

Marfans syndrom

Marfans syndrom är en ärftlig bindvävssjukdom som kännetecknas av symtom från hjärt-kärlsystemet, skelettet, lederna och ögonen. Även lungorna, tänderna och huden kan påverkas. Många med sjukdomen har långsmal kroppsbyggnad med långa och smala armar, ben och fötter.

Orsaken till syndromet är en förändring (mutation) i en gen, vilket leder till förändrad funktion av proteinet fibrillin 1. Proteinets ingår i bindväven som håller ihop och ger stadga åt vävnader och organ i kroppen. Det förändrade fibrillin 1 gör att bindväven blir försvagad, och eftersom bindväv finns i hela kroppen påverkas flera olika organsystem av sjukdomen. Ett allvarligt symtom är att aortan kan utvidgas med risk för att delar av kärlväggen brister.

Marfans syndrom har fått sitt namn efter den franske barnläkaren Antoine Bernard-Jean Marfan.

Det finns flera tillstånd som liknar Marfans syndrom, till exempel Beals syndrom, familjär aortadissektion, Loeys-Dietz syndrom, Weill-Marchesanis syndrom, Shprintzen-Goldbergs syndrom, homocystinuri och Ehlers-Danlos syndrom.

Förekomst

Förekomsten av syndromet uppskattas till en person per 10 000–5 000 invånare, alltså mellan 1 000 och 2 000 personer i Sverige. Därmed är det en av de vanligaste ärftliga bindvävssjukdomarna. Siffran är dock osäker, eftersom det kan vara svårt att ställa diagnosen. Syndromet är lika vanligt bland kvinnor och män.

Orsak

Marfans syndrom beror på en mutation i genen FBN1 som finns på kromosom 15. Genen är en mall för tillverkningen av (kodar för) proteinet fibrillin 1 som ingår i kroppens bindväv.

Bindväven är en del av kroppens stödjevävnad och finns i mer eller mindre mängd i alla vävnader och organ. Den är en stor beståndsdel i till exempel artärer och luftrör (bronker), samt bildar skyddande höljen kring muskler, nerver och blodkärl.

Mutationen i FBN1 leder till brist på normalt fungerande fibrillin 1. Tidigare har symtomen vid Marfans syndrom främst kopplats till proteinets inverkan på bindvävens sammanhållande och stödjande funktion, detta har dock inte förklarat den ökade tillväxten av skelettet som också ingår i syndromet. Senare forskning har visat att fibrillin 1 även har andra funktioner, bland annat att binda tillväxtfaktorn TGF- (transforming growth factor beta) i det extracellulära matrixet. I fritt tillstånd binder TGF- till speciella receptorer i cellmembranen och aktiverar då TGF-signalvägen som har betydelse för tillväxt. Brist på normalt fungerande fibrillin 1 leder till en okontrollerad frisläppning av TGF- och när det binder till TGF-receptorerna aktiveras TGF-signalvägen så att tillväxten ökar.

Ärftlighet

Marfans syndrom nedärvs autosomt dominant. Det innebär att om en av föräldrarna har sjukdomen, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att få sjukdomen 50 procent. De barn som inte har fått den muterade genen får inte sjukdomen och för den inte heller vidare.

Hos cirka en fjärdedel av dem som har sjukdomen har den uppkommit som en nymutation. Mutationen har då oftast skett i en av föräldrarnas könsceller (ägg eller spermier). Sannolikheten att de på nytt får ett barn med sjukdomen uppskattas till mindre än 1 procent. Den nyuppkomna mutationen hos barnet blir dock ärftlig och kan föras vidare till nästa generation.

Symtom

De individuella variationerna vid Marfans syndrom är mycket stora. Några få har symtom redan under nyföddhetsperioden, men vanligen visar sig sjukdomen senare under uppväxtåren eller i vuxen ålder. Vid lindriga symtom förblir sjukdomen ofta odiagnostiserad. Symtomen behöver inte heller vara lika inom samma familj.

Hjärta och blodkärl

Hjärtbesvären varierar mycket mellan olika personer. Ett fåtal barn är svårt sjuka redan vid födseln, medan andra inte har några symtom alls

men kan få det senare i livet. Det är därför mycket viktigt med regelbundna kontroller av hjärtat och stora kroppspulsådern (aortan).

