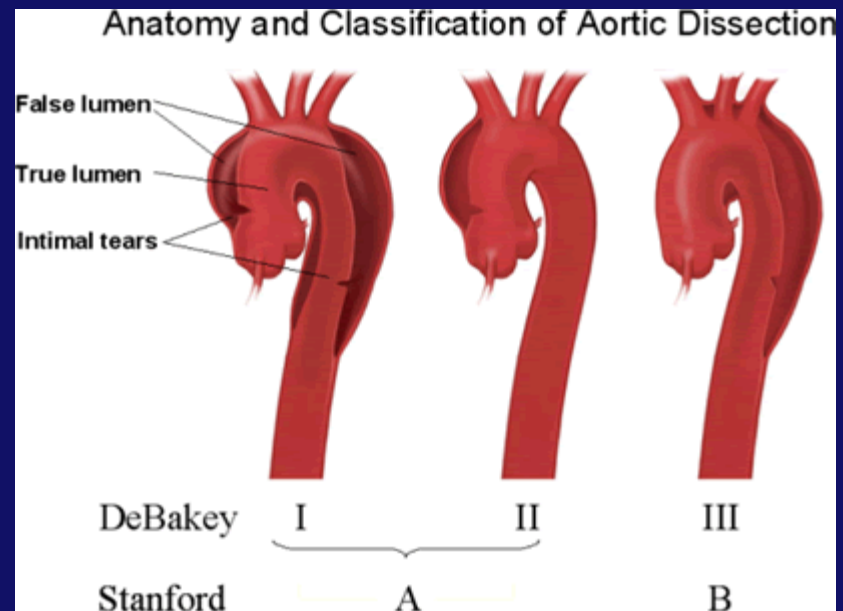
Geen verschil in groei tussen atenolol en losartan bij kinderen (Lacro et al , N Eng J med 2014)

Indicatie operatie Marfan syndroom

- Electief ter voorkoming van aorta dissectie of verslechtering hartfunctie (LV) of klepfunctie (MV)

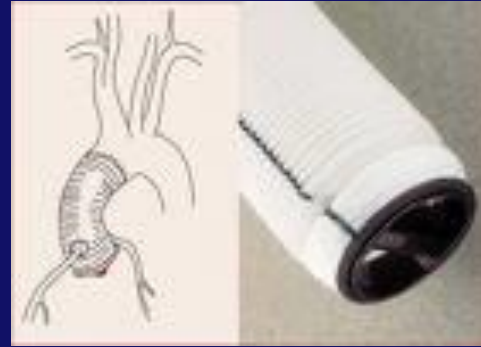
Prophylactic aortic root replacement in MFS carries a risk of death of 1-2%. Symptomatic aneurysms have a much worse prognosis than asymptomatic ones, and should be resected regardless of size. There is an operative mortality of up to 20% for acute ascending aortic dissection in MFS. MFS patients who suffer aortic dissection have a significantly reduced long-term survival, reported at 50-70% at 10 years. This underscores the importance of prophylactic aortic surgery before aortic dissection occurs in MFS. Recent

- Bij aortadiameter ≥ 45 mm (CT) bij volwassenen (kinderen?), bij snelle groei Ao ≥ 5 mm/jaar > 40 mm bij “scheurfamilie”
- Matig-ernstige lekkage aortaklep of mitralisklep, verminderde LV functie
- kinderwens

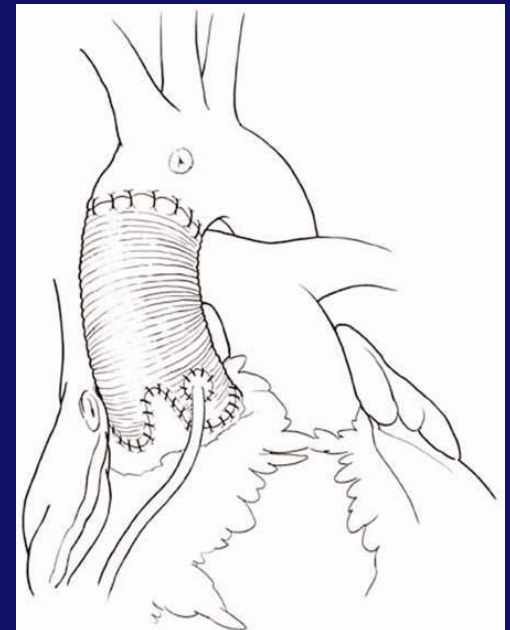
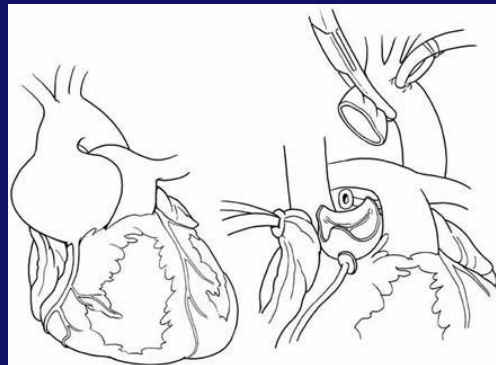


