

Kardiovaskulær risiko ved Marfans syndrom og aktuelle differensialdiagnoser



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITET I OSLO

Våren 2013

Stud.med: Stine Fossum, kull V-08

Veileder: Benedicte Paus, overlege Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus/professor II Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Innhold:

Abstract	s. 3
Sammendrag	s. 3
Innledning:	
Problemstilling	s. 4
Klinikk	s. 4
Diagnostikk	s. 4
Differensialdiagnostikk	s. 6
Genetisk veiledning	s. 6
Medisinsk oppfølging	s. 7
Graviditet	s. 8
Tverrfaglig oppfølging	s. 8
Hensikt med studien	s. 8
Metode	
Inklusjonskriterier	s. 9
Eksklusjonskriterier	s. 9
Artikler som inngår i litteraturstudien	s. 9
Resultater	
Artikkel 1	s. 10
Artikkel 2	s. 10
Artikkel 3	s. 11
Artikkel 4	s. 11
Artikkel 5	s. 12
Samlede resultater	s. 12
Diskusjon	
Studiedesign	s. 13
Representativitet	s. 14
Skille Marfans syndrom fra Loeys-Dietz' syndrom	s. 18
Nytten av genetiske laboratorieundersøkelser	s. 19
En ideell studie (...)	s. 20
Metodekritikk av litteraturstudien	s. 20
Konklusjon	s. 21
Referanseliste	s. 21

Abstract

Background: The prevalence of the different clinical features, and in particular involvement of the cardiovascular system, in patients with Marfan syndrome (MFS) is unclear. The cardiovascular risk is still the leading cause of the decreased life expectancy associated with the syndrome. In this literature review I have looked at current studies addressing the prevalence of cardiovascular involvement, complications and management of patients with MFS, and discussed the differential diagnosis towards the differential diagnosis, Loeys-Dietz syndrome.

Methods and results: This is a literature review where I have searched in McMasterPlus and PubMed to find five relevant articles. All the studies have used the Ghent criteria or the presence of *FBNI* mutation as inclusion criteria. The prevalence of aortic dilatation and dissection varies between 53% and 96% in the study-groups, and mitral valve prolaps was found in 14% - 45% of the patients. 27% - 49% of the patients had aortic surgery performed before or during the study.

Conclusions: Different studies show different prevalence of cardiovascular involvement and complications in patients with MFS. The study-groups differ in size, age and gender, and the individuals were selected from different patient populations. The study design varies. Not all patients had a *FBNI*-mutation or fulfilled the Ghent criteria, and it may be that some of the individuals should have had a different diagnosis, like LDS or another fibrillinopathy. Together, this can cause the variation in prevalence of cardiovascular involvement showed in these studies. Early and correct diagnosis together with close monitoring of the aorta and available treatment are probably more important than the exact prevalence of cardiovascular involvement in patients with MFS.

Sammendrag

Bakgrunn: Forekomsten av de ulike kliniske manifestasjonene, og spesielt involvering av hjerte/kar-systemet, hos pasienter med MFS syndrom (MFS) er uklar. Kardiovaskulære komplikasjoner er ledende årsak til den reduserte forventede levetiden som er assosiert med syndromet. I denne litteraturstudien har jeg sett på relevante studier som tar for seg kardiovaskulære manifestasjoner, komplikasjoner og håndtering av pasienter med MFS, og diskutert differensialdiagnostiseringen opp mot den nærliggende diagnosen Loeys-Dietz' syndrom (LDS).

Metode og resultater: Dette er en litteraturstudie der jeg har søkt i McMasterPlus og PubMed for å finne fem relevante artikler. Alle studiene har brukt Ghent-kriteriene eller tilstedeværelse av en *FBNI*- mutasjon som inklusjonskriterier. Forekomsten av aortadilatasjon og disseksjon varierer mellom 53% og 96% i studiegruppene, og mitralklaffprolaps var tilstede hos 14-45% av pasientene. 27-49% av pasientene hadde aortakirurgi utført før eller under studien.

Konklusjon: Ulike studier viser ulik forekomst av kardiovaskulære manifestasjoner og komplikasjoner hos pasienter med MFS. Gruppene som er studert varierer i størrelse, og alder- og kjønnsfordelingen er ulik. Studiedesign varierer. Ikke alle pasientene hadde en *FBNI*- mutasjon eller oppfylte Ghent-kriteriene, og det kan tenkes at noen av individene skulle hatt en annen diagnose, som LDS eller en annen fibrillinopati. Dette kan være med på å forårsake forskjellene i resultatene til de aktuelle studiene. Tidlig og korrekt diagnose, sammen med tett oppfølging, kontroll av aorta og tilgjengelig behandling, er antageligvis viktigere enn de eksakte tallene på forekomsten av kardiovaskulære manifestasjoner og komplikasjoner hos en pasient med MFS.

Innledning

Problemstilling

Som bakgrunn for genetisk veiledning og medisinsk oppfølging av en pasient med Marfans syndrom (MFS), er det viktig å kunne stille en korrekt diagnose, kunne skille syndromet fra syndromer som likner, og å vite noe om hvor hyppig de alvorlige komplikasjonene som aortadisseksjon og plutselig hjertedød forekommer. I denne oppgaven skal jeg forsøke å belyse disse temaene ut ifra publiserte vitenskapelige artikler på området.

Bakgrunn

Jeg har lenge interessert meg for klinisk genetikk, og blitt fascinert av syndromdiagnostikken. Det er spennende hvordan ”små” genfeil kan gi sammensatte syndromer med manifestasjoner fra mange organsystemer (i genetikken kalt pleiotropi). MFS syndrom er en genetisk bindevevssykdom med et vidt spenn mellom milde og alvorlige kliniske manifestasjoner. Jeg tok derfor kontakt med Benedicte Paus etter en forelesning om arvelige bindevevssykdommer, og hun var med en gang positiv til å være veileder, og vi begynte tidlig å formulere en problemstilling og disposisjon for oppgaven.

Jeg skal først ta for meg litt generelt om MFS, før jeg kommer over på selve litteraturstudien der jeg går dypere inn på noen artikler og presenterer resultatene, samt diskuterer styrker og svakheter ved de aktuelle studiene.

Klinikk ved MFS syndrom

MFS er en av de vanligste arvelige bindevevssykdommene vi kjenner til, og har en autosomal dominant arvegang. I ca 25-30% av tilfellene er det snakk om en nyoppstått mutasjon, der man ikke finner en familiær opphopning av sykdommen. Det finnes ulike tall på prevalensen og insidensen av syndromet, men en vanlig oppfatning er at sykdommen affiserer omtrent 1 av 5000 verden over (1). Det finnes ikke noen nøyaktig oversikt over hvor mange som har sykdommen i Norge, men det fødes antagelig mellom 3 og 6 personer med MFS i året (2), og TRS, Sunnaas' kompetansesenter for sjeldne diagnoser, hadde i 2012 219 brukere registrert med MFS, og 40 pasienter med MFS lignende tilstander (3).

Det er et sammensatt syndrom med manifestasjoner fra øynene, muskelskjelett apparatet og det kardiovaskulære systemet, og med varierende alvorlighetsgrad. Diagnostikk, oppfølging, behandling og risikovurdering for hver enkelt pasient er svært viktig for å bedre prognosen og livskvaliteten til den enkelte. Tilstanden er fremdeles forbundet med redusert forventet levetid på grunn av aortadisseksjon og plutselig død, men på grunn av tidligere diagnostikk, muligheten for prediktive genetiske undersøkelser, bedre undersøkelsesteknikk og profykaktisk behandling har leveutsiktene blitt vesentlig bedre de siste ti-årne (4).

FBNI er det eneste genet som er knyttet til MFS. Dette er et stort gen, og det er registrert over 600 ulike mutasjoner i genet i sammenheng med MFS eller andre assosierte tilstander (5). Studier viser at enkelte pasienter med mutasjon i *TGFBRI* eller 2 oppfyller de diagnostiske kriteriene for MFS, men disse pasientene har til tross for overlappende symptomer med MFS, diagnosen Loeys- Dietz' syndrom (LDS) (6). De kliniske manifestasjonene ved MFS blir beskrevet i avsnittet under om diagnostikk.

Diagnostikk

Diagnostikken av MFS har endret seg noe opp igjennom årene, og ihvertfall tre verktøy for diagnostisering har vært presentert. Diagnostikken har tradisjonelt basert seg på kliniske funn

og kjennetegn, da man lenge ikke kjente til de eksakte mutasjonene og genene som er involvert. Også i dag brukes kriterier som i hovedsak baserer seg på kliniske manifestasjoner, selvom testing på gennivå nå utgjør en stor del av diagnostikken og forskningen på sykdomsgruppen. De første diagnostiske kriteriene kom i 1957, og ble revidert i 1979. I 1986 kom Berlin- kriteriene, utarbeidet av en internasjonal gruppe av genetikere, som igjen ble omarbeidet til Ghent-kriteriene i 1996 (7). Disse opprinnelige Ghent-kriteriene besto av en rekke hovedkriterier og bikriterier fra flere organsystemer, som skjelettsystemet, øyet, hjerte- og karsystemet, dura mater, lungene, hud og hinner. Hovedkriteriene inkluderer ectopia lentis (linseluksasjon), dilatasjon/disseksjon av aorta ascendens, durale ektasier eller en kombinasjon av minst fire av de åtte hovedkriteriene fra skjelettsystemet. Diagnosen MFS krevde tilstedeværelse av minst to hovedkriterier fra to ulike organsystemer, og et bikriterium fra et tredje organsystem. Hos personer med en *FBNI*-mutasjon som er kjent å gi MFS eller med en førstegenerasjonsselektning med påvist MFS ved Ghent-kriteriene, var det tilstrekkelig med et hovedkriterium og et bikriterium fra ulike organsystemer for å stille diagnosen.

