

Informatie voor de huisarts over

het Marfan syndroom

HERZIENE VERSIE 2018



VSOP



nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht niet of minder van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten** in het algemeen.

Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zonodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

* Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.

** Generiek Zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg, 2014, S.A. Hendriks.

Marfan syndroom

Het Marfan syndroom is een erfelijke bindweefsel­aandoening, die wordt veroorzaakt door een mutatie van het FBN1-gen. Dit gen is verantwoordelijk voor de aanmaak van het eiwit fibrilline. Fibrilline draagt bij aan de kwaliteit en de opbouw van het bindweefsel van het menselijk lichaam. Het bindweefsel is bij het Marfan syndroom minder flexibel en vertoont gemakkelijk scheuren. Kenmerkend zijn de afwijkingen in het skelet, de ogen, het hart en de bloedvaten. De lichamelijke kenmerken en klachten van vermoeidheid en pijn kunnen bijdragen aan beperkingen in activiteiten en participatie in het dagelijks leven van de patiënt.

De afwijkingen aan hart en bloedvaten bepalen voornamelijk de prognose. Vroegtijdige herkenning en behandeling van de lichamelijke afwijkingen en beperkingen hebben een positieve invloed op de levensverwachting en de kwaliteit van leven van de patiënt.

ENKELE FEITEN

Vóórkomen

- **Prevalentie** De prevalentie in Nederland is naar schatting 1 op 5.000 tot 1 op 10.000 inwoners. De huisarts met een normpraktijk van ongeveer 2.100 patiënten die dertig jaar werkt, heeft op zijn hoogst één patiënt met het Marfan syndroom in zijn praktijk. Door het erfelijke aspect kunnen er echter soms meerdere patiënten per praktijk zijn.
- **Incidentie** De incidentie is onbekend.
- **Leeftijd** De leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld is zeer wisselend. Bij een eerste diagnose binnen een familie varieert dit van de leeftijd van 5-10 jaar tot de volwassen leeftijd. Als de mutatie in een familie bekend is, zal de diagnose vaak vroeg (leeftijd < 5 jaar) worden gesteld.
- **Geslachtsverdeling** Het Marfan syndroom komt even vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

Erfelijkheid en etiologie

- Bij het Marfan syndroom is er sprake van een erfelijke mutatie van het FBN1-gen, dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van het eiwit fibrilline. Doordat er te weinig of niet goed werkend fibrilline-1 is, is het bindweefsel op verschillende plekken in het lichaam minder sterk en minder elastisch. Daarnaast is fibrilline-1 betrokken bij de afbraak van TGF- β (transformerende groeifactor bèta). Bij een tekort aan fibrilline-1 is deze groeifactor daardoor meer actief dan gebruikelijk. Dit verklaart de overmatige lengtegroei.
- Het Marfan syndroom is een autosomale, dominant-erfelijke aandoening. De kans voor elk kind van een persoon met het Marfan syndroom om de aandoening van deze ouder te erven is 50%. Bij ongeveer 25-30% van de patiënten is er sprake van een spontane mutatie.

- De symptomen en de ernst van de verschijnselen kunnen per persoon sterk verschillen. Deze variabiliteit is mede afhankelijk van de soort mutatie en plaats van de mutatie binnen het gen. Ook binnen een familie met dezelfde mutatie kunnen zeer verschillende fenotypen voorkomen.

Varianten

- **Neonataal Marfan syndroom** Bij dit syndroom ligt de mutatie in de zogenaamde neonatale regio van het FBN1-gen. Het betreft in bijna alle gevallen een spontane mutatie. Al tijdens de zwangerschap ontstaan er bij de foetus afwijkingen die passen bij het Marfan syndroom. Kenmerkend zijn de hartklepafwijkingen, het longemfyseem en de fors beperkte levensverwachting.

Bindweefsel­aandoeningen met marfanoïde kenmerken

- Er is een aantal zeer zeldzaam voorkomende aandoeningen met kenmerken die lijken op het Marfan syndroom. Dit zijn onder andere:
 - het Weill-Marchesani syndroom;
 - het marfanoïde skelet syndroom;
 - het Sphrintzen-Goldberg syndroom (ook wel Montefiore syndroom);
 - het Loey-Dietz syndroom (hierbij horen ook de patiënten met het TGFBR1- of TGFBR2-gen);
 - het Ehlers-Danlos syndroom;
 - het Beals syndroom (congenitale contractuele arachnodactylie).

Voor informatie over deze syndromen, zie [Consultatie en verwijzing](#), [Achtergrondinformatie](#).

Beloop

- Er bestaan grote klinische verschillen; de (ernst van de) symptomen en het beloop kunnen tussen patiënten, ook binnen één familie, erg variëren.
- De afwijkingen ontstaan meestal al intra-uterien; daarom kunnen de klinische verschijnselen al met de geboorte aanwezig zijn. Vaak komen ze pas gedurende de jeugd duidelijker tot uiting. Het neonataal Marfan syndroom heeft echter een ernstiger verloop: het is in bijna alle gevallen dodelijk vóór het 2^e levensjaar.
- Kenmerkend bij veel patiënten is een snelle toename van de lengte van jongs af aan; vooral armen en benen zijn opvallend lang.
- Al tijdens de kinderleeftijd kunnen afwijkingen aan hart en bloedvaten voorkomen. Deze kunnen op latere leeftijd ernstiger worden. Zonder behandeling van de cardiovasculaire afwijkingen bestaat er een grote kans op vroegtijdig overlijden. De doodsoorzaak is dan meestal een aortadissectie met harttamponnade.
- Dankzij de huidige preventie- en behandelmogelijkheden is de levensverwachting aanzienlijk gestegen.

- Vanaf de kinderleeftijd kan er sprake zijn van toenemende myopie. Complicaties zoals scheuren in het netvlies en netvliesloslatingen kunnen blindheid veroorzaken.