Operaties bij Marfan syndroom

- Mitralisklepplastiek, meestal annuloplastiek met ring
- Aortawortelvervanging met aortaklepvervanging (Bentall procedure sinds 1986)



of klepsparend (David procedure):
reimplantatie van de aortaklep
of remodeling van aortawortel
,sinds 1992



Peri- en postoperatief

- Resultaten operatie, follow-up postoperatief?
- Medicatie? Beta-blokker, antistolling
- Sporten?

Aortic root surgery in Marfan syndrome: Bentall procedure with the composite mechanical valved conduit versus aortic valve reimplantation with Valsalva graft

Paolo Nardi, Antonio Pellegrino, Francesco Versaci, Ludmilla Mantione, Patrizio Polisca, Fiore S. Iorio and Luigi Chiariello

J Cardiovasc Med 11:648–654

Aortic Valve-Sparing in 37 Patients With Marfan Syndrome: Midterm Results With David Operation

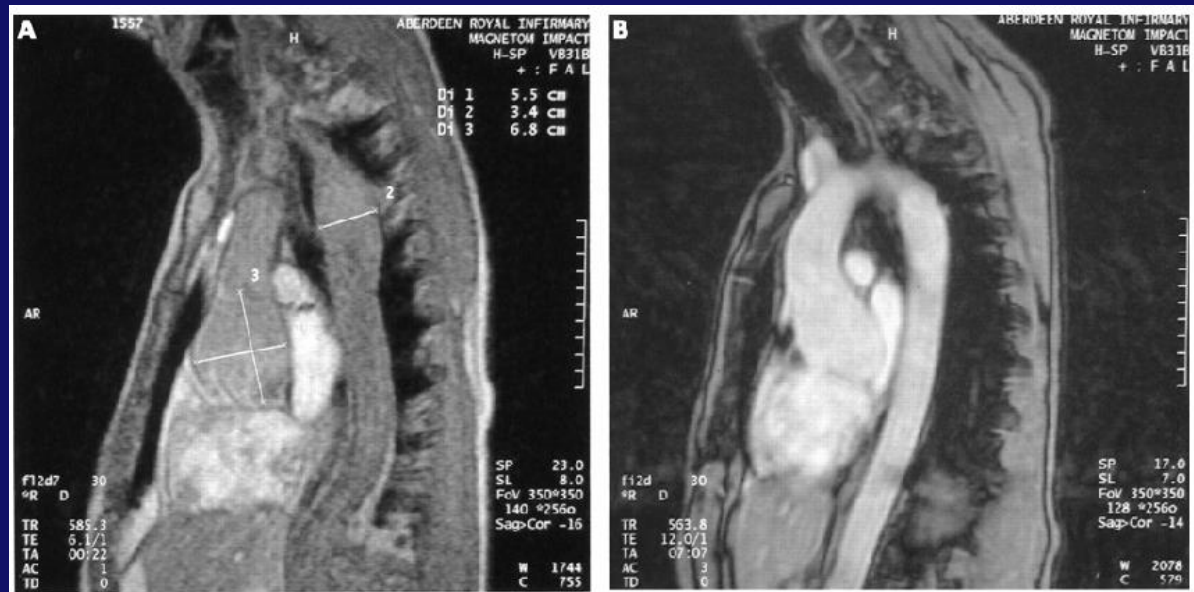
Alberto Forteza, MD, Javier De Diego, MD, Jorge Centeno, MD, Maria Jesus López, MD, Enrique Pérez, MD, Carlos Martín, MD, Violeta Sánchez, MD, Juan J. Rufilanchas, MD, and Jose Cortina, MD

Departments of Cardiac Surgery and Cardiology, University Hospital, Madrid, Spain

(*Ann Thorac Surg* 2010;89:93–6)

Aorta elders, MRI en Marfan syndroom

- Kans op verwijding/dissectie aorta elders neemt toe met de leeftijd en na aortawortelvervanging. Dissectie type B (10% van de dissecties bij Marfan patiënten).
- Frequente follow-up op volwassen leeftijd met MRI van gehele aorta.



- Electieve chirurgie bij aorta > 55mm, snelle toename of pijnklachten/ischemie.

Cardiovasculaire aspecten bij Marfan Syndroom:

- Onderdeel van meerdere orgaansystemen
- Zeer belangrijk voor morbiditeit en mortaliteit
- Vroege herkenning en frequente follow-up belangrijk
- Preventie en behandeling van complicaties
- Levensverwachting verbeterd voornamelijk door chirurgie
- Therapeutische mogelijkheden middels Losartan!