Diagnosekriteriene har blitt problematisert av ekspertene, og for å forsøke å svare på noen av spørsmålene og utfordringene rundt diagnostisering av MFS, ble et internasjonalt panel av eksperter på diagnostisering og behandling av MFS kalt sammen i Belgia av National Marfan Foundation (USA) for å modifisere Ghent-kriteriene. En publikasjon av Bart Loeys og medarbeidere fra 2010 gjengir de reviderte kriteriene slik (8):

I fravær av familieanamnese på MFS:

- (1) Aortadilatasjon (Z- score ≥ 2) eller disseksjon OG ectopia lentis = MFS
- (2) Aortadilatasjon (Z- score ≥ 2) eller disseksjon OG *FBNI* = MFS
- (3) Aortadilatasjon (Z- score ≥ 2) eller disseksjon OG systemisk score ≥ 7 (se nedenfor) = MFS
- (4) Ectopia lentis OG *FBNI* mutasjon tidligere sett hos pasient med aortaaneurisme

Med familieanamnese:

- (5) Ectopia lentis OG familiemedlem som oppfyller kriteriene over = MFS
- (6) Systemisk score ≥ 7 og familiemedlem som oppfyller kriteriene over = MFS
- (7) Aortadilatasjon (Z- score ≥ 2 over 20 års alder eller ≥ 3 under 20 år) eller disseksjon OG familiemedlem som oppfyller kriteriene over = MFS

Scoring-system for systemiske manifestasjoner ved MFS, hentet fra "The revised Ghent nosology for the Marfan Syndrome" – Bart L. Loeys et al. (8) :

Wrist AND thumb sign	3
Wrist OR thumb sign	1
Pectus carinatum deformity	2
Pectus excavatum or chest asymmetry	1
Hindfoot deformity	2
Plain flat foot (pes planus)	1
Pneumothorax	2
Dural ectasia	2
Protrusio acetabulae	2
Reduced upper segment/lower segment and increased armspan/height	1
Scoliosis or thoracolumbar kyphosis	1
Reduced elbow extension	1

3 of 5 facial features	1
Skin striae	1
Myopia	1
Mitral valve prolapse	1

Differensialdiagnoser

Flere tilstander har vist seg å delvis overlappe med de kliniske manifestasjonene i øynene, hjerte/kar- og skjelettsystemet som sees ved MFS. Det gjelder tilstander med aortaaneurisme (LDS, bicuspid aorta klaff, thorakalt aortaaneurisme og aortadisseksjon (TAAD), vaskulær form for Ehlers- Danlos syndrom og “arterial tortuosity syndrom”), linseektopi (ectopia lentis syndrom, Weil- Marchesani syndrom, homocystinuria, Stickler syndrom) eller systemiske funn ved MFS (Sphrintzen- Goldberg syndrom, LDS, MASS og MVPS). Forkortelsen MASS står for myopia, mitral klaff- prolaps, borderline aortadilatasjon ($Z < 2$), striae og skjelettmanifestasjoner. MVPS er “mitral valve prolapse syndrome”. Kriteriene for ectopia lentis syndrom, MASS og MVPS er spesifisert i de reviderte kriteriene (8).

Diagnosen TAAD er basert på tilstedeværelse av dilatasjon og/eller disseksjon av thorakale aorta, i fravær av kliniske tegn på MFS, LDS eller vaskulær Ehlers- Danlos syndrom, og anamnesticke opplysning på TAAD. En rekke gener er assosiert med tilstanden, og en sjelden gang kan også TAAD skyldes mutasjoner på *FBN1*. I diagnostiseringen av en pasient med aortadilatasjon og/eller disseksjon, der en er usikker på om klinikken passer med MFS eller LDS er det altså en rekke gener som i teorien kan undersøkes, og fortsatt er flesteparten av genmutasjonene som forårsaker TAAD ukjent (9).

Differensialdiagnostikken blir mer komplisert etterhvert som det skjer mer og mer forskning på området. Det ble i 2012 publisert forskningsarbeid på en mutasjon i et nytt gen hos pasienter med klinikk som ligner på MFS og LDS. Individene hadde overlappende funn med de to diagnosene, men ingen av pasientene hadde *FBN1*- , *TGFBR1* eller 2 mutasjoner, og ingen oppfylte de kliniske kriteriene for MFS. Det viste seg at de alle hadde mutasjoner på et annet gen, nemlig *TGFBR2*, og det ble vist at dette, i likhet med mutasjoner i *FBN1*, ga økt aktivering av TGFβ- signalveien (se avsnittet nedenfor). Pasienter med LDS har ofte “snodde arterier” (arterial tortuosity) med involvering av karotid- og vertebralarteriene, det kan også være tilfellet ved denne ny-oppdagede varianten, og kan da i tilfellet representere en ny undergruppe av sykdommen med utbredt kardiovaskulær risiko. Dette blir nå klasifisert som Loyes-Dietz’ syndrom type 4 (10).

Nyere forskning utført på “Marfan-mus”, antyder at det kan være samme signalvei som er involvert ved begge sykdommene, og at de sånn sett er nært knyttet til hverandre. Dette gjelder både *FBN1* mutasjonene ved MFS, *TGFBR1*-og2- mutasjonene ved LDS, og de nylig oppdagede mutasjonene på genet *SMAD3*. Sistnevnte er vist å gi et lignende sykdomsbilde som LDS, men med tidlig osteoartritt i tillegg (Loeys-Dietz’ syndrom type 1C eller 3). Alle de overnevnte mutasjonene gir forstyrrelser i signalveien for TGFβ, som er vist å kunne fremme aneurisme-dannelse (1). Angiotensin II regulerer TGFβ- signaliseringen, via angiotensin II type 1 reseptor. Disse oppdagelsene gir nytt håp i forskningen på en mer effektiv behandling av sykdomsgruppen. Å bruke blokker av angiotensin II type 1 reseptoren, Losartan®, for å ned-regulere TGFβ- signalveien, er for tiden et spennende og aktuelt tema (11).

Genetisk veiledning

I forbindelse med utredning for MFS vil pasienten kunne henvises til en medisinsk genetiker eller genetisk veileder. I ”Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m.” kapittel 5, §5-

5 skilles det mellom diagnostiske undersøkelser for å stille sykdomsdiagnose (utredning av en person med symptomer) og prediktive genetiske undersøkelser (undersøkelser av personer uten symptomer på den aktuelle tilstanden) (12). Ved prediktive genetiske undersøkelser må den som undersøkes gis genetisk veiledning både før, under og etter undersøkelsen (13). I Norge er det de medisinske genetiske avdelingene ved Oslo universitetssykehus, Haukeland sykehus, Universitetssykehuset i Nord-Norge, St. Olavs hospital og Regionsykehuset i Telemark som tilbyr genetisk veiledning. Laboratoriegenetiske undersøkelser for MFS utføres så langt kun ved laboratoriet i Oslo; ved Ullevål sykehus (14).

Genetisk veiledning utføres ofte også i forbindelse med diagnostiske undersøkelser for MFS, selv om veiledning i denne situasjonen ikke er lovbestemt. Dersom diagnosen ikke er sikker, må legen vurdere diagnosen ut i fra kriteriene beskrevet tidligere i oppgaven. Når diagnosen eventuelt påvises, bør man også overveie om førstegenerasjonsselektninger til pasienter med en mulig sykdomsgivende mutasjon i *FBNI* skal tilbys henvisning til genetisk veiledning. Slektningen kan etter veiledningen ta stilling til om vedkommende ønsker prediktiv gentesting.

Ved veiledningen blir det gitt informasjon om MFS, inkludert genetisk årsak og sykdommens arvegang, og pasientens familietre blir ofte tegnet opp i denne sammenheng. Autosomt dominant mønster innebærer at det for en person med MFS syndrom er 50% sannsynlighet ved hvert svangerskap for at genmutasjonen føres videre til avkommet (15). Det er imidlertid ikke helt sikkert at et individ som arver genmutasjonen vil komme til å fylle de kliniske kriteriene for MFS syndrom, siden det foreligger variabel ekspressivitet ved mutasjoner i *FBNI*. Det kan uansett ta mange år å ”vokse seg inn i” syndromet, noe som vanskeliggjør diagnostiseringen. Selv om det sjelden blir søkt om genetisk prenatal diagnostikk (diagnostikk før fødselen) av MFS, som generelt regnes som en ”adult onset” tilstand, vil det være på sin plass å informere om prenatal diagnostikk dersom det skulle bli aktuelt å få barn etter diagnosetidspunkt. Det er lovbestemt at genetisk veiledning skal gis forut for genetisk fosterdiagnostikk (12). Fosterdiagnostikk kan gjøres ved morkakeprøve eller fostervannsprøve. Genetisk preimplantasjonsdiagnostikk er en nyere mulighet for prenatal diagnostikk, som forutsetter in-vitro-fertilisering (prøverørsbefruktning) og søknad til nemnd om dekning av kostnader til behandling i utlandet.

Etter slik genetisk veiledning og informasjon er det viktig at det legges opp til videre oppfølging og eventuelt behandling for pasienten.

Medisinsk oppfølging

Pasienter med MFS bør ha jevnlig legekontroller hos ulike legespesialister. Selv om en norsk studie har vist lavere forekomst av kardiovaskulære manifestasjoner hos norske pasienter med MFS enn tidligere antatt (16), kan den gjennomsnittlige reduserte forventede levealder hos pasienter med MFS i all hovedsak tilskrives forandringer i aorta. Prognosen har blitt vesentlig bedre ved bruk av beta-blokkere, restriksjon av kraftig fysisk aktivitet, rutinemessig ikke-invasiv monitorering av aortastørrelse, og elektiv aortaoperasjon (17).

Kontroller av aortadiameter for å fange opp pasienter med høy risiko for aortadisleksjon og for vurdering av indikasjon for elektiv kirurgi kan gjøres ved CT, MR eller ekkokardiografi. For personer med MFS er man spesielt opptatt av å måle diameteren ved sinus Valsalva, fordi det er ved dette segmentet man oftest ser dilatasjon først. Det er anbefalt at pasienter med MFS skal ha ekkokardiografi utført ved diagnosetidspunkt og seks måneder senere for å se på diameteren ved aortaroten og aorta ascendens og hvor raskt de eventuelt utvider seg. Hos voksne der aortadiameteren er større enn 45 mm eller det er signifikant vekst over tid, kan det

bli aktuelt med hyppigere oppfølging, eventuelt vurdere om operasjon er indisert. Hyppigere oppfølging kan også bli aktuelt hvis aortadiameteren endrer seg svært raskt eller hvis det er klaffdysfunksjon (17).

Ved suspekke brystmerter eller illebefinnende er det svært viktig at pasienten kommer til sykehus på raskest mulig måte, og at helsepersonellet blir informert om pasientens diagnose før ankomst til sykehuset.

Det er også viktig at øynene og bevegelsesapparatet kontrolleres regelmessig hos pasienter med MFS. Progredierende, degenerative forandringer i rygg og skjelettsystem for øvrig er forbundet med smerter og betydelige plager hos mange pasienter. Fysikalsk behandling og fysioterapi er indisert. Det vil ikke sjelden bli aktuelt med kirurgisk behandling av forandringer i øye og skjelettsystemet (15).

Graviditet

Spesiell oppfølging kreves både før, under og etter graviditet hos pasienter med MFS. Graviditet bør frarådes dersom kvinnen har hatt tidligere aortadisseksjon, pga den økte sjansen for aortakomplikasjoner. Da bør et eventuelt svangerskap samt andre alternativer drøftes nøye med kvinnen, som for eksempel adopsjon (18).