Diagnose

- De diagnose wordt meestal gesteld in één van de universitaire medische centra met een team van artsen, gespecialiseerd in het Marfan syndroom (Zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- De diagnose berust met name op het klinische beeld en de familiegegevens, daarbij meestal ondersteund door DNA- en beeldvormend onderzoek (onder andere X-thorax en/of MRI-/CT-onderzoek). De diagnostische criteria zijn vastgelegd als de zogenaamde gereviseerde Gencriteria². Een aantal van deze criteria kan alleen door middel van beeldvormend onderzoek met zekerheid worden vastgesteld, zoals dilatatie van de aorta, longafwijkingen (bullae, pneumothorax) of dilatatie van de dura mater.

SYMPTOMEN

Afwijkingen aan het skelet

- **Gestalte** De meeste patiënten zijn erg lang en slank. Dit komt door een combinatie van weinig onderhuids vetweefsel en een overmatige lengtegroei van de pijpbeenderen. Het is bij veel patiënten één van de eerste en meest herkenbare verschijnselen.
- **Gelaat** Patiënten hebben vaak een lang en smal gezicht met diepliggende ogen. Ze hebben een hoog en smal gehemelte en een smalle kaak, waardoor de tanden dicht op elkaar staan. Deze afwijkingen zijn vaak al van jongs af aan herkenbaar en worden steeds duidelijker naarmate de patiënten ouder worden.
- **Extremititeiten**
 - De armspanwijdte is vaak aanzienlijk groter dan de lichaamslengte.
 - De vingers zijn vaak bijzonder lang en smal (arachnodactylie/spinnenvingers).
 - De vinger- en polsgewrichten kunnen hypermobiel zijn. Deze hypermobiliteit kan aanleiding geven tot (sub) luxaties. De ellebogen zijn vaak juist beperkt beweeglijk.
 - Protrusio acetabulae treedt bij sommige patiënten op. De acetabulumwand is dan sterk verdund en de heupkop staat diep in de kom en kan soms door de heupkom heen breken. Beperkingen en pijnklachten van het heupgewricht kunnen optreden.
 - Pedes plano valgi (platvoeten) komen vaak voor.
- **Wervelkolom** Vaak is er een scoliose en/of een kyfose.
- **Borstkas** Kenmerkend zijn borstkasvervormingen, zoals

een pectus excavatum (trechterborst) of een pectus carinatum (kippenborst). Een trechterborst kan in een uitzonderlijk geval tot verminderde longfunctie leiden. Een kippenborst geeft meestal weinig lichamelijke problemen.

Afwijkingen aan hart en bloedvaten

- Vanaf de kinderleeftijd komen **afwijkingen aan hart en bloedvaten** voor. Deze kunnen in de loop van de jaren steeds ernstiger worden en zijn primair bepalend voor de levensverwachting.
- **Hartkleppen** Hartklepafwijkingen betreffen voornamelijk prolaps en insufficiëntie van de mitralisklep, maar ook afwijkingen aan de aortaklep of de tricuspidaalklep komen voor. Bij patiënten met een kunstklep of met een beschadigde hartklep, is er -zelfs bij milde bacteriële infecties- een verhoogde kans op endocarditis. Vooral bij patiënten met een kunstklep is bij (chirurgische of tandheelkundige) ingrepen endocarditisprofylaxe geïndiceerd volgens de richtlijnen van de Nederlandse Hartstichting.
- **Aorta en arteriën** Er is vanaf de kinderleeftijd al sprake van een verminderde flexibiliteit van de aorta. Deze stijfheid van de aorta kan een hoge bloeddruk veroorzaken. De meeste Marfan patiënten hebben een normale bloeddruk. Een aanwezige hoge bloeddruk kan leiden tot dissectie of verwijding van de aorta. Een progressief verlopende dilatatie van de aortawortel (het gedeelte van de aorta net boven de klep) en een

dissectie en/of aneurysma van de aortae ascendens komen veel voor. Bij onbehandelde patiënten kan dat al op jonge leeftijd leiden tot plotseling overlijden. Dissectie van de aorta ascendens met harttamponnade is de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met het Marfan syndroom (60%).

Verder komt soms een aneurysma van de arteriae pulmonales en/of de aorta descendens voor.

- **Hartritmestoornissen** ECG-afwijkingen (onder andere ventriculaire ritmestoornissen, een verlengde AV-geleidingstijd of ST-segmentafwijkingen) komen vaak voor. Deze ECG-afwijkingen komen meestal door hartklep- en ventrikelfwijkingen.

Door een andere ligging van het hart bij een afwijkende vorm van de thorax kan het ECG er ook anders uitzien. Een patiënt met een ongecompliceerd Marfan syndroom heeft geen specifieke ECG-afwijkingen.

Afwijkingen aan de ogen

- **Visus** Myopie komt van jongs af aan veel voor als gevolg van de grotere aslengte van het oog; de cornea is vaak vlakker.
- **Iris** Vaak is er ook sprake van irisdiaphanie (het weefsel rond de pupil is lichtdoorschijnend). Dit is niet zonder meer bij de patiënt te zien en het heeft geen klinische consequenties.
- **Ooglens** Lens(sub)luxatie treedt bij meer dan de helft van de patiënten op. De lens luxeert meestal naar boven. Milde vormen geven geen klachten, terwijl bij ernstiger vormen (verdere) vermindering van de visus optreedt. Door de lensluxatie kan de lens loslaten en in de vooroogkamer terecht komen hetgeen leidt tot veel pijn en een plotseling sterk verslechterde visus.
- **Oogdruk** Als complicatie van de lensluxatie kan glaucoom optreden.
- **Retina** Scheuren in de retina en loslaten van de retina (ablatio retinae) kunnen optreden. Myopie is een risicofactor. Ablatio retinae is de grootste veroorzaker van ernstige slechtziendheid bij het Marfan syndroom. Ablatio retinae kan zelfs leiden tot complete blindheid aan een oog.

