

# Diagnose

De combinatie van uiterlijke kenmerken, waaronder lange vingers, en mitralisklepprolaps/-insufficiëntie en aortaworteldilatatie bij een neonaat past bij de diagnose neonataal marfansyndroom. Deze klinische diagnose werd door middel van DNA-onderzoek bevestigd. Er was sprake van een de-novo-mutatie, wat betekent dat de mutatie niet bij de ouders werd teruggevonden en dus nieuw ontstaan was bij hun kind.

## Wat is het marfansyndroom?

Marfansyndroom is een autosomaal dominant overervende bindweefselaandoening met een prevalentie van 2-3 per 10.000 pasgeborenen. De aandoening wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen *FBN1* dat codeert voor het eiwit fibrilline-1.<sup>1</sup> Fibrilline-1 speelt een belangrijke rol in het bindweefsel van onder andere de hartkleppen, de aortawortel, de gewrichten en de ogen. Het grootste gevaar van het niet-herkennen van de diagnose marfansyndroom is het ontstaan van een aneurysma van de aortawortel op veelal de adolescentie of volwassen leeftijd en het bijkomend risico van een acute aortadissectie en overlijden vóór het 45e levensjaar. Een tijdig gestelde diagnose, frequente controles, medicatie en een preventieve cardiothoracale ingreep kunnen de levensverwachting met ongeveer 30 jaar doen toenemen.<sup>2</sup>

## Neonataal marfansyndroom

De neonatale vorm van marfansyndroom is vele malen zeldzamer (de precieze prevalentie is niet bekend) en ernstiger. Het syndroom wordt veroorzaakt door een mutatie in de zogenaamde 'neonatale marfanregio' (exon 24-32) van *FBN1*. Anders dan bij marfansyndroom ontwikkelen zuigelingen met neonataal marfansyndroom vaak al voor of net na de geboorte een aortaworteldilatatie en hartkleplekkages met hartfalen als gevolg. Hierdoor worden kinderen met neonataal marfansyndroom vaak niet ouder dan 2 jaar.<sup>3</sup> De bij het marfansyndroom optredende symptomen, zoals een myopie, scoliose en gewrichtsproblemen, zijn vaak ernstiger bij neonataal marfansyndroom.

Vroegtijdige herkenning van marfansyndroom en neonataal marfansyndroom is erg belangrijk. Kenmerken die de kinderarts op het spoor kunnen brengen van deze diagnoses zijn weergegeven in tabel 1. Bij een ver-

moeden van marfansyndroom, of een daarop lijkende bindweefselaandoening, kan verwezen worden naar een klinisch geneticus of kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA), bij voorkeur verbonden aan een van de vijf multidisciplinaire Expertise Centra Marfansyndroom (LUMC, Radboudumc, UMCG, MUMC en Amsterdam UMC, zie ook de website van de patiëntenvereniging: [www.marfansyndroom.nl](http://www.marfansyndroom.nl)). De diagnose wordt vervolgens gesteld aan de hand van de zogenaamde revised Ghent-criteria<sup>4</sup> (tabel 2) en kan meestal bevestigd worden met DNA-onderzoek. Na het stellen van de diagnose worden de kinderen idealiter vervolgd en behandeld via een van de hiervoor genoemde Expertise Centra door onder anderen een kindercardioloog, geneticus of kinderarts EAA, kinderoogarts en kinderrevalidatiearts.

## Beloop

Onze patiënt startte met bètablokkers en losartan, en op de leeftijd van 10 maanden werd een succesvolle mitralis- en tricuspidalisklepplastiek uitgevoerd. In verband met een scoliose en hypermobiliteit werden respectievelijk een korset, enkel-voetorthesen en duim-spalkjes aangemeten. Vanwege bijziendheid (momenteel -12 Dpt) kreeg hij een bril. Onlangs vierde hij zijn derde verjaardag en verscheen het boek *Een magisch getal (Het Spectrum)*. Hierin beschrijft de moeder van onze patiënt zijn eerste twee levensjaren en de wijze waarop zij en haar man omgaan met de ernstige aandoening van hun kind.<sup>5</sup>

## Literatuur

1. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
2. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart* 2009;95(3):173-5.
3. Hennekam RC. Severe infantile Marfan syndrome versus neonatal Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;139:1.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
5. Lividikou D. Een magisch getal. Amsterdam: Spectrum; 2020.

Financiële banden: dr. L.A. Menke en dr. A.P.C.M. Backx ontvingen een beurs voor onderzoek naar het neonataal marfansyndroom van Stichting Steun Emma Kinderziekenhuis (WAR2020-20). Een deel van de opbrengsten van het boek *Een magisch getal* zal ten goede komen aan dit onderzoek.