I tillegg til hemodynamiske endringer under graviditeten, er det også betydelige hormonelle forandringer i svangerskapet. Sammen kan dette øke sårbarheten for aortadisseksjon. Disseksjon oppstår oftest i siste trimester (50%) eller tidlig i post partum perioden (33%). Det er blitt anbefalt at alle kvinner med påvist MFS skal ha veiledning og risikovurdering, inkludert bildetagnings av hele aorta før planlagt graviditet. I oppfølgingen av disse pasientene bør man være spesielt oppmerksom på brystmerter, og sjansen for at det er en aortadisseksjon skal da alltid vurderes (19).

Tverrfaglig oppfølging

I tillegg til den medisinske oppfølgingen vil det for pasienter med kroniske sykdommer som MFS være viktig med en bredere oppfølging, samt å møte folk i samme situasjon som dem selv. TRS er et nasjonalt kompetansesenter for sjeldne diagnoser ved Sunnaas sykehus HF. Der jobbes det for å spre kunnskap og bygge kompetanse til fagpersoner, brukere og deres familie (15). Forskning viser at pasienter med MFS opplever redusert helserelatert livskvalitet (HRL) (16). Studier viser derfor at de trenger tverrfaglig samarbeid for diagnostikk, rådgivning og oppfølging. Mange av pasientene lever med angst, spesielt knyttet til risikoen og uvissheten rundt aortadisseksjon, og det er viktig at de får tilbud om psykologisk oppfølging.

Hensikt med studien

Med bakgrunn i dette, og for å forsøke å svare på problemstillingen, skal jeg nå se nærmere på fem studier som tar for seg forekomsten av ulike kliniske manifestasjoner hos pasienter med MFS, herunder spesielt forekomsten av hjerte- og karmanifestasjoner som en del av risikovurderingen, og forekomsten av aortadisseksjon og plutselig hjertedød. Dette er viktige aspekter når en pasient med MFS kommer til genetisk veiledning samt ved videre oppfølging og behandling. Det hender at det er nettopp på grunn av den kardiovaskulære risikoen at pasientene oppsøker en medisinsk genetiker for veiledning, dersom noen i familien har blitt rammet av plutselig død eller aortadisseksjon, og det vil uansett være et viktig aspekt ved sykdommen der mange pasienter har spørsmål og er engstelige.

Metode

Dette er en litteraturstudie, der det er gjort søk i McMasterPlus og PubMed for å finne artikler som er relevante for problemstillingen. Siden dette er et avansert og omfattende tema synes jeg en litteraturstudie var det som egnet seg best for oppgaven og var mulig å gjennomføre.

Sentrale søkeord: Marfan AND clinical features

Marfan AND cardiovascular manifestations

Marfan AND cardiovascular risk

Marfan AND prevalence Ghent criteria

Inklusjonskriterier: Jeg har valgt å se på studier som tar for seg forekomsten av de ulike manifestasjonene ved MFS, med hovedvekt på de kardiovaskulære manifestasjonene. Et inklusjonskriterie jeg hadde var at studiene jeg så på skulle bruke Ghent-kriteriene for diagnostisering av MFS og bli undersøkt med tanke på *FBN1* mutasjon. Jeg har også inkludert en studie som ser på forskjellen på *FBN1*- mutasjon og *TGFBR1*- mutasjon. Jeg har kun sett på artikler på engelsk, og har forsøkt å finne så nye artikler som mulig, da dette er et felt der det gjøres mye forskning og der det stadig skjer endringer. Jeg ønsket å se på studier som tok for seg en større pasientgruppe, ikke “case-reports”.

Informasjonen som er brukt i innledningen er funnet ved å søke i PubMed, samt på Marfan foreningens hjemmeside og Sunnaas sykehus’ hjemmeside (se litteraturliste). Jeg har også søkt på omim.org (“Online Mendelian Inheritance in Man”) og funnet noen nye artikler fra 2012.

Eksklusjonskriterier: Jeg har ekskludert studier som kun tar for seg barn med MFS. En del av artiklene som kom opp på søkene mine tok for seg effekt av operative ingrep, dette har jeg ikke sett på. Mange studier inkluderte også andre bindevevssykdommer, som jeg ikke har valgt å fokusere på i denne oppgaven.

Jeg vil først se på de ulike studienes problemstilling, metode og resultater, for så å kritisk vurdere dem opp mot hverandre og forsøke å komme med en konklusjon til slutt.

Artikler som inngår i litteraturstudien:

- Artikkel 1: Rand-Hendriksen S, Lundby R, Tjeldhorn L, Andersen K, Offstad J, Semb SO, et al. Prevalence data on all Ghent features in a cross-sectional study of 87 adults with proven Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009, oktober; 17(10): 1222-30
- Artikkel 2: Yang JH, Han H, Jang SY, Moon JR, Sung K, Chung TY, et al. A comparison of the ghent and revised ghent nosologies for the diagnosis of marfan syndrome in an adult korean population. *Am J Med Genet A.* 2012, mai; 158A(5): 989-95
- Artikkel 3: Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with *TGFBR2* and *FBN1* mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation.* 2009 desember; 120(25): 2541-2549
- Artikkel 4: Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a *FBN1* mutation. *Eur Heart J.* 2010 september; 31(18): 2223-2229

- Artikkel 5: Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population- A cohort study. *Circulation*. 2012 januar; 125(2): 226-32

Resultater

Artikkel 1. “Prevalence data on all Ghent features in a cross-sectional study of 87 adults with proven Marfan syndrome” – Rand- Hendriksen et al. (20):

I Hendriksens tverrsnittsstudie publisert i mars 2009 ønsker han å undersøke forekomsten av de ulike manifestasjonene ved MFS hos norske pasienter. Studien rekrutterte 105 pasienter fra Nasjonalt kompetansesenter for MFS (TRS), ved å annonsere i Norsk forening for Marfan syndrom og Marfanliknende tilstander og via invitasjoner til pasienter på Thoraxkirurgisk avdeling på Rikshospitalet som man mistenkte at hadde MFS. Det var med 64% kvinner og 36% menn i alderen 19-69 år. Alle ble undersøkt i henhold til Ghent-kriteriene av samme gruppe klinikere. Undersøkelser for å utelukke differensialdiagnosen homocystinuri, der pasientene ofte har ”Marfanoide” skjelettforandringer og linseluksasjon, ble utført. Av disse 105 var det 87 personer som oppfylte Ghent-kriteriene.

Hendriksen fant at av de som oppfylte Ghent-kriteriene var det 46 pasienter som hadde dilatasjon eller disseksjon av aorta ascendens (53%) og 14% hadde mitralklaffprolaps, begge er noe lavere tall enn andre publikasjoner viser. Videre fant de i studien at 54 av 87 (62%) hadde linseluksasjon og 33 av 87 (34%) oppfylte hovedkriteriene for skjelettapparatet, mens 94% hadde involvering av skjelettsystemet. Tjue av 87 (23%) hadde ”wrist and thumb signs” og 43 av 87 (49%) hadde redusert ”upper to lower segment ratio” ($<0,85$) eller økt armspenn/høyde ratio over 1,05. Fuglebryst (pectus carinatum) fantes hos 66% av pasientene. 38% av pasientene hadde protrusio acetabuli, en feilstilling i hofteskålen som gjør at den protruderer inn i bekkenet. Det var 56 av 87 av individene som hadde en forelder, et barn eller et søsken som selv oppfylte Ghent-kriteriene. Kun 6% av deltagerne hadde hatt spontan pneumothorax. Det var en relativt stor andel (91%) som oppfylte hovedkriteriet for involvering av dura mater, men kun 16% av de 87 var avhengig av dette kriteriet for å stille diagnosen. En mutasjon i *FBNI* ble funnet hos 73 av individene som oppfylte kriteriene, det vil si hos 84%.

Artikkel 2. “A comparison of the Ghent and revised Ghent nosologies for the diagnosis of Marfan syndrome in an adult Korean population” –Yang et al. (21):

I denne retrospektive kohorten publisert av Jeong Hoon Yang i mai 2012, blir de gamle Ghent-kriteriene sammenlignet med de nye, og på den måten blir forekomsten av de ulike manifestasjonene kartlagt i en gruppe med MFS. Populasjonen som deltok i studien var voksne koreanere med mistanke om MFS, det vil si, som hadde symptomer fra to systemer med minst ett oppfylt hovedkriterium, eller ett system involvert i tillegg til familieanamnese på MFS. Alle hadde også vært igjennom en genetisk analyse av *FBNI*. Av de 106 pasientene som deltok i studien var 56% menn og 44% kvinner i aldersgruppen 20-69 år. Åttiseks pasienter oppfylte de opprinnelige Ghent kriteriene, og 84 oppfylte de reviderte Ghent kriteriene. De videre tallene er fra gruppen som oppfylte de nye Ghent kriteriene. Begge de to som viste seg og ikke bli fanget opp av de nye kriteriene, men av de gamle, hadde ingen *FBNI*- mutasjon. Den ene, en 22 år gammel mann, ble diagnostisert med LDS med en *TGFBR2*- mutasjon. Den andre, en 21 år gammel kvinne, antas å ha diagnosen MASS fenotype, uten *FBNI* eller *TGFBR1/2*- mutasjon.

Yang fant i sin studie at 81 av 84 (96,4%) av pasientene hadde en aortadilatasjon eller disseksjon ved aortaroten, og 27 av 83 (32,5%) hadde mitralklaffprolaps. Av de 84 pasientene som oppfylte Ghent kriteriene, var det 84,5% som hadde både aortadilatasjon/disseksjon og *FBNI* mutasjon. Trettien av 75 (41%) av deltakerne hadde linseluksasjon. Det var 30 av 84 (36%) som hadde positiv familieanamnese på MFS. Når det kommer til funn på skjelettsystemet, fant Yang et al at 75,3% (58/77) av pasientene hadde positiv "Wrist and thumb sign". 15,5% (13 stk) hadde fuglebryst, pectus carinatum og 50% hadde protrusio acetabuli. I studien hadde 29% (22/76) av pasientene redusert "upper to lower segment- ratio" og økt armspenn/høyde- ratio. Seksten av 83 (19%) hadde spontan pneumothorax. Durale ektasier fantes hos 55 av 82 pasienter (67,1%), men av disse var det kun én som var avhengig av denne manifestasjonen for å stille diagnosen.