Afwijkingen aan de longen

- **Pneumothorax (klaplong)** Ten gevolge van de bindweefselaafwijkingen en soms door vorming van bullae (grotere met lucht gevulde blazen door het samengaan van longblaasjes of door longemfyseem (grotere longblaasjes)) kan een pneumothorax ontstaan. De pneumothorax kan onopgemerkt verlopen, maar meestal is er sprake van een plotseling optredende, hevige pijn in de thorax met benauwdheid.
- **Longcapaciteit** Door de vervormingen van de borstkas en de wervelkolom kan een verminderde longcapaciteit optreden.

- **Alveoli (longblaasjes)** Longemfyseem treedt regelmatig op. Longemfyseem of emfyseem is een longziekte die valt onder COPD, samen met chronische bronchitis. De afkorting COPD staat voor Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronische obstructieve longziekte). Het is een chronische ziekte waarbij de wanden van de longblaasjes zo beschadigd zijn dat ze niet meer goed werken. De klachten bij patiënten met het Marfan Syndroom bestaan vooral uit dyspnoe en zijn meestal mild.
- **Pneumonieën** komen meer dan gemiddeld voor. De oorzaak hiervan is onder andere de verminderde ventilatie van de longen als gevolg van de eerder genoemde afwijkingen aan het skelet.

Andere vaak voorkomende afwijkingen

- **Gebit** Door de smalle kaak kunnen er problemen met de stand van de gebitselementen zijn: de tanden staan vaak dicht op elkaar.
- **Dura mater** Bij meer dan de helft van de patiënten komt dilatatie/uitstulping van de dura mater voor (= durale ectasie). Hierdoor kan in het lumbale gebied een grotere belasting op de zenuwwortels (die uittreden uit de wervelkolom) of op de wervelkolom zelf ontstaan. Meestal geeft dit geen klachten. Soms heeft de patiënt lage rugpijnklachten of uitstralende pijn vanuit de rug naar de benen. Bij een minderheid van de patiënten leidt durale ectasie tot beschadiging van die zenuwwortels met gevoelsstoornissen en krachtvermindering in (een deel van) het been.
Door de durale ectasie en de verhoogde fragiliteit van de dura mater kan liquorlekkage optreden. Hierdoor kan spontane intracraniale hypotensie ontstaan, waardoor hoofdpijnklachten kunnen ontstaan. Deze hoofdpijn verergert als de patiënt rechtop gaat zitten of staan, en vermindert bij liggen.
- **Buikwand** Herhaalde lies- en/of navelbreuken kunnen ontstaan. Ook is er soms sprake van littekenbreuken.
- **Huid** Op ongebruikelijke plaatsen zoals laag op de rug en/of op de schouders, komen vaak striae voor.
- **Vermoeidheidsklachten** komen zowel bij kinderen als bij volwassenen voor. De precieze oorzaak is onduidelijk. De klachten kunnen samenhangen met de cardiovasculaire problematiek, verminderde longcapaciteit en soms met medicatiegebruik (β -blokkers) of met de manier van bewegen/bewegingsbeperking.
- **Hoofdpijnklachten** en migraine komen vaak voor. Soms is intracraniale hypotensie bij durale ectasie een oorzaak (zie *Symptomen, Dura Mater*). Ook verhoogde intracraniale druk veroorzaakt in een enkel geval hoofdpijn. Andere veroorzakers van hoofdpijn zijn cardiovasculaire problematiek (kleplekkage) en medicatiegebruik (β -blokkers).

Zorgcoördinatie

- **Multidisciplinair specialistisch team** De coördinatie van de zorg is in handen van een multidisciplinair specialistisch team in een universitair medisch centrum. De samenstelling van het specialistische team kan wisselend zijn. Het expertisecentrum (EC) Marfanteam Volwassenen bestaat meestal uit een cardioloog, oogarts en klinisch geneticus. Het EC Marfanteam Kinderen/jongeren bestaat meestal uit een klinisch geneticus, kindercardioloog, kinderoogarts, kinderrevalidatiearts en/of kinderorthoped en kinderarts. Andere vaak geconsulteerde zorgverleners zijn: een (kinder-) thoraxchirurg, gynaecoloog, orthopedisch chirurg en (kinder-)endocrinoloog. Wanneer een (kinder-) revalidatiearts tot het team behoort, is consultatie van het multidisciplinair revalidatieteam (fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist, maatschappelijk werker, psycholoog) een mogelijkheid. Zo nodig zal ook een (kinder-)longarts geconsulteerd worden.
- **Zorgcoördinatie** De patiënt, de huisarts en het multidisciplinaire team kunnen afspraken maken over de zorgcoördinatie (bijvoorbeeld over de rol van de huisarts in acute situaties en bij psychosociale begeleiding).
- **Expertisecentra** De vijf door het ministerie van VWS erkende expertisecentra voor het marfansyndroom voor kinderen/jongeren en voor volwassenen bevinden zich in het Amsterdam UMC, LUMC, UMCG, Radboudumc en MUMC.