Aortan innehåller mycket fibrillin 1 och det gör att kärnväggen kan försvagas och riskerar att vidgas. En sådan utvidgning kallas för aortadilatation (aortaaneurysm) och ger vanligen inga symtom. Däremot utgör det en risk för att delar av kärnväggen kan brista (aortadissektion). Om bristningen går igenom alla kärnväggens lager läcker blodet ut i kroppen (aortaruptur). Aortadissektion och aortaruptur ger svåra smärtor och är ett livshotande tillstånd.

Hjärtklaffarna innehåller bindväv som har betydelse för hjärtklaffens förmåga att sluta sig. Ibland kan hjärtklaffarna i vänster hjärthalva (aortaklaffen och mitralisklaffen) ha en försämrad funktion så att det uppstår läckage (aortainsufficiens och mitralisinsufficiens). Detta leder i vissa fall till hjärtsvikt, som kan yttra sig i form av försämrad kondition med andfåddhet och trötthet.

Lungor

Den elastiska vävnaden i lungorna är förändrad vid syndromet. Lungblåsorna kan bli större och färre (emfysem), vilket ökar risken för att de ska brista. Sannolikheten för utveckling av emfysem ökar om lungvävnaden utsätts för skadlig belastning, till exempel genom rökning.

Spontan lungkollaps, pneumotorax, beror oftast på att några lungblåsor brustit. Lungsäcken fylls då med luft, samtidigt som lungan faller ihop. Detta kan leda till andnöd och bröstsmärta och kräver snabbt omhändertagande på sjukhus, även om tillståndet inte är livshotande.

Skelett och leder

De flesta med Marfans syndrom har en långsmal kroppsbyggnad, med mycket långa och smala armar, ben, fingrar och fötter. Långa armar och ben med svaga muskler ger en ökad påfrestning på ledband, benhinnor och muskelfästen, vilket kan leda till stukningar och värk. Lederna är ofta överrörliga. Många har plattfot, och eftersom fötterna även brukar ha en långsmal form kan det vara svårt att hitta skor som passar.

Det är vanligt med kraftiga ryggradskrökningar (kyfos, lordos och skolios). De påverkar hållningen och kan i enstaka fall också påverka funktionen hos hjärtat och lungorna. Bröstkorgen kan vara asymmetrisk, och bröstbenet utskjutande eller insjunket (kölbröst respektive trattbröst). Ungefär en fjärdedel har platt rygg, vilket innebär

att man saknar svank i ländryggen. Det gör att kroppen får mindre stötdämpning och fjädring.

Tillväxt

Redan som nyfödda är de flesta med syndromet över medellängd. Det är framför allt rörbenen i underarmar, underben, fötter och händer som växer mer än normalt på längden. Många blir långa även som vuxna, för pojkar kan det handla om en slutlängd på omkring 200 centimeter och för flickor 180 centimeter.

Ögon

Många har ögonsymtom. Närsynthet är det vanligaste problemet och beror bland annat på att ögat vuxit mer än normalt och blivit längre. Det kan i sin tur leda till att näthinnan tänjs ut så att det uppstår näthinneavlossning. Cirka 60 procent har linsluxation, vilket innebär att linsen, som sitter fast med smala trådar av bindväv, har rubbats ur sitt läge eller lossnat helt. Syndromet innebär också en något ökad risk för grå starr (katarakt) och grön starr (glaukom).

Käkar och tänder

Det är vanligt att gommen är hög och ibland också smal, så att tänderna sitter trångt. En hög och smal gom kan även orsaka snarkning och ökad risk för andningsuppehåll under sömnen (sömnapné). Käklederna är ofta påverkade, eftersom käkledernas ledkapslar ibland är instabila. Problemen med käklederna kan också göra det svårt att gapa stort och länge under till exempel tandvårdsbehandlingar.

Övrigt

Personer med syndromet har en ökad tendens att få bräck, oftast i ljumskarna, vilket ger en utbuktning av bukhålan under ljumskvecket.

Trånga kanaler till bihålorna ger ökad risk för bihåle- och öroninflammationer.

Duraektasi, som är en utvidgning av de bindvävshinnor som omger ryggmärgen och ryggvätskan, kan finnas utmed hela ryggraden men syns tydligast vid svanskotorna. Ibland kan en sådan utvidgning ge symtom i form av smärtor i rygg och ben samt huvudvärk.

I huden kan det finnas strimformiga märken (striae). De uppstår på grund av bristningar i underhuden av samma typ som när huden spänts ut kraftigt vid graviditet eller övervikt. Bristningarna finns oftast på höfter, lår, rygg och skuldror och är helt ofarliga.