Artikkel 3. "Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with *TGFBR2* and *FBNI* mutations in Marfan syndrome and related disorders"- Attias et al. (22):

David Attias publiserte i slutten av 2009 en artikkel på bakgrunn av en kohortstudie der en gruppe pasienter med *TGFBR2*-mutasjon ble sammenlignet med individer med *FBNI*-mutasjon. For å sammenlikne med de øvrige artiklene vil jeg i første omgang fokusere på funnene de gjorde på gruppen med *FBNI*- mutasjon, og komme tilbake til *TGFBR2*- gruppen senere i oppgaven i diskusjonen rundt differensialdiagnostikk og kardiovaskulær død/risiko. Det var med 243 pasienter i alderen 14-46 år med klassisk MFS knyttet til *FBNI*-mutasjon, hvorav 49% var menn og 51% var kvinner. Pasienter med aktuell mutasjon ble rekruttert via en tverrfaglig klinikk som er særskilt etablert for diagnostikk og oppfølging av pasienter med MFS. Alle individene ble undersøkt etter Ghent-kriteriene, og det var 58% (140 av 243) som oppfylte kriteriene uten å ha positiv familieanamnese.

Aortadilatasjon ble definert som >2 standardavvik større enn normalt. Det var da 76% (121 av 160) av de voksne pasientene som hadde aortadilatasjon, og 10% hadde disseksjon av aorta ascendens. Kun 8 av de 243 hadde disseksjon av aorta descendens. 105 av 232 (45%) hadde mitralklaffprolaps og 129/230 hadde mitralinsuffisiens. Linseluksasjon ble påvist hos 65% av pasientene i gruppen. Også i denne studien fant man en lav prosentandel (4%) med spontan pneumothorax. Av skjelettmanifestasjoner hadde 30% av de 243 individene pectus carinatum (fuglebryst). 57% av dem hadde arachnodactyli (lange og smale fingre og tær), mens 51% hadde skoliose. Sekstifire av 220 pasienter (29%) hadde lumbosacrale durale ektasier. Armspenn/høyde ratio ble funnet å være 1,04 +/- 0,04 hos menn og 1,02 +/- 0,03 hos kvinner.

Artikkel 4. "Cardiovascular manifestations in men and women carrying a *FBNI* mutation" –Détaint et al. (23):

Forekomsten av hjerte/kar-manifestasjoner ble retrospektivt undersøkt i en stor gruppe pasienter med *FBNI*- mutasjon, 965 individer ble inkludert. Gruppen bestod av 47% kvinner og 53% menn, og var i alderen 11-34 år. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunkt var 22 år. Mutasjonene var innrapportert til Universal Marfan Database- *FBNI*, og til denne studien ble personer med såkalt neonatal MFS, eller raskt progredierende ("rapidly progressive") MFS, ekskludert. Pasientene som ble inkludert var ikke undersøkt for denne studien, men studien baserte seg på de kliniske opplysningene som var gitt av dem som hadde innrapportert mutasjoner til UMD-databasen (trolig for en stor del laboratorier). Diagnosen MFS syndrom ble stilt på grunnlag av de internasjonale Ghent-kriteriene. 73% av pasientene i studien

oppfylte disse kriteriene, mens 27% hadde inkomplette manifestasjoner og oppfylte ikke kriteriene for MFS. Den aktuelle artikkelen ble publisert i august 2010.

Også i denne studien ble det funnet en relativt høy prosentandel med aortadilatasjon. Artikkelen oppgir at 76% (730/965) av individene som var med i studien hadde aortadilatasjon. 144 av 965 hadde disseksjon av aorta ascendens, og 29% i gruppen hadde en kritisk “aorta-hendelse”, definert som enten aortadiseseksjon eller profylaktisk aortakirurgi. Cut-off for aortakirurgi ble satt til aorta ascendens diameter ≥ 50 mm, eller en rask diameterprogresjon. Forekomsten av mitralklaff-prolaps ble delt opp i forhold til alder. Ved 30 års alder hadde 43% mitralklaffprolaps, og ved 60 års alder var det tilsvarende tallet 77%.

Artikkel 5. “Aortic event rate in the Marfan population- A cohort study”-Jondeau et al. (24):

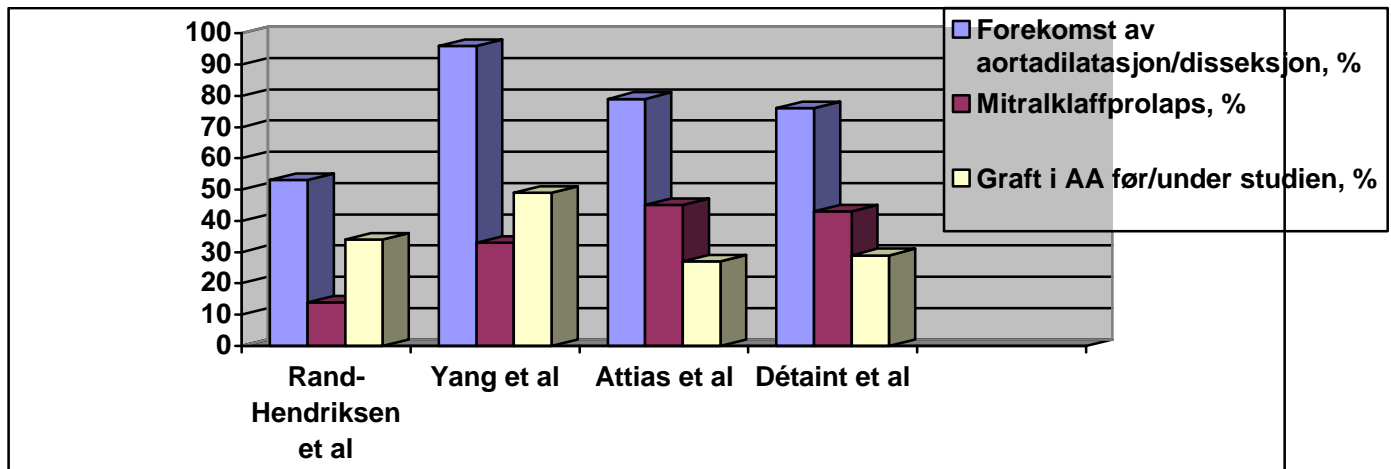
Denne artikkelen er basert på en kohort fra 2011 og har til hensikt, med bakgrunn i debatten om optimal behandling ved MFS, å kartlegge forekomsten av “aortic events”, her definert som disseksjon av aorta ascendens, død eller aorta-kirurgi. 732 pasienter var med i studien, hvorav 47% var menn. Individene som ble inkludert i studien ble hentet inn fra et poliklinisk senter for MFS og andre relaterte syndromer i Frankrike. Alle som var med oppfylte de internasjonale Ghent-kriteriene, og kom til klinikken minst to ganger. Pasienter som allerede før studien hadde gjennomgått aortarot-kirurgi eller hatt aortadiseseksjon før første besøk på klinikken, ble ekskludert. Gjennomsnittsalderen på deltakerene ved første besøk var 24,5 år (+/- 16,4 år). De ble fulgt opp i snitt 6,6 år (2,3-10,9 år).

Under studien ble pasientene anbefalt å ta β -blokkere, de fikk råd om restriksjon av fysisk aktivitet og profylaktisk aortakirurgi når diameteren av aorta nådde 50 mm (noen ble operert tidligere). Pasientene skulle komme til oppfølgingstime i klinikken hvert 2. år, der diameteren ved aortaroten skulle måles med ekkokardiografi. Ut i fra registrert data ble det kalkulert en aorta-event-rate basert på hele populasjonen, og en utelukkende på data fra voksne pasienter (> 18 år). Ved første møte varierte diameteren på aorta ved sinus Valsalva fra 17-67 mm (gjennomsnitt og median rundt 38 mm). Resultatene ble rapportert for 100 år (hendelsesprosent-år). Syv hendelser oppstod i løpet av 4110 pasientår. I hele populasjonen ga dette en risiko på 0,17% (0,12% risiko for død, 0,05% risiko for aortadiseseksjon). Risikoen falt til <0,05% dersom en bare så på de med aortadiameter <50 mm (etter eksklusjon av en pasient med neonatal MFS, en som ble gravid mot de medisinske anbefalingene og en eldre kvinne med tidligere hjerteinfarkt og flere hjerteoperasjoner).

Samlede resultater:

I alle studiene har Ghent-kriteriene vært benyttet for å stille korrekt diagnose. Tallene på aortadilatasjon viser stor spredning, fra at 53% av pasientene i Rand-Hendriksens studie hadde aortadilatasjon- eller disseksjon, til tilsvarende tall på 96% i Yangs gruppe. I mellom ligger de andre to studiene, som begge fant at 76% hadde aortadilatasjon, og 10% (Attias et al.)- 14% (Détaint et al.) hadde aortadiseseksjon. På samme måte fant Rand-Hendriksen et al at kun 14% av pasientene hadde mitralklaffprolaps, sammenlignet med 32,5% i studien til Yang, og rundt 45% i de andre to studiene. Detaint et al fant høyere forekomst ved høyere alder. Forekomsten av linseluksjon var relativt lik i studiene til Rand-Hendriksen og Attias (hhv 62 og 65%), og noe lavere i Yang sitt studium (41%). Det var 30 av 87 (34%) som hadde operert graft i aorta ascendens før Rand-Hendriksen sitt studium, sammenlignet med 49% i Yang et al. I studien til Attias et al var det 27% (66 av 243) som fikk utført aorta-kirurgi, og i studien til Détaint et al skiller de mellom forekomsten av elektiv kirurgi ved 30 års alder (10%) og 60 års alder (40%). Under er en oversikt over de kardiovaskulære funnene og komplikasjonene i

fire av studiene. Da Jondeau et al oppgir forekomsten i hendelsesprosent-år, blir tallene i denne studien vanskelig å sammenligne direkte med de fire andre i en slik tabell.



En oversikt over forekomsten av kardiovaskulære funn i de ulike studiene.

Kommentar til tabellen: Rand-Hendriksen et al. og Yang et al. oppgir aortadilatasjon eller disseksjon samlet. Attias et al. og Détaint et al. oppgir aortadilatasjon, her samlet for hele gruppen som ble undersøkt (uavhengig av alder). Forekomsten av aortakirurgi eller graft i aorta ascendens blir presentert i artiklene, men da dette i Détaint et al. blir spesifisert for 30 og 60 års alder, har jeg i tabellen brukt tallet på forekomsten av disseksjon av aorta ascendens eller elektiv kirurgi samlet for hele populasjonen i studien. Det kan tenkes at dette tallet er noe høyt, sammenlignet med tallene for elektiv kirurgi alene (se i teksten over).

Diskusjon:

Forekomsten av kardiovaskulære manifestasjoner og komplikasjoner ved MFS har altså blitt funnet å være ganske forskjellig i de overnevnte studiene, tallene på aortadilatasjon- og disseksjon varierer. Jeg vil nå forsøke å vurdere ulike aspekter ved studiene som kan ha vært med på å påvirke resultatene.