Cardiovasculaire problematiek

- **Specialistische begeleiding** De hoofdbehandelaar is de (kinder-)cardioloog, eventueel in samenwerking met de (kinder-)thoraxchirurg. De (kinder-)cardioloog ziet een patiënt ten minste 1 keer per jaar. In heel stabiele situaties kan de controlefrequentie van de cardiologische consulten omlaag tot één keer per 1,5 - 2 jaar.
- **Aortadissectie** Het is belangrijk een aortadissectie te voorkómen. Het risico hierop neemt toe met een grotere diameter van de aorta en in het bijzonder van de aortawortel. Ten minste één keer per jaar wordt daarom de aortaworteldiameter opgemeten bij echocardiografisch onderzoek. Een MRI- en/of CT-scan brengt de hele aorta in beeld. Dit is belangrijk omdat er ook verwijding van andere delen dan de aortawortel of aorta-ascendens kan optreden. Een dissectie in de aorta descendens kan bij een aanzienlijk deel van de patiënten ontstaan. Soms ontstaat alleen een dissectie van de abdominale aorta.
- **ECG** Jaarlijks wordt een ECG gemaakt om eventuele ritmestoornissen op te sporen.
- **Aortadilatatie** Bij een beginnende aortadilatatie wordt op jonge leeftijd al gestart met een behandeling met β -blokkers die levenslang moet worden voortgezet. Bij een meer uitgebreide dilatatie van de aortawortel verricht de cardiochirurg/thoracaal chirurg op basis

van meerdere criteria (onder andere de diameter) een preventieve/electieve operatie. Bij deze operatie vervangt de cardiochirurg/thoracaal chirurg de aortawortel en vaak ook een deel van de aorta-ascendens of -boog door een kunststof buisprothese. Vroeger werd ook de aortaklep standaard vervangen door een kunstklep (Bentall-operatie). Blijkt de aortaklep een normale vorm en functie te hebben, dan blijft deze tegenwoordig behouden en is een kunstklep niet nodig. Na de operatie is levenslange behandeling met β -blokkers, antistolling en endocarditisprofylaxe geïndiceerd.

In onderzoek bij muizen met het Marfan syndroom is een gunstig effect van losartan op het verloop van de aortadilatatie beschreven. Losartan blijkt bij muizen met het Marfan syndroom de overmatige activiteit van TGF- β (Transformerende Groei Factor Bèta, normaal gesproken gereguleerd door fibriline-1) te remmen. Bij deze behandelde muizen bleek de aorta niet te groeien. Wereldwijd is veel onderzocht naar het effect van losartan bij patiënten met het Marfan syndroom. In de Nederlandse COMPARE-studie bleek 3 jaar behandeling met losartan weliswaar een gunstig effect te hebben op de aortadilatatie, maar dit werd niet bevestigd in een vergelijkbaar Frans onderzoek. In een grote Amerikaanse studie werd geen verschil in aortadilatatie gevonden tussen behandeling met β -blokkers en behandeling met losartan. Ondanks de teleurstellende resultaten, is losartan volgens wetenschappers een goed alternatief voor patiënten die geen β -blokkers verdragen.

- **Hartklepafwijkingen** Bij hartklepafwijkingen (onder andere mitralisklepprolaps) is reconstructie of vervanging door een kunstklep soms noodzakelijk. Bij mechanische kunstkleppen is levenslang gebruik van orale antistolling en endocarditisprofylaxe geïndiceerd. Het is belangrijk cariës en paradontitis te voorkómen. De tandarts en/of de mondhygiënist spelen een rol bij het zo snel mogelijk behandelen van infecties aan het gebit. Een kunstgebit moet goed passen omdat drukulcera een infectiebron kunnen zijn. Endocarditisprofylaxe (antibioticaprofylaxe voorafgaand aan een tandheelkundige of chirurgische ingreep) is bij hartklepafwijkingen en bij een kunstklep geïndiceerd.

Oogheelkundige problematiek

- **Specialistische begeleiding** De oogarts doet jaarlijks een oogheelkundig onderzoek. Bij toenemende myopie vaker.
- **Myopie** Bij myopie kan een bril of contactlenzen de myopie corrigeren.
- **Glaucoom** Als complicatie van een lensluxatie kan glaucoom optreden. Behandeling van glaucoom is mogelijk met β -blokkers. In voorkomende gevallen is implantatie van een kunstlens mogelijk.

- **Lensluxatie** Als de geluxeerde lens door de pupilopening in de voorste oogkamer terecht komt, is een spoedoperatie noodzakelijk.
- **Retinascheur of ablatio retinae** Lasertherapie of een oogoperatie op korte termijn is noodzakelijk bij een retinascheur of bij een ablatio retinae.

Longproblematiek

- **Specialistisch begeleiding** De begeleiding van de (kinder-) longarts richt zich op een mogelijk verminderde functie van de longen en op luchtweginfecties.
- **Verminderde longcapaciteit/luchtweginfecties** Zo nodig krijgt de patiënt bronchusverwijders, corticosteroïden en/of antibiotica.
- **Pneumothorax** De behandeling kan bestaan uit het voorschrijven van strikte rust, pleuradrenage of het (operatief) verkleven van de pleurabladen (pleurodese).

Orthopedische problematiek

- **Specialistische begeleiding**
 - Een orthopedisch chirurg met ervaring op het gebied van de betreffende musculoskeletale problemen behandelt bij eventuele orthopedische problemen.
 - Een orthopedisch instrumentmaker maakt hulpmiddelen.
 - en een fysiotherapeut geeft spierversterkende oefeningen.
- **Borstkasvergroeiing** Correctie van een borstkasvergroeiing is soms mogelijk met een korset of brace. Bij klachten of om cosmetische redenen verricht een (kinder-)thoraxchirurg een operatieve correctie.
- **Scoliose** is de meest voorkomende wervelkolom aandoening bij het Marfan syndroom. Het komt bij meer dan de helft van de Marfan patiënten voor. De scoliose bij het Marfan syndroom gedraagt zich anders dan de adolescente idiopathische scoliose (AIS) voor wat betreft de ernst, de progressie en het type van de kromming. De scoliose bij het Marfan syndroom vertoont vaker een kyfose dan bij de AIS. Er is dan sprake van kyfoscoliose.

Behandeling:

- Specifieke oefentherapie voor scoliose, zoals bijvoorbeeld de Schroth-therapie, wordt geadviseerd.
- Bij een kromming van minder dan 25° is een ingreep niet noodzakelijk. Om de vier tot zes maanden vindt een controle plaats.
- Bij een kromming tot 40 – 45° is bij slechts een klein percentage (17%) van de Marfan patiënten een brace-behandeling succesvol. Een operatie is meestal alsnog geïndiceerd. Weeg daarom het nut van een brace-behandeling bij een kromming tot 40 - 45° af tegen de belasting van de brace-behandeling.