**Tabel 1 Kenmerken op grond waarvan de kinderarts kan denken aan marfansyndroom.\***

gelaat	lang en smal gelaat
	diepliggende ogen
	downslant oogstand
	hoog palatum
	smalle kaak
	retrognathie
ogen	bijziendheid (-3 dioptrie of meer)
	ooglens(sub)luxatie
hart en bloedvaten	aortaworteldilatatie
	mitralis- en/of tricuspidalisklepprolaps of -insufficiëntie
longen	klaplong
	bullae (met lucht gevulde blaasjes die op een thoraxfoto gezien kunnen worden)
	longemfyseem
skelet	lange vingers
	positief duim- <sup>**</sup> en polsteken <sup>***</sup>
	lange armen en benen (spanwijdte-lengteratio > 1,05)
	pectus carinatum of excavatum of asymmetrische borstkas
	lange lengte
gewrichten	hypermobiliteit
	scoliose of kyfose
	knikplatvoeten of doorgezakte voetgewelven
huid	striae op ongebruikelijke plekken (bijvoorbeeld midden op de rug, de schouders, bovenarmen en rond de oksels) anders dan ten gevolge van gewichtsverandering
	lies-, navel-, littekenbreuk
	verminderde vet- en spieropbouw
dura	durale ectasie (uitstulping van het ruggenmergvlies)
familie	familieleden met marfansyndroom, aortaworteldilatatie, ooglensluxatie, plots overlijden op jonge leeftijd

\* NB: de meeste kinderen met vastgesteld marfansyndroom vertonen slechts enkele van deze kenmerken.

\*\* Voor het duimteken wordt de duim in maximale adductie gehouden. De test is positief als het eindkootje van de duim voorbij de ulnaire rand van de hand kan komen.

\*\*\* Bij het polsteken wordt de pols omvat door de duim en pink van de andere hand. De test is positief als de top van de duim de gehele nagel van de pink overlapt.

**Tabel 2 De revised Ghent-criteria:<sup>4</sup> de kenmerken op grond waarvan de klinische diagnose marfansyndroom met name bij volwassenen gesteld kan worden.**

in afwezigheid van een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid
1. aortawortel Z-score $\geq 2$ EN lens(sub)luxatie
2. aortawortel Z-score $\geq 2$ EN pathogene mutatie in <i>FBN1</i>
3. aortawortel Z-score $\geq 2$ EN systemische score $\geq 7$ punten*
4. lens(sub)luxatie EN mutatie in <i>FBN1</i> die in een eerder met marfansyndroom gediagnosticeerde familie geassocieerd was met een aortaworteldilatatie
in aanwezigheid van een onafhankelijk gediagnosticeerd familielid
5. lens(sub)luxatie
6. systemische score $\geq 7$ punten*
7. aortawortel Z-score $\geq 2$ indien ouder dan 20 jaar, $\geq 3$ indien jonger dan 20 jaar
systemische score*
pols- EN duimteken: 3 (indien alleen pols OF duimteken: 1)
pectus carinatum: 2 (indien pectus excavatum of asymmetrie van de borstkas: 1)
knikplatvoeten: 2 (indien alleen doorgezakte voetgewelven: 1)
pneumothorax: 2
durale ectasieën: 2**
protrusio acetabuli: 2***
afgenomen upper segment-lower segmentratio EN toegenomen spanwijdte-lengteratio $> 1,05$ EN geen ernstige scoliose: 1
scoliose of thoracolumbale kyfose: 1
afgenomen extensie van een elleboog: 1
faciale kenmerken (3 of meer van de volgende: dolichocefalie, enophthalmus, downslant oogstand, hypoplasie van de malae, retrognathie): 1
striae (op ongebruikelijke plaats en niet door gewichtstoename): 1
myopie ernstiger dan -3 Dpt: 1
mitralisklepprolaps (alle typen): 1

\* De maximale score is 20 punten. Een systemische score van  $\geq 7$  wordt beschouwd als systemische betrokkenheid, waarbij vermeld moet worden dat sommige kenmerken (waaronder de aortawortelverwijding) vaak pas ontstaan tijdens of na de puberteit. Kinderen die  $> 3$  punten scoren worden dan ook vaak al verwezen voor nader onderzoek.

\*\* Alleen vast te stellen met behulp van een MRI, in de praktijk wordt deze meestal niet gemaakt bij het berekenen van de score.

\*\*\* Alleen vast te stellen met behulp van een röntgenfoto, in de praktijk wordt deze meestal niet gemaakt bij het berekenen van de score.