Studiedesign

Det kan være vanskelig å sammenligne tall fra studier med ulike studiedesign. Rand-Hendriksen et al. og Yang et al. er begge tverrsnittstudier, der en ikke har noen påvirkning på hva pasientene har gjort i forkant, og det blir heller ikke vurdert for eksempel om pasientene får behandling, hvor ofte de blir fulgt opp for sin sykdom, eller hvordan de lever (fysisk aktivitet). Derimot i kohorten til Attias et al. fikk alle pasientene (både i *FBNI*- og *TGFBR2* gruppen) anbefalt treningsrestriksjon, systematisk β -blokkade, årlig transtorakalt ekkokardiografi, og profylaktisk aorta-kirurgi når aorta overskred 5 cm hos voksne, og tidligere hos barn. På denne måten finner de tall på manifestasjoner ved syndromet under "ideelle" forhold og under tett oppfølging. Alikevel viste studien en reell kardiovaskulær risiko, hele 79% av individene med *FBNI*-mutasjon hadde aortadilatasjon og 10% hadde disseksjon av aorta ascendens. Jondeaus studie av forekomsten av en aorta-krise i en marfan

populasjon er også en kohort der de samme anbefalingene ble gitt. Pasienter som allerede hadde gjennomgått aortakirurgi eller hatt en aortadisseksjon ble som nevnt ekskludert. Tallene ble presentert i hendelsesprosent-år, og risikoen for aortadisseksjon eller plutselig død, blir funnet å være svært lav. De kommenterer også i artikkelen at det kan tenkes at dette er mer et tall på kardiovaskulær risiko under optimal behandling og oppfølging, enn et absolutt tall på risiko for den gjennomsnittlige pasient med MFS. Det poengterer imidlertid viktigheten av god medisinsk og kirurgisk oppfølging av pasientgruppen.

Representativitet

Størrelsen på studiegruppene

Forskjell i størrelsen på gruppene som er undersøkt i de ulike studiene bør tas i betraktning med tanke på hvor representative de kan tenkes å være. Détaint et al. har med et stort antall pasienter (965) med *FBNI*-mutasjon og inkluderer individer fra 38 forskjellige land, men på grunn av forhold som er diskutert nedenfor er gruppen trolig relativt lite representativ for gruppen. Fra Norge har Rand-Hendriksen et al. et forholdsvis stort utvalg. MFS er en relativt sjelden tilstand og man antar, ut ifra tallene på nye tilfeller (insidens), at omtrent 180-360 personer i Norge er rammet av sykdommen (25). Ut fra denne populasjonen er 105 pasienter en stor andel, men spørsmålet blir om det er stort nok til å representere den generelle Marfan-pasient. Studien til Yang et al. bestod av omtrent like mange pasienter som den norske studien. Videre hadde Attias et al. med 243 pasienter i *FBNI*-gruppen som ble sammenlignet med 71 pasienter med *TGFBR2*-mutasjon. En større gruppe på 732 individer var med i kohorten til Jondeau et al.. Det er altså de to studiene som representerer forekomst av kardiovaskulære manifestasjoner i hvert sitt ytterpunkt som har minst materiale de undersøker. Det må derfor vurderes om disse gruppene likevel ikke er store nok til å være representative for vurdering av den kardiovaskulære risikoen, men jeg tenker at det er mer sannsynlig at det er andre faktorer som har mer innvirkning på resultatene, sånn som seleksjonsbias.

Kliniske undersøkelser

Det kan også være verdt å nevne at det ikke kommer like godt frem i alle studiene hvilke pasienter som er blitt undersøkt ved de ulike undersøkelsene. Det at ikke alle pasientene har blitt undersøkt for alle manifestasjonene ved alle studiene kan representere en årsak til forskjeller i resultatene. For eksempel har kun 226 av de 243 pasientene som var med i Attias et al. sin studie blitt undersøkt for aortadilatasjon, og det kommer ikke frem av artikkelen hvorfor ikke alle ble undersøkt for denne manifestasjonen. Heller ikke alle ble undersøkt for mitralklaffprolaps eller – insuffisiens, og kun 229 av de 243 deltagerene ble undersøkt for linseluksasjon. Dette gjelder også i Yang et al. sin studie der kun 75 av de 84 ble undersøkt for linseluksasjon, en manifestasjon som er et viktig hovedkriterium ved MFS. Dette kommer av at mange av pasientene som ble rekruttert kom inn for akutt aorta-kirurgi grunnet aortadisseksjon, noe som klart er en svakhet ved denne studien. Det er også få som har blitt undersøkt for myopi og skjelettmanifestasjoner. Til sammenligning er det en styrke ved Rand-Hendriksens studie at alle pasientene har blitt undersøkt for alle manifestasjonene. I studien til Détaint et al. står alle resultatene oppgitt i prosent, men det står ikke antall, så det er ikke mulig å vurdere hvor mange som har blitt undersøkt for de ulike kliniske manifestasjonene, og da heller ikke vurdere tyngden av resultatene, altså hvor stor gruppe som ligger bak de ulike tallene. Det kan tenkes at det er varierende antall som har blitt undersøkt for de forskjellige funnene, og siden dette er innhentet i ettertid er det ikke sikkert at all informasjon var tilgjengelig om alle pasientene.

Når en skal vurdere forekomsten av kardiovaskulære manifestasjoner, vil et spesielt viktig poeng med tanke på kliniske undersøkelser være undersøkelsesteknikken som er brukt for å undersøke aorta ascendens. Ghent-kriteriene fra 1996 konstanterte at ekkokardiografi, CT eller MR alle kunne brukes i diagnostiseringen av dilatasjon av aortaroten, mens disseksjon skulle dokumenteres ved hjelp av kontrast angiografi, transøsofagal ekkokardiografi, CT eller MR (7). Det er vanlig å bruke transtorakalt ekkokardiografi for å undersøke aorta ascendens, men en svakhet ved denne undersøkelsesteknikken er blant annet at metoden er avhengig av operatøren for å få et godt resultat (26). Det er varierende hvor godt undersøkelsesteknikken har blitt beskrevet i de aktuelle artiklene. I Rand-Hendriksen et al. står det at ekkokardiografi eller MR ble brukt, og hvis MR ikke var mulig, ble CT av torakal aorta utført. I Yang et al. sin studie ble aortadiameteren ved sinus Valsalva vurdert fra minst to bilder på transtorakalt ekkokardiografi. Dersom dette ikke var tilgjengelig ble samme vurdering gjort med MDCT angiografi. Détaint et al. skriver i sin artikkel at vurderingen av dilatasjon av aorta ascendens for det meste var basert på ekkokardiografi, alternativt angiografi eller CT. Attias et al. har også brukt transtorakalt ekkokardiografi, og diameteren har blitt målt på flere nivåer, inkludert sinus Valsalva. Det er imidlertid ingen av de overnevnte studiene som beskriver undersøkelsesteknikken mer detaljert, noe som må tas i betraktning når resultatene de presenterer vurderes. Jondeau et al. beskriver teknikken ved ekkokardiografi noe mer grundig. Det kommer blant annet frem hvordan pasientene har ligget, om anteriore eller posteriore vegg av aorta ble inkludert og hva slags utstyr som ble benyttet. Dersom resultatene ikke ble ansett som pålitelige av kardiologen, ble en annen teknikk brukt (oftest CT eller MR).

Om seleksjon og seleksjonsbias

Hvorfra studiedeltagerne har blitt rekruttert kan påvirke utfallet i studiene. I Rand-Hendriksens studie ble de aller fleste deltagerene rekruttert fra kompetansesenteret TRS. Et fåtall ble inkludert fra thoraxkirurgisk avdeling på Rikshospitalet eller fordi de så annonsen i medlemstidsskriftet til Foreningen for Marfan syndrom og marfanliknende tilstander. Som beskrevet tidligere i oppgaven er TRS et kompetansesenter for sjeldne diagnoser, deriblant MFS. Det kan tenkes at pasienter som blir rekruttert herfra representerer den gjennomsnittlige marfanpasient og gjenspeiler gruppens gjennomsnittlige kardiovaskulære risiko. Det kan også tenkes at disse pasientene utgjør en andel av gruppen som har relativt mild sykdom og mye overskudd i hverdagen, da de selv har tatt kontakt med senteret, enten for å komme i kontakt med andre i samme situasjon eller på grunn av ulike problemstillinger rundt sin diagnose. På den annen side er det dokumentert at flesteparten av pasientene som tar kontakt med TRS sliter med skjelettplager, utmattelse og redusert livskvalitet på grunn av sin sykdom, og at det er det de i førsteomgang oppsøker hjelp for her (16). Hele 94% av gruppen som ble studert hadde involvering av skjelettsystemet. I den andre enden av skalaen er Yang et al. sin studie, der mange av pasientene ble inkludert som deltakere i studien da de var innlagt på sykehus for aorta-kirurgi. Dette har antagelig påvirket resultatene i studien og den høye forekomsten av aortadilatasjon og -disseksjon (96,4%) kan sannsynligvis i det minste delvis skyldes utvalget til studien. Det kan være med på å forklare den relativt store forskjellen sammenlignet med studien til Rand-Hendriksen. Alle de utvalgte studiene i denne oppgaven avspeiler likevel at det er en betydelig kardiovaskulær risiko forbundet med sykdommen.

Inklusjonskriterier

En annen ting som påvirker utvalget er hvem som blir inkludert i studien, hvilke kriterier som stilles for at en person kan delta i studien. Rand-Hendriksen et al. sin studie og Yang et al. sin studie har liknende inklusjonskriterier, i og med at begge har inkludert pasienter der det er mistanke om MFS syndrom. I disse og de andre artiklene ble diagnosen revurdert ved hjelp av Ghent-kriteriene. I tallene fra Rand-Hendriksen et al. har jeg kun tatt med de som oppfylte

Ghent-kriteriene, det vil si de som har fått diagnosen MFS. Det samme gjelder i studien til Yang et al. Imidlertid var det 14 av de 87 (16%) som oppfylte Ghent-kriteriene i Rand-Hendriksen et al. sin studie som ikke hadde en *FBNI*-mutasjon. Tilsvarende var det 10 av de 84 som oppfylte de nye Ghent-kriteriene i Yang et al. sin studie som ikke hadde mutasjon på *FBNI*-genet. Det kan tenkes at disse pasientene, til tross for at de oppfyller de kliniske kriteriene for MFS, egentlig har en annen diagnose. Det ser ut til at pasienter der en ikke fant en sykdomsgivende mutasjon i *FBNI*, har blitt undersøkt med tanke på mutasjoner i *TGFBR1*- og *2* i begge studiene. Imidlertid kjenner vi i dag til flere involverte gener som kunne ha endret diagnostiseringen av disse pasientene. Hvis man for eksempel hadde funnet en mutasjon i *SMAD3* eller *TGFB2*, kunne de i dag trolig fått diagnosen LDS, til tross for at de oppfyller Ghent-kriteriene. Det er viktig å tenke på at disse mutasjonene ikke var kjent da de aktuelle artiklene ble publisert når man vurderer resultatene i dag.