- Bij Marfan patiënten met een scoliose en een kromming boven de 45° adviseert de orthopedisch chirurg meestal een operatie aan van de thoracolumbale wervelkolom. Er zijn vaak langere spondylodese-trajecten nodig dan bij AIS, maar zelden is fixatie tot aan het bekken nodig.
- Operatieve behandeling door middel van correctie met fixatiemateriaal, zoals spondylodese vindt altijd via een posterieure benadering plaats, waardoor de kans op mogelijke complicaties veel minder is. Via een anterieure benadering kunnen complicaties optreden zoals hematothorax of aortaletsel.
- Omdat de ruggenwervels van een kind nog soepeler zijn en sneller herstellen, kiest de orthopedisch chirurg bij hen vaak eerder voor een operatie dan bij volwassenen.
- Soms wordt na een operatie voor een tijdelijke brace gekozen ter versteviging en bescherming.
- **Hypermobiliteit van de gewrichten** Fysiotherapie (zoals spierversterkende oefeningen) draagt bij aan het voorkómen van (sub)luxaties en beperkingen. Bij onvoldoende effect kan de orthopedisch instrumentmaker een brace maken voor het betreffende gewricht. Bij overbeweeglijke, zwakke enkelgewrichten bieden steunzolen en/of orthopedisch schoeisel ondersteuning.
- **Protrusio acetabulae** In geval van een protrusio acetabulae is bij pijn vervanging van het heupgewricht door een totale heupprothese mogelijk.
- **Pedes plano valgi** Stevige schoenen met steunzolen of orthopedische schoenen zijn een optie om platvoeten te corrigeren.

Overig

- **Lengtegroei** Wanneer de verwachting is dat een kind overmatig lang wordt (meisjes > 185 cm, jongens > 200 cm) is vanuit cosmetisch oogpunt een orthopedische operatie (een epifysiodese) mogelijk. Via een kleine snee in de huid wordt de groeischijf van het bot beschadigd en de groei van dit bot in de lengte afgeremd. Deze operatie vindt plaats in een gespecialiseerd centrum. Een hormoonbehandeling wordt niet meer aangeboden vanwege een mogelijk nadelig effect op de vruchtbaarheid van vrouwen.
- **Gebit** De smalle kaak levert problemen met het gebit op. Gebitsregulatie door een orthodontist kan helpen. Soms is een kaakcorrectie door de kaakchirurg nodig.
- **Dilatatie van de dura mater** Bij hoofd- en/of rugpijnklachten kan (na uitsluiting van andere oorzaken) pijnstilling worden voorgeschreven.
- **Buikwandhernia** Bij klachten is een chirurgische ingreep mogelijk.

ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING EN ZWANGERSCHAP

Kinderwens/preconceptie

- **Kinderwens/preconceptieel advies** Bij een kinderwens wordt de patiënte vanwege de extra zwangerschapsrisico's geadviseerd om vóór de conceptie een adviesgesprek te hebben met een cardioloog, gynaecoloog en klinisch geneticus. Een patiënte met een sterk verwijde aortawortel (≥ 50 mm) wordt een zwangerschap ontraden. Na chirurgische behandeling van het verwijde deel van de aorta kan een zwangerschap worden overwogen in samenspraak met de cardioloog en gynaecoloog.
- **Pre-implantatie genetische diagnostiek** Het Marfan syndroom is een autosomale, dominant-erfelijke aandoening. De kans voor elk kind van een persoon met het Marfan syndroom om de aandoening van deze ouder te erven is 50%. Wanneer er kinderwens is, en een zwangerschap niet wordt afgeraden, krijgt de patiënt een verwijzing naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings- of adviesgesprek (zie *Consultatie en verwijzing*). De klinisch geneticus bespreekt de mogelijkheden.

Een mogelijkheid die besproken wordt is pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD): met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de erfelijke mutatie van het FBN1-gen (PGD-onderzoek). Bij Marfan patiënten is het beleid niet meer dan één embryo (zonder de erfelijke mutatie van het FBN1 gen) terug te plaatsen, omdat een tweelingzwangerschap een groot (hemodynamisch) risico vormt.

Zwangerschap

- **Prenatale diagnostiek** De eventuele invasieve prenatale diagnostiek vindt bij de gynaecoloog plaats, bij voorkeur in een universitair medisch centrum, of een hiermee samenwerkend ziekenhuis. Een vruchtwaterpunctie of een vlokcentest is mogelijk als de mutatie bij de aanstaande ouder bekend is.
- **Zwangerschapsrisico's** Naast de erfelijkheidsrisico's is er een verhoogd risico (10-50%) op een aortadissectie tijdens de zwangerschap (derde trimester) en met name ook kort na de bevalling. Het risico op dissectie is afhankelijk van de uitgangssituatie en is bij een normale en stabiele aortaworteldiameter minder hoog. De normale hemodynamische gevolgen van een zwangerschap (toename cardiale output, toename circulerend volume,

daling van de vaatweerstand) dragen bij aan het risico. Mogelijk vormt een remmende werking van de hormonen op de afzetting van collageen en elastine in de vaatwand een causale factor.

- **Prenatale controles:** Intensieve prenatale controle door de cardioloog en de gynaecoloog zijn vanwege de grote cardiovasculaire risico's voor de moeder - en daarmee ook voor het ongeboren kind - noodzakelijk.
- **Medicatie tijdens de zwangerschap** Om de cardiovasculaire risico's tijdens de zwangerschap te beperken is het advies om β -blokkers te blijven gebruiken.