Många upplever trötthet och värk i leder och

muskler samt en allmän trötthet och nedsatt uthållighet.

Diagnostik

Karaktäristisk, lång kroppsbyggnad i kombination med typiska skelettavvikelser kan ge misstanke om diagnosen. Hos en del är sjukdomsbilden mycket tydlig, medan den hos andra kan vara näst intill omöjlig att upptäcka vid en vanlig läkarundersökning.

Det finns fastställda diagnostiska kriterier (Gentkriterierna) för att diagnostisera Marfans syndrom. De lägger tyngdpunkten på två symptom: aortarotsaneurysm och linsluxation. Om det inte finns någon annan i familjen med Marfans syndrom räcker dessa båda symptom för att få diagnos. Övriga symptom poängbedöms enligt en särskild skala.

De flesta med syndromet har olika mutationer i genen FBN1. Genom blodprov och DNA-analys kan FBN1 studeras i detalj, och i många familjer går det då att påvisa den specifika mutation som ger upphov till syndromet. Hos dem som har en säker klinisk diagnos går mutationen att upptäcka hos 70 till 90 procent. Ett negativt FBN1-test kan bero på brister i analysmetoderna som gör att det ännu inte är möjligt att påvisa alla mutationer.

En annan förklaring kan vara att det finns en mutation i en annan gen som ger en liknande symtombild.

Behandling/stöd

Det finns ingen behandling som botar Marfans syndrom, men symptomen kan förebyggas och behandlas på olika sätt, och mycket kan göras för att ge stöd och kompensera för de funktionsnedsättningar som uppstår.

Eftersom kombinationen av symptom och deras svårighetsgrad skiljer sig från person till person varierar behandlingen och stödinsatserna. De flesta behöver kontakt med flera olika specialister, till exempel barnläkare, hjärtläkare, ögonläkare, ortoped, endokrinolog och klinisk genetiker. Det är därför viktigt att insatserna samordnas.

Läs mer om behandling på marfan.se/category/marfansyndrom/ eller socialstyrelsen.se/ovanliga-diagnoser/marfansyndrom

Graviditet

För kvinnor med Marfans syndrom kan graviditet innebära en ökad påfrestning på aortan. De bör därför få aortans diameter kontrollerad innan en

graviditet planeras. Om diametern är mindre än 40 millimeter före graviditeten är risken liten för att en vidgning eller bristning ska uppstå.

Är aortan vidgad kan en operation i förebyggande syfte övervägas. Under graviditeten rekommenderas medicinering med betablockerare. Däremot ska medicinering med losartan helst avbrytas redan innan, eftersom detta läkemedel kan innebära risk för fosterskador. Under graviditeten och den närmaste tiden efter förlossningen bör kvinnorna kontrolleras på en specialistmottagning där det finns samverkan mellan gynekolog och kardiolog. Inför förlossningen bör ryggmärgsbedövning (epiduralanestesi) övervägas, och utdrivningsskedet göras kort.

Resurser på riks- och regionnivå

Resurser för utredning och behandling finns inom respektive medicinsk specialitet. Flera olika specialister kan behöva samverka, till exempel barnläkare, hjärtläkare, ögonläkare, ortoped, endokrinolog och klinisk genetiker.

Speciellt kunnande då det gäller orofaciala problem (i mun- och ansiktsregionen) finns vid Mun-H-Center, se MHC-Basen/diagnoser. Mun-H-Center är ett nationellt orofacialt kunskaps- och resurscenter för sällsynta diagnoser samt orofaciala hjälpmedel.

Mun-H-Center Odontologen Göteborg, telefon 010-441 79 80, e-post mun-h-center@vgregion.se, www.mun-h-center.se.

GUCH-mottagningarna är specialiserade på vuxna med medfödda hjärtfel, www.guch.nu.

Centrum för sällsynta diagnoser (CSD) finns vid alla universitetssjukhus. Vid centrumen finns expertteam för olika diagnoser och diagnosgrupper. Kontakta i första hand CSD i din region för att få vägledning, hänvisning och information. Länkar till respektive CSD finns under Kompetenscentrum ovanliga diagnoser.

Intresseorganisation

Svenska Marfanföreningen, ordförande Karin Olsson, telefon 070-538 55 19, e-post marfan.sverige@gmail.com alternativt karinolsson@me.com, www.marfan.se.

Mer information:

- marfan.se
- marfan.se/Marfanbroschyr_2016.pdf
- socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/marfansyndrom