En burde kunne gå ut ifra at pasientene i Attias et al sin studie også oppfyller Ghent-kriteriene og har en bekreftet diagnose, da det står i innledningen at alle har klassisk MFS med *FBNI*-mutasjon. Jondeau et al. inkluderte pasienter som oppfylte Ghent-kriteriene, men artikkelen sier ingenting konkret om andelen som hadde en *FBNI*-mutasjon. Détaint et al undersøker kardiovaskulære manifestasjoner hos kvinner og menn med en *FBNI*-mutasjon. Det var 73% av de 965 deltagerene som oppfylte Ghent-kriteriene for MFS, og 76% (730 av 965) som hadde aortadilatasjon. Hvor mange av de med aortadilatasjon som faktisk hadde MFS blir ikke presisert i artikkelen, men det blir opplyst at tallet på aortadilatasjon for voksne ved 60 års alder med MFS var 97% (tilsvarende som for hele gruppen samlet). De resterende 27% som ikke oppfylte kriteriene hadde en "annen type-1 fibrillinopati", og tallet for aortadilatasjon gjelder for alle med *FBNI*-mutasjon uavhengig av om de oppfylte kriteriene for MFS eller ikke. Et viktig moment her er at *FBNI* utviser såkalt allelisk heterogenitet. Dette er et genetisk uttrykk som betyr at mer enn én fenotype/sykdom er forbundet med mutasjoner i et gitt gen. OMIM-databasen, som benyttes av fagfolk verden over, oppgir at ikke mindre enn sju ulike fenotyper er forbundet med mutasjoner i *FBNI*. Alle er per definisjon fibrillinopatier. De viktigste er MFS, MASS syndrom og familiær linsektopi. Spørsmålet er om Détaint og medarbeidere har hatt tilgang til tilstrekkelig klinisk informasjon om hver enkelt pasient til å kunne skille ut hvem som hadde MFS. Dersom de har inkludert alle pasienter med aortapatologi, kan pasienter med MASS fenotype ha kommet med og generert falskt høye tall for aortaaffeksjon. Videre, dersom de har ekskludert personer som tilsynelatende kun hadde linsektopi og milde systemiske manifestasjoner, kan det ha hatt samme effekt. Ved å ta utgangspunkt i personer som er gentestet, kan det ha hatt en generell ulempe. Det kan tenkes at terskelen for å tilby pasienten denne kostbare gentesten (og i sær i utlandet med ulikt finansiert helsevesen) er lavere for pasienter med alvorlig hjertesykdom, enn for pasienter med antatt mildere (skjelett-)forandringer.

Ekklusjonskriterier og evt frafall under studien

Ekklusjonskriterier og eventuelt frafall fra studiene er spesielt vesentlig med tanke på kardiovaskulær risiko, da de sykeste kan tenkes å ikke delta fordi de ikke orker, eller evt trekker seg underveis dersom en kritisk hendelse oppstår. Hvis slike pasienter ekskluderes i studien vil resultatene på kardiovaskulære manifestasjoner bli lavere. I Rand-Hendriksens studie var det 109 individer som i utgangspunktet ga informert samtykke til å delta, mens 105 ble med i studien til slutt. Det var én pasient som døde før studien startet, én bodde utenlands og to trakk seg fra studien. Grunnen til dette kommer ikke frem i artikkelen. I Détaint et al. ble 178 pasienter ekskludert fra studien, flesteparten (173) fordi det ikke fantes tilstrekkelig med data på pasientene, 4 stk hadde to ulike mutasjoner på samme *FBNI*-allel. I tillegg ble 48 pasienter ekskludert fordi de hadde neonatal MFS. I studien til Jondeau et al ble pasienter som

tidligere hadde gjennomgått aortakirurgi eller hadde en historie på aortadisseksjon før første besøk på klinikken ekskludert. Dette kan ha ført til at populasjonen som undersøkes er mer “kar-friske” enn den generelle Marfan-populasjonen, og at de derfor vil finne lavere tall på kardiovaskulær risiko. Disse pasientene fikk i tillegg tett oppfølging, noe jeg kommer mer inn på lenger ned i diskusjonsdelen. Pasienter som ikke fulgte deres råd, eller som ikke kom hyppig nok til oppfølgingstime, ble ekskludert da kardiovaskulær risiko ble beregnet i denne studien, og de finner da at risikoen for aortadisseksjon, operasjon eller død, blir svært lav. Disse tallene sier derfor ikke så mye om den absolutte risikoen, men mer om risikoen dersom pasienten med MFS følger de gitte anbefalinger, behandling og oppfølgingsplan. De to siste studiene, Yang et al. og Attias et al., opplyser ikke spesielt om noen pasienter som har blitt ekskludert eller som har trukket seg fra studien, det er derfor vanskelig å vite noe mer rundt dette i sistnevnte studier.

Kjønnsfordeling

En annen faktor som kan tenkes å påvirke resultatene i studien er kjønnsfordelingen i gruppene som studeres. I Rand-Hendriksen et al er en vesentlig større del av pasientene kvinner (64%). I hans doktorgradavhandling kommer det frem at forekomsten av et kardiovaskulært hovedkriterium er signifikant høyere hos menn (22/31) enn hos kvinner (24/56). Détaint et al viser også i sin studie en betydelig forskjell på menn og kvinner når det kommer til kardiovaskulær risiko. I denne studien var det med 53% menn og 47% kvinner. Aortadilatasjon ble observert i yngre alder hos menn, 57% av menn mot 50% av kvinner opp til 30 års alder. Forskjellen jevner seg ut etterhvert som alderen stiger. Også en kardiovaskulær krise oppstod tidligere hos menn enn hos kvinner. Ved 30 års alder var sjansen for en kardiovaskulær krise 21% hos menn og 11% hos kvinner, og de tilsvarende tallene ved 60 års alder var 81% hos menn og 65% hos kvinner. I artikkelen konkluderer de med at “male gender remained an independent predictor of aortic events”. Det kan altså tenkes at dette spiller en rolle for den lave forekomsten av kardiovaskulære manifestasjoner som fremkommer av Rand-Hendriksens studie. En annen forklaring som forfatteren foreslår kan være at kvinner har lavere terskel for å delta i studier, mens menn tenker de må ha mer alvorlige manifestasjoner for å delta. Etersom flere studier taler i retning av en reell kjønnsforskjell når det gjelder kardiovaskulær affeksjon, er dette trolig mer sannsynlig. De andre tre studiene har en relativt lik kjønnsfordeling, antall menn varierer mellom 47-56%.

Aldersfordeling

En klar påvirkningsfaktor på forekomsten av kardiovaskulære manifestasjoner, er alderen i gruppen som undersøkes, og antagelig også når sykdommen manifesterer seg. Som nevnt er MFS et syndrom man “vokser seg inn i”, og ikke alle kliniske kjennetegn ved syndromet er tilstedet allerede i barneårene. Dette kan skape lavere tall på forekomsten av alle de forskjellige kriteriene i studier der barn er inkludert. Som Détaint kommer frem til i sin studie vil det være stor forskjell på om gruppen som undersøkes har en gjennomsnittsalder på 60 år, da forekomsten av aortadilatasjon i hans studie var 96%, sammenlignet med 57% for menn opp til 30 år. Ved 30 års alder hadde 7% hatt aortadisseksjon mens ved 60 års alderen var det tilsvarende tallet 51%. Flere studier ekskluderer individer med neonatal MFS, da disse antas å ha et mer aggressivt forløp, med tidligere kardiovaskulær krise. Détaint et al inkluderer barn ned til 11 års alder, og oppgir at median alder for diagnositidspunkt var 22 år.

Attias et al og Jondeau et al opplyser at gjennomsnittsalderen på pasientene var henholdsvis 30,2 og 24,5 år. Førstnevnte studie oppgir et standardavvik på +/- 16 år, og i sistnevnte studie var aldersspennet 0-80 år. Det vil si at begge disse studiene også inkluderer barn. Attias et al skiller mellom forekomsten av aortadilatasjon hos voksne og barn. Ved undersøkelse av

resten av kriteriene for MFS er det ikke spesifisert om det ble funnet noen forskjell på barn og voksne, selv om det å inkludere barn i studiene utvilsomt kan gi ulike resultater både med tanke på kardiovaskulær risiko og forekomsten av de degenerative forandringene i øyet og skjelettsystemet. Samtidig kan det tenkes at det generelt er en sammenheng mellom tidspunktet for diagnose av MFS og forekomsten av aortadilatasjon og -disseksjon. Her spriker resultatene i studiene som er omtalt. Attias et al finner at 57 av 66 barn med klassisk MFS, det vil si 86%, har aortadilatasjon. Ut i fra Kaplan-Meier analysen i artikkelen til Détaint ser det ut til at ved 20 års alder er risikoen for aortadilatasjon rundt 30%. Jondeau et al finner at risikoen for aortadisseksjon eller død er lik når de ser på hele populasjonen under ett sammenlignet med kun voksne, og at risikoen er lav. De har i denne studien ikke sett spesielt på alder og forekomsten av aortadilatasjon. Annen litteratur på området antyder at forekomsten av dilatasjon av aorta ascendens hos barn er relativt høy, også når en ser bort ifra barn med neonatal MFS, 66% (av 320 barn) (27) og 68% (45 av 60)(28). Tilfellene av aortadisseksjon ser ut til å være få blant barn med MFS (27).

Rand-Hendriksen et al og Yang et al undersøker kun pasienter over 19-20 år. Median alder i Rand-Hendriksens studie var hhv 42 år (kvinner) og 33 år (menn), og i Yangs studie var median alder 36 år. Selv om begge studiene inkluderer kun voksne pasienter, viser disse to studiene svært forskjellige tall på forekomsten av aortadilatasjon og -disseksjon. Gir den lave forekomsten av involvering av hjerte/kar-systemet i Rand-Hendriksens studie et representativt bilde på den kardiovaskulære risikoen i en voksen pasientgruppe? Mens studiene som inkluderer barn med diagnosen viser en høyere forekomst av aorta-involvering fordi disse har en mer aggressiv form for syndromet? Selv om pasientene i studiene til Rand-Hendriksen og Yang var voksne da de ble inkludert i studiene, kommer det ikke frem når de fikk diagnosen MFS.