Bevalling en postpartum

- **Bevalling** Stress tijdens de bevalling zorgt voor een verhoogd risico op een dissectie. De kans op een aortadissectie tijdens de zwangerschap is ongeveer gelijk verdeeld over alle maanden van de zwangerschap, met een iets hogere kans in het laatste trimester en tijdens de bevalling. Tijdens de contracties van de baarmoeder neemt de cardiac output toe met soms 10-20 % en bij persen tijdens de uitdrijving met nog meer. Bij het gebruik van antistolling is er een verhoogd risico op bloedingen tijdens de bevalling. Als de antistolling wordt gestopt voor het inleiden van de bevalling, heeft de patiënt minder of zelfs geen last van de antistolling. Bij Marfan patiënten zonder antistolling is er een iets verhoogde kans op een fluxus postpartum. De bevalling vindt plaats onder gynaecologische begeleiding.
- **Postpartum** Ook in de eerste kraambedweken is de kans op een dissectie licht verhoogd. Postpartum zijn cardiologische controles gedurende de eerste maanden een noodzaak omdat onder invloed van de hormonale veranderingen en door adaptatie aan veranderde hemodynamische factoren de cardiovasculaire risico's tijdelijk zijn toegenomen.

Diagnostiek bij familieleden

Na het stellen van de diagnose Marfan syndroom kunnen eerstegraads familieleden (ouders, eventuele kinderen) onderzocht worden op de symptomen van de aandoening en DNA-onderzoek laten verrichten op de erfelijke mutatie van het FBN1-gen. De klinisch geneticus coördineert het familieonderzoek. Indien een ouder het Marfan syndroom blijkt te hebben, is het advies dat ook de eerstegraads familieleden (broers en zussen) van deze ouder door een klinisch geneticus worden onderzocht. Zij hebben 50% kans op het Marfan syndroom.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

- **Levensverwachting** De levensverwachting bij patiënten met het Marfan syndroom is zeer variabel en wordt in belangrijke mate bepaald door cardiovasculaire problematiek en eventuele complicaties. Monitoring is essentieel en kan de levensverwachting positief beïnvloeden.
- **Acute problematiek** Acute problemen komen relatief vaker voor bij patiënten met het Marfan syndroom. Met name problemen van:
 - de hart- en/of bloedvaten (met name aortadissectie of -ruptuur, aorta-aneurysma, maar ook mitralisklepprolaps en aorta-insufficiëntie, endocarditis);
 - de ogen (netvliesloslating, lensluxatie);
 - of een spontane pneumothorax en emfyseem.Bij onbegrepen pijnklachten, plotseling optredende visusklachten of benauwdheid moet de huisarts extra bedacht zijn op deze complicaties en zo nodig met spoed verwijzen.

Deze acute problematiek kan zich ook juist atypisch presenteren (angina pectorisachtige klachten, referentieprijnen, buikpijn, maagklachten, hoofdpijn). Er kunnen afspraken bestaan tussen de patiënt en de behandelend medisch specialisten om een spoedconsult of -opname in acute situaties mogelijk te maken zonder tussenkomst van de huisarts. Het is wenselijk concrete afspraken te maken over de procedure bij deze spoedsituaties en eventueel over de wijze waarop de huisarts geïnformeerd wordt bij een directe spoedopname.
- **Infecties** Bacteriële en ook virale infecties kunnen levensbedreigend zijn. Bij een klepafwijking, een kunstklep of na een buisprothese-operatie is er een vergrote kans op endocarditis.

Luchtweginfecties kunnen de (beperkte) longcapaciteit nog verder doen afnemen. Bacteriële infecties zoveel mogelijk direct bestrijden. Bij voorkeur voorafgaand aan de antibiotische behandeling een kweek afnemen.
- **Antibioticaprofylaxe** Bij verhoogd infectierisico, zoals bij tandheelkundige en bij operatieve ingrepen, is een profylaxe met antibiotica noodzakelijk. De richtlijnen hiervoor zijn beschikbaar bij de Nederlandse Hartstichting, maar zie ook de NHG-Richtlijn Endocarditisprofylaxe (zie [Consultatie en verwijzing, Achtergrondinformatie](#)). Het is van groot belang cariës en paradontitis te voorkómen. De tandarts en/of mondhygiënist spelen hierbij een belangrijke voorlichtende rol. De NHG-Richtlijn Endocarditisprofylaxe geeft duidelijkheid onder welke andere omstandigheden endocarditisprofylaxe nog meer is geïndiceerd.
- **Griepvaccinatie** Een griepvaccinatie is geïndiceerd bij patiënten met longproblematiek en/of cardiale problematiek (hemodynamisch belangrijke kleppathologie, aortadilatatie of bij status na een buisprothese-operatie) en bij ernstige thoraxdeformaties.

- **Preventie en lifestyle** In verband met de cardiale problematiek en de longproblemen is aandacht voor onder andere hypertensie en roken van belang. De huisarts kan hierbij een rol spelen door bijvoorbeeld het geven van leefstijladviezen, begeleiding bij het stoppen met roken en/of adequate behandeling van hypertensie.
- **Medisch paspoort** Aan patiënten kan worden geadviseerd een medisch paspoort bij zich te dragen. Hierin staat vermeld dat de patiënt het Marfan syndroom heeft met daarbij een medicatie-overzicht (onder andere antistolling), de individuele INR-waarde, vermelding van contactlensgebruik, een overzicht van ziektegebonden risico's en complicaties en advies over aanbevolen onderzoek bij een verdenking op een aortadissectie. Voor een exemplaar: zie www.marfansyndroom.nl.
- **Zwangerschap** Een zwangerschap bij Marfan patiënten vereist multidisciplinaire zorg gecoördineerd door de gynaecoloog en de cardioloog.
- **Familieonderzoek** Ga na of de noodzaak van familieonderzoek door de patiënt en naasten is begrepen en of over de uitvoering daarvan voldoende uitleg is gegeven.
- **Gedurende controle en behandeling:**
 - Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
 - Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
 - Check bij de patiënt of er een zorgcoördinator voor de patiënt is die als aanspreekpunt voor de patiënt en ouders fungeert.
 - Bespreek met de patiënt en ouders of hen duidelijk is hoe de verantwoordelijkheden zijn verdeeld onder de behandelende specialisten.