Skille MFS fra LDS

Spørsmålet om å skille MFS fra LDS og andre arvelige tilstander med thorakale aortaaneurysmer og aortadisseksjon (TAAD) blir tatt opp i alle de aktuelle artiklene, ikke bare i artikkelen til Attias et al som direkte sammenligner pasienter med *FBNI*- og *TGFBR2*-mutasjon. Både i studien til Rand-Hendriksen et al. og i studien til Yang et al ble pasienter med mistanke om MFS inkludert, og her viste det seg at flere pasienter isteden fikk diagnosen LDS. Det ble hos disse pasientene funnet *TGFBR1*- eller 2 mutasjoner. En av individene som oppfylte de gamle kriteriene, men ikke de nye i Yang et al., fikk også diagnosen LDS. Disse pasientene ble ikke inkludert videre i resultatene, men det viser klart utfordringene ved differensialdiagnostikken. Differensialdiagnostikken er altså svært inviklet, og syndromene overlapper på flere områder. Som nevnt viser ny forskning at det kan være samme signalvei som er involvert ved de to syndromene til tross for at det i hovedsak er snakk om mutasjoner på ulike gen. Det vil dermed kunne være snakk om likt angrepspunkt for behandling for de to tilstandene (1). Ut ifra det jeg har lest er det også like anbefalinger om restriksjon av fysisk aktivitet og bruk av β - blokkade som gis til begge pasientgruppene (29), og spørsmålet om det er hensiktsmessig å skille de to syndromene dukker opp igjen. Det viktigste argumentet for å gjøre det er antagelig nettopp det denne oppgaven tar for seg, nemlig å fange opp de med spesielt stor kardiovaskulær risiko, for dermed å unngå flest mulig tilfeller av plutselig hjertedød i ung alder. Pasienter med LDS vil i de aller fleste tilfellene ikke oppfylle Ghent-kriteriene for MFS, og det er viktig å vite om at det finnes andre overlappende tilstander som kan ha lignende klinikk, slik at disse pasientene blir fanget opp og får nødvendig behandling og oppfølging. Det er store individuelle forskjeller på pasientene i begge grupper, men som Attias et al konkluderer med i sin studie har LDS en tendens til en mer dramatisk kardiovaskulær hendelse i yngre alder dersom diagnosen ikke blir fanget opp. Pasienter med

LDS eller en kjent mutasjon i *TGFBR1*- eller 2 genen blir også anbefalt tidligere elektiv kirurgi enn pasienter med MFS (29).

I Attias et al blir manifestasjoner ved *FBNI*-mutasjon direkte sammenlignet med en gruppe individer med *TGFBR2*- mutasjon. Sistnevnte mutasjon er nå kjent å gi fenotypen LDS 1B og 2B, og pasientene har ”marfanoide” trekk (30). I studien fant de at det var liten forskjell på de to gruppene når det kom til tilstedeværelse av aortadilatasjon, men det varierte stort innenfor begge gruppene. Forekomsten og tidspunkt for thoracal aorta- kirurgi var også rimelig lik i de to gruppene. Mitralklaffen var sjeldnere involvert hos pasienter med *TGFBR2*- mutasjon. Den store forskjellen gikk nettopp på forekomsten av kardiovaskulære komplikasjoner, som disseksjon og plutselig død. I 65% av familiene med *TGFBR2*-mutasjon var aortadilatasjon, disseksjon eller plutselig død grunnen til at en genetisk diagnose ble stilt, sammenlignet med 32% i *FBNI*-gruppen. Dødsraten var høyere i familiene med *TGFBR2*- mutasjon før diagnosen var stilt, men tilnærmet lik etter at diagnosen ble kjent. Det var 71 pasienter i sistnevnte gruppe, og av disse oppfylte 10% kriteriene for MFS når man så bort ifra familieanamnese og det var 3 pasienter i gruppen som oppfylte kriteriene både for LDS og MFS. Siden det var lite forskjell på de to gruppene etter at en diagnose var stilt, konkluderte Attias et al med at det viktigste i forhold til prognosen var å stille en tidlig diagnose, og gi god behandling, fremfor forskjellen på en *FBNI*- mutasjon og *TGFBR2*- mutasjon. I den senere tid er det blitt kjent gener som er blitt forbundet med flere arvelige bindevevssykdommer som rammer aorta og andre store og mellomstore arterier (TAAD). Alle disse vil kunne utgjøre differensialdiagnoser til MFS.

Nytten av genetiske laboratorieundersøkelser

Dette bringer meg over på et annet tema, nemlig nytten av genetisk testing for syndromdiagnostikken. Det viser seg i studiene at en stor andel av de som får stilt diagnosen MFS kan få riktig diagnose ved å vurdere anamnese, inkludert familieanamnese, kroppslig undersøkelse, bildeundersøkelser og spaltelampe for øyeundersøkelse, uten å undersøke for *FBNI*-mutasjon. I Yang et al sin studie var det 93% av de som oppfylte kriteriene som kunne få stilt diagnosen på denne måten. Tilsvarende var det 87% i Rand-Hendriksens studie som oppfylte Ghent-kriteriene for diagnosen uten å ta hensyn til familieanamnese eller mutasjonsanalyse. Er det da nødvendig med omfattende gen-analyser for diagnostiseringen? Det er tydelig at de kliniske kriteriene er til stor hjelp, og som nevnt i innledningen er dette fortsatt den dominerende delen av diagnostiseringen av MFS. Dette er en fordel på steder der gen-analyser ikke er like tilgjengelige eller der kostnadene ved slike undersøkelser er for store. Studiene viser da at en på grunnlag av klinisk undersøkelse, anamnese og billeddiagnostikk kan få fanget opp flesteparten av individene der det er mistanke om MFS. Allikevel er det til stor hjelp i dagens diagnostikk som er preget av stadig flere diagnoser og undergrupper av bindevevssykdommer og der nettopp genfeilen kan være det eneste som skiller MFS fra for eksempel LDS. I nær fremtid vil sekvensering av gener bli utført på en langt mer effektiv måte, som HTS (high throughput sequencing) der instrumentet har kapasitet til å undersøke et høyt antall gener langt raskere og billiger enn sekvensering av *FBNI* er i dag. Det kan da bli aktuelt å undersøke alle pasienter med suspekt klinikk for et bredt panel gener som alle er forbundet med genetiske bindevevssykdommer eller genetisk bindevevssykdommer med kariovaskulær affeksjon. Som jeg har diskutert i avsnittet over er det viktig med en presis og tidlig diagnose, og da er gentesting en viktig del. Også fordi mange av de kliniske manifestasjonene kommer senere i forløpet, etterhvert som en vokser seg inn i syndromet, er det nyttig å finne en mutasjon for å ha muligheten til å stille riktig diagnose før alle funn er fremtredende hos pasienten. Det muliggjør også prediktiv testing av uaffiserte familiemedlemmer, selv om nytten av prediktiv gentesting av barn før de er i

tenårene i dag ikke er åpenbar. Det vil bli spennende å se om muligheten for genetisk testing vil påvirke definisjonen og beskrivelsen av syndromet, for eksempel dersom det blir konsensus for at MFS alltid må skyldes en forandring i *FBNI*.

En ideell studie for kartlegging av kardiovaskulære manifestasjoner ved MFS?

Det finnes mye litteratur om MFS, og det pågår stadig forskning på området. Det har blitt gjort mange studier på LDS også, i forhold til at dette er en forholdsvis ny diagnose, og man får mer og mer kunnskap om patogenesen til syndromene og sammenhengen mellom genmutasjoner og klinikken. I fremtiden kunne det vært interessant å få undersøkt en gruppe med MFS, for eksempel innenfor Skandinavia. Da hadde man hatt muligheten til å få samlet en større gruppe pasienter enn fra kun Norge, men gruppen ville fortsatt vært representativ for vår pasientpopulasjon. Ideelt sett burde det blitt undersøkt for sykdomsgivende mutasjoner i flere gener, inkludert gener forbundet med familiær TAA, LDS og EDS (som nevnt over), for å få en mest mulig presis diagnose, da klinikken som nevnt kan overlape. Det er også viktig at undersøkelsesteknikken blir best mulig, og nøye beskrevet, i en fremtidig studie. Det hadde vært gunstig å ha med både barn og voksne med diagnosen, men skille resultatene så godt det går ut ifra diagnostidspunkt. Hvilket studiedesign som hadde vært best egnet er avhengig av hva en ønsker å se på. Et tverrsnittsstudie for å kartlegge kardiovaskulær risiko hos pasientene ville presentert de faktiske data uten å ta hensyn til hvordan den enkelte lever med sykdommen sin, om de får behandling eller hyppig oppfølging. Det kunne imidlertid vært interessant å gjøre en kohort der en følger pasientgruppen over tid og ser på utviklingen av manifestasjoner, spesielt aortadilatasjon, -disseksjon, operasjoner og eventuelle dødsfall når pasientene lever etter gitte anbefalinger og behandling. Da får man et bilde av hvordan risikoen for en pasient med MFS er i dag hvis man tar de forhåndsregler som er anbefalt og får oppfølging for sin tilstand. En tiårs oppfølgingsstudie av den norske studien (Rand-Hendriksen et al.) er i dag planlagt. Alle de kliniske manifestasjonene vil da bli undersøkt på nytt, og kardiovaskulære hendelser vil bli registrert. Forhåpentligvis vil dette kunne føre til forbedret oppfølging. Nasjonale registre for pasienter med sjeldne, genetisk tilstander er i dag et diskusjonstema. Et slikt register kunne muliggjøre at pasienter med syndromet blir undersøkt og fulgt opp enhetlig, og uavhengig av den enkelte lege i behandlingsapparatet. Mange pasientorganisasjoner er i dag positive til slike registre, men det synes viktig at organisasjonene er med på å utforme hvilken funksjon slike registre skal ha. I en ideell forskningsstudie kunne det være ønskelig å undersøke menn og kvinner i grupper, og presentere eventuelle forskjeller som kommer frem under studien.

Metodekritikk av litteraturstudien:

Det er svært mange treff på søkene, og jeg har vært nødt til å plukke ut noen av studiene jeg synes virket mest relevante for problemstillingen. Dette gjør at kun et lite utvalg av forskningen på feltet presenteres. Jeg har også brukt andre artikler og systematiske oversikter noen steder i teksten for å belyse temaet på en best mulig måte. Jeg har forsøkt å finne fram til så ny forskning som mulig som omhandler temaet, men artiklene er publisert til ulik tid, fra 2009-2012. Det skjer hele tiden ny forskning, og de aktuelle artiklene er naturlig nok kun oppdatert med den kunnskapen som var tilgjengelig på det tidspunktet de ble skrevet. Studiene har ulike design, noe som vanskeliggjør sammenligningen, dette blir problematisert i diskusjonsdelen av oppgaven. Et annet poeng er at studiene som er inkludert i denne litteraturstudien ikke har hatt samme målsetting, men de har allikevel til felles at de har undersøkt for kliniske manifestasjoner hos pasienter med mistenkt MFS og bekreftet eller avkreftet diagnosen.

Konklusjon:

Jeg har i denne oppgaven problematisert kartleggingen av kardiovaskulær risiko hos pasienter med MFS og forsøkt å se på studienes differensialdiagnostisering i forhold til andre tilstander (i hovedsak LDS). Når det gjelder MFS er det stor variasjon i tallene på aortadilatasjon, -disseksjon og plutselig død, og å konkludere med et tall på forekomsten av kardiovaskulær involvering hos pasienter med MFS ut i fra disse studiene er ikke enkelt. En ideell forskningsstudie ble ikke funnet i dette materialet. Den viktigste årsaken til den store spredningen i resultatene til de vurderte artiklene er antagelig hvor pasientene blir rekruttert fra (innlagt for akutt aortaoperasjon eller hentet fra en *FBNI*-database), samt alders- og kjønnsfordeling, og det er ikke uventet at resultatene da blir ulike. Studiene til Rand-Hendriksen et al. og Yang et al. har liknende design og inklusjonskriterier, og kan derfor til en viss grad sammenliknes. Imidlertid påvirker den ulike rekrutteringsmåten (rekruttering i hovedsak fra et generelt kompetansesenter, versus rekruttering fra et kardiologisk senter) prevalenstallene for hjerte- og karaffeksjon i betydelig grad. Studien som tar utgangspunkt i en genetisk mutasjonsdatabase er trolig minst egnet for generalisering og representativitet for gruppen. Jeg kan imidlertid konkludere med at det er en betydelig kardiovaskulær risiko for pasienter i sykdomsgruppen, og det viktigste er kanskje ikke å vite eksakt hvor stor andel av pasientene med MFS som har involvering av hjerte/kar-systemet, men derimot å oppdage de som har det, og på et så tidlig tidspunkt som mulig. Studiene viser også viktigheten av adekvat behandling og oppfølging, og at det kan være med på å redusere nettopp tidlig død på grunn av hjerte/kar-manifestasjoner. Jondeau et al viser at det er få tilfeller av det de definerer som “aortic events” i en pasientpopulasjon som er til regelmessige kontroller og følger de gitte anbefalingen om livsstil, medikamenter og profylaktisk aortaoperasjon. På dette området finnes det mye spennende, ny forskning, og utforskning av affisert signalvei, TGFβ- signalveien, kan åpne opp for behandling direkte mot utviklingen av aortadilatasjon, og dermed kunne redusere forekomsten av kardiovaskulær krise hos pasientgruppen i fremtiden. Dette gjelder ikke bare for MFS syndrom, men også for den nært knyttede tilstanden LDS, og muligens også for flere andre genetiske bindevævssykdommer som er forbundet med forstyrret funksjon av denne signalveien.

Referanseliste

1. Hoffjan S. Genetic dissection of Marfan Syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. *Mol Syndromol* [internett]. 2012 august; 3(2): 47-58. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3542934/> DOI: [10.1159/000339441](https://doi.org/10.1159/000339441)
2. Marfan.no [internett]. Bergen: Foreningen for Marfan syndrom og andre marfanlignende tilstander, Marfanforeningen © 2004-12 [oppdatert 18-02-2013]. Tilgjengelig fra http://www.marfan.no/om_marfan_syndrom
3. Sunnaas.no [internett]. Nesoddtangen: Sunnaas sykehus HF, 2010©Sunnaas sykehus HF [oppdatert 14-02-2013]. Tilgjengelig fra <http://www.sunnaas.no/omoss/avdelinger/trs/omoss/nokkeltall/Sider/nokkeltall.aspx>
4. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population- A cohort study. *Circulation* [internett]. 2012; 125: 226-232. Epub Desember 2011. Tilgjengelig fra <http://circ.ahajournals.org/content/125/2/226.long> DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054676

5. Umd.be [internett]. The Universal Mutation Database, UMD [sist oppdatert 20-07-2007]. Tilgjengelig fra <http://www.umd.be/FBNI/>
6. Dietz HC. GeneReviews™ [Internet]. Marfan Syndrome. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [sist oppdatert 2011, desember]. Tilgjengelig fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/>
7. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hannekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996; 62(4):417-26
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, Backer JD, Devereux, RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* [internett]. 2010;47: 476-485. Tilgjengelig fra <http://jmg.bmj.com/content/47/7/476.long> DOI: 10.1136/jmg.2009.072785
9. Milewicz DM, Regalado E. GeneReviews™ [Internet]. Thoracic Aortic Aneurysms and Aortic Dissections. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [sist oppdatert 2012, januar]. Tilgjengelig fra <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1120/>
10. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function mutations in *TGFB2* cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nature Genetics* [internett]. 2012; 44: 922-927. Epub Juli 2012. Tilgjengelig fra <http://www.nature.com/ng/journal/v44/n8/full/ng.2349.html> DOI: 10.1038/ng.2349
11. Möberg K, Nobele SD, Devos D, Goetghebeur E, Segers P, Trachet B, et al. The Ghent Marfan Trial — A randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with β -blockers. *The International Journal of Cardiology* [internett]. 2012 juni; 157(issue 3): 354-358. Tilgjengelig fra <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527310011307> DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.070
12. Lovdata.no [internett]. Oslo: Lovdata, Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. Kapittel 5 [sist oppdatert 15-02-2013]. Tilgjengelig fra http://lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/app/gratis/www/docroot/all/nl-20031205-100.html&emne=bioteknologi*&&
13. Oslo-universitetssykehus.no [internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus HF. [Sist endret 2011, desember]. Tilgjengelig fra: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/avdelinger/klinisk-genetikk/Sider/genetisk-veiledning.aspx>
14. Genetikportal.no [internett]. Norsk Portal for Genetiske Analyser. Tilgjengelig fra: <http://www.genetikportal.no/default.asp?act=tilst&TgID=1&katID=22&TilID=244&GenID=295&ArvID=1&Visana=alle&Vise=0#gen>
15. TRS kompetansesenter, veileder for oppfølging ved MFS syndrom [internett]. 2010©Sunnaas sykehus HF [oppdatert 2011, september]. Tilgjengelig fra <http://www.sunnaas.no/omoss/avdelinger/trs/diagnoser/MFS-syndrom/Documents/MFSveileder.pdf>
16. Rand-Hendriksen S. Marfan Syndrome- A diagnostic Challenge: Aspects of a Norwegian cohort study [doktoravhandling]. Oslo: University of Oslo, Faculty of Medicine; 2010.

17. Wright MJ, Connolly HM. Management of Marfan syndrome and related disorders. Up to Date [internett]. Tilgjengelig fra http://www.uptodate.com/contents/management-of-marfan-syndrome-and-related-disorders?source=search_result&search=management+AND+marfan&selectedTitle=1%7E98
18. Mulder BJM, Meijboom LJ. Pregnancy and Marfan Syndrome: An ongoing discussion. J Am Coll Cardio [internett]. 2012, juli; 60(3): 230-231. Tilgjengelig fra <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109712015057> DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.048
19. Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal [internet]. 2011; 32: 3147- 3197. Tilgjengelig fra <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines-pregnancy-ft.pdf> DOI: 10.1093/eurheartj/ehr218
20. Rand-Hendriksen S, Lundby R, Tjeldhorn L, Andersen K, Offstad J, Semb SO, et al. Prevalence data on all Ghent features in a cross-sectional study of 87 adults with proven Marfan syndrome. Eur J Hum Genet [internett]. 2009, oktober; 17(10): 1222-30. Epub 2009, mars. Tilgjengelig fra <http://www.nature.com/ejhg/journal/v17/n10/full/ejhg200930a.html> DOI: 10.1038/ejhg.2009.30
21. Yang JH, Han H, Jang SY, Moon JR, Sung K, Chung TY, et al. A comparison of the ghent and revised ghent nosologies for the diagnosis of marfan syndrome in an adult korean population. Am J Med Genet A [internett]. 2012, mai; 158A(5): 989-95. Epub 2011, desember. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.34392/abstract;jsessionid=F5DC69A87B3C1A74B0C4B2F78472FAAB.d04t04?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+on+23+February+from+10%3A00-12%3A00+BST+%2805%3A00-07%3A00+EDT%29+for+essential+maintenance> DOI: 10.1002/ajmg.a.34392
22. Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, et al. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with *TGFBR2* and *FBNI* mutations in Marfan syndrome and related disorders. Circulation [internett]. 2009 desember; 120(25): 2541-2549. Tilgjengelig fra <http://circ.ahajournals.org/content/120/25/2541.long> DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887042
23. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a *FBNI* mutation. Eur Heart J [internett]. 2010 september; 31(18): 2223-2229. Tilgjengelig fra <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/18/2223.long> DOI: 10.1093/eurheartj/ehq258
24. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population- A cohort study. Circulation [internett]. 2012 januar; 125(2): 226-32. Tilgjengelig fra <http://circ.ahajournals.org/content/125/2/226.long> DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.054676
25. Sunnaas.no [internett]. Nesoddtangen: Sunnaas sykehus HF, 2010©Sunnaas sykehus HF [endret 2011, oktober]. Tilgjengelig fra

<http://www.sunnaas.no/omoss/avdelinger/trs/diagnoser/MFS-syndrom/Sider/medisinskeforhold.aspx>

26. Lundby R. Radiological imaging in the investigation of Marfan syndrome [doktorgradavhandling]. Oslo: University of Oslo, Faculty of Medicine; 2012

27. Faivre L, Masurel- Paulet A, Collod- Bérout G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, et al. Clinical and Molecular Study of 320 Children With Marfan Syndrome and Related Type I Fibrillinopathies in a Series of 1009 Proband With Pathogenic *FBNI* Mutations. *Pediatrics* [internett]. 2009, januar; 123(1): 391-8. Tilgjengelig fra <http://pediatrics.aappublications.org/content/123/1/391.long> DOI: 10.1542/peds.2008-0703

28. Mueller GC, Stark V, Steiner K, Weil J, von Kodolitsch Y, Mir TS. The Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) - an easy executable risk score for suspected paediatric patients with Marfan syndrome. *Acta Paediatr* [internett]. 2013 februar; 102(2): e84-9. Epub 2012, desember. Tilgjengelig fra <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.12072/full> DOI: 10.1111/apa.12072

29. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* [internett]. 2010, april; 121(13): e266-e369. Epub 2010, mars. Tilgjengelig fra <http://circ.ahajournals.org/content/121/13/e266.long>. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e

30. Omim.org [internett]. Online Mendelian Inheritance in Man[®]: Johns Hopkins University; 1966-2012 [sist oppdatert 2013, februar] Tilgjengelig fra <http://omim.org/entry/190182?search=TGFBR2&highlight=TGFBR2>