Psychosociale aspecten

- **Psychosociale ondersteuning** De patiënt met het Marfan syndroom zal zich, gezien de fysieke beperkingen die het ziektebeeld met zich meebrengt, moeten aanpassen aan zijn omstandigheden. Dit kunnen bijvoorbeeld de opleidings- en beroepskeuze of de verdeling van de beperkte energie over (dagelijkse) activiteiten zijn. Daarnaast zijn er patiënten die problemen met hun uiterlijk ervaren of die op onbegrip uit de omgeving stuiten. De huisarts kan, naast het maatschappelijk werk, de patiënt hierbij begeleiden door een luisterend oor en eventueel praktische handvatten te bieden.
- **Adolescentie** De extreme lengtegroei en de uiterlijke kenmerken, maar ook de impact van de behandelingen (bijvoorbeeld de operatieve lengtereductie of cardiologische operatie) kunnen vooral bij (pre-) adolescenten vaak oorzaak van psychosociale problematiek zijn. Zij kunnen in een sociaal isolement raken. De huisarts is zich ervan bewust dat hij tijdens het contact met de patiënt in deze levensfase (verzelfstandiging) een rol kan spelen door het belang

van de controles en therapietrouw te bespreken, leefstijladviezen te geven en aandacht te hebben voor eventuele psychosociale problematiek.

- **Arbeidsomstandigheden** In de werkomstandigheden kunnen er beperkingen zijn. Het uithoudingsvermogen is vaak verminderd, terwijl ook de gewrichten beperkt belastbaar zijn. Sommige patiënten staan voor het dilemma in welke mate zij de (werk)omgeving over hun ziekte zullen inlichten. De huisarts kan de patiënt adviseren de bedrijfsarts over werkgerelateerde onderwerpen te consulteren. Een ergotherapeut kan praktische adviezen over de werkplek geven.
- **Verzekeringen** De behandelend specialisten kunnen bij problemen met het afsluiten van verzekeringen de verzekeringsarts nader informeren.
- **Voorzieningen en aanpassingen** kunnen nodig zijn afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals de Tegemoetkoming Onderhoudskosten thuiswonende Gehandicapte kinderen (TOG) en het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties, onder andere MEE, Wijzer Werk en Gezondheid en de Contactgroep Marfan (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Jongeren vanaf 17 jaar hebben wanneer zij voor 25% arbeidsongeschikt zijn recht op een WAJONG-uitkering. De jongere kan deze uitkering uiterlijk 13 weken na de 17^e verjaardag aanvragen.
- **Sportadviezen** Sportbeoefening draagt bij tot een betere conditie en een sterker spierkorset. Een fysiotherapeut, (kinder-)revalidatiearts en/of sportarts kan de patiënt op basis van de individuele situatie en de adviezen van de cardioloog adviseren welke tak van sport beoefend kan worden. Over het algemeen wordt de Richtlijn Marfan aangehouden. Contactsporten en sporten waarbij een isometrische belasting optreedt (bijvoorbeeld gewichtheffen), evenals topsport worden afgeraden. Overdruk van buiten het lichaam (passieve overdruk: zoals bij duiksport en parachutespringen) kan longbeschadigingen opleveren. Het is aan te bevelen dat de patiënt zelf ook altijd advies van de cardioloog inwint alvorens hij actief een sport gaat beoefenen.

Betrek adviezen over sportdeelname op het individu. Houd daarbij rekening met bijvoorbeeld de toestand van de aorta en het gebruik van antistolling. Wees terughoudend met betrekking tot wedstrijdsporten, grote piekspanningen en intensieve statische spanningen.

Deelname aan recreatieve laag- tot matig-intensieve sporten kan in de regel worden toegestaan.

Kinderen moeten zoveel mogelijk normaal deel kunnen nemen aan schoolgym en buitenspeelactiviteiten. Raad kinderen aan niet tot het uiterste te gaan bij intensieve sporttesten (coopertest of piepjestest) en raad deelname hieraan af bij forse aortaworteldilatatie.

Er is geen reden om Marfan patiënten normale dagelijkse activiteiten (waaronder ook seksuele activiteiten) te ontraden.

- **Beoefening blaasinstrument** Actieve overdruk, zoals bij het bespelen van een blaasinstrument (bijvoorbeeld trompet), hoeft voor de longen geen bezwaar te zijn. In verband met de belasting van de vaten is overleg met de cardioloog gewenst.
- **Lotgenotencontact** Via de patiëntenvereniging is er mogelijkheid tot lotgenotencontact (Zie [Consultatie en verwijzing](#)).
- **Belasting omgeving** Door chronische vermoeidheid en andere als gevolg van het marfansyndroom optredende klachten zal de patiënt geregeld een beroep op de naaste omgeving (moeten) doen. De huisarts let op signalen die kunnen wijzen op een te grote lichamelijke en/of psychische belasting van de partner en/of het gezin.
- **Effecten van ouder worden bij Marfan patiënten** Door de toenemende levensverwachting van Marfan patiënten zullen patiënten en behandelaars in toenemende mate geconfronteerd worden met ouderdomskwalen. Onderzoek naar de effecten van veroudering in relatie tot Marfan syndroom is van belang voor de begeleiding en behandeling van de ouder wordende patiënt. Het is goed om hier als huisarts bewust van te zijn.

CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek** De multidisciplinaire specialistische teams in de universitair medische centra en de met deze ziekenhuizen samenwerkende klinieken beschikken over actuele kennis op het gebied van het Marfan syndroom. Men kan hier terecht voor het stellen van een diagnose, erfelijkheidsonderzoek of voor een second opinion. In een aantal ziekenhuizen is een speciale Marfanpoli. Voor adressen: zie www.marfansyndroom.nl.
- **Behandeling en begeleiding** De begeleiding en behandeling worden verzorgd door (para)medisch specialisten, gespecialiseerd in het Marfan syndroom, samenwerkend binnen een multidisciplinair team. Zij zijn verbonden aan de multidisciplinaire specialistische teams in de universitaire medische centra. In een aantal ziekenhuizen is een speciale Marfanpoli. Voor adressen: zie www.marfansyndroom.nl of <https://zichtopzeldzaam.nl/aandoeningen/marfansyndroom-165/>

Relevante websites

- **Patiëntenvereniging** Contactgroep Marfan Nederland biedt lotgenotencontact en informatie, zowel voor patiënten als voor hulpverleners. De Contactgroep Marfan kan ook advies geven over het zorgtraject en kent de in het Marfan syndroom gespecialiseerde (para)medici in Nederland. Voor meer informatie: zie www.marfansyndroom.nl
- **De Nederlandse Hartstichting** Voor informatie, het stellen van vragen en/of het aanvragen van brochures over hart- en vaatziekten, voor algemeen publiek, patiënten en hun familie en professionals. www.hartstichting.nl
Informatielijn: 0900 – 300 03 00 (lokaal tarief) of per e-mail via informatielijn@hartstichting.nl
- **MEE** geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke, lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. www.mee.nl
- De **Wijzer Werk en Gezondheid** is bedoeld voor iedereen met gezondheidsvragen of een chronische beperking. De website biedt onafhankelijke en inhoudelijk deskundige informatie: www.wijzerwerkengezondheid.nl
- **Loket gezondleven.nl** is bedoeld voor professionals die werken aan een gezonde leefstijl: www.loketgezondleven.nl
- **Websites met informatie over erfelijkheid en erfelijke aandoeningen:**
www.erfelijkheid.nl
www.ikhebdat.nl
www.huisartsengenetica.nl
- **Orphanet** Algemene website met informatie over zeldzame aandoeningen. Via deze website is informatie beschikbaar over zeldzame bindweefselaandoeningen met Marfanoid kenmerken. www.orphanet.nl
- Website **www.zichtopzeldzaam.nl** biedt:
 - een overzicht van alle Nederlandse patiëntenorganisaties voor zeldzame aandoeningen, de aandoeningen die zij vertegenwoordigen, hun contactgegevens en aanwezigheid op sociale media;
 - begrijpelijke beschrijvingen van de aandoeningen, in samenwerking met erfelijkheid.nl of de betreffende patiëntenorganisatie;
 - kwaliteitsdocumenten betreffende de zorg voor zeldzame aandoeningen, ontwikkeld door de VSOP;
 - een overzicht van alle erkende Nederlandse expertisecentra voor zeldzame aandoeningen, waaronder het Marfan syndroom. <https://zichtopzeldzaam.nl/aandoeningen/marfansyndroom-165/>.

Achtergrondinformatie

- Via de website van de Contactgroep Marfan (www.marfansyndroom.nl) zijn diverse materialen te downloaden of te bestellen (via contact@marfansyndroom.nl), onder andere:
 - Het Marfan syndroom
 - Afwijkingen aan hart en bloedvaten
 - Afwijkingen aan de ogen
 - Afwijkingen aan het skelet
 - Afwijkingen aan de longen
 - Genetica en pathologie van het Marfan syndroom
 - Belangrijke informatie voor de docent
 - Kinderfolder
 - Voorleesboek 'Flap, een heel speciale muis'(voor kinderen van 3-8 jaar)
 - Marfan en fysiotherapie
 - Verpleegkundig protocol voor patiënten met het Marfan syndroom
 - De bevalling
 - Zorg vóór de zwangerschap
 - Zorg tijdens de zwangerschap

- Preïmplantatie genetische diagnostiek
 - Patiëntenversie Richtlijn Marfan syndroom
 - Overzicht Marfanpoliklinieken
 - Informatie voor de huisarts over het Marfan syndroom
- **NHG-Richtlijn Endocarditis profylaxe (2016)**
<https://www.nhg.org/themas/publicaties/nhg-behandelrichtlijn-endocarditis-profylaxe>

Literatuurlijst

1. Arslan-Kirchner M, von Kodolitsch Y, Schmidtke J. The importance of Genetic Testing in the Clinical Management of patients with Marfan Syndrome and Related Disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(27):483-91.
2. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62(4):417-26.
3. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Adès LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007;81(3):454-66.
4. ter Heide H, Schrander-Stumpel CT, Pals G, Delhaas T. Neonatal Marfan syndrome: clinical report and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2005;14(2):81-4.
5. Hilhorst-Hofstee Y, Kroft LJ, Pals G, van Vugt JP, Overweg-Plandsoen WC.
6. Intracranial hypertension in 2 children with marfan syndrome. *Child Neurol* 2008;23(8):954-5.
7. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-76.
8. Keane, M G, Pyeritz, R E. Medical Management of Marfan Syndrome. *Circulation* 2008;117(21):2802-13.
9. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* 2007;93(6):755-60.
10. Mulder BJM, Gewillig M, Pieper PG, Meijboom FJ, Witsenburg M, Hamer JPM. Hoofdstuk 44 Aangeboren hartziekten 44.15 Marfansyndroom in: van der Wall EE, van de Werf F, Zijlstra F (red.). *Cardiologie*. 2008 Bohn Stafleu van Loghum, Houten. ISBN 9031348295, 9789031348299.
11. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature genetics* 2003;33:407-11.
12. de Nijs Bik H, Schrander JJP, Schrander-Stumpel CTRM. *Klinische Genetica (33): het Marfansyndroom*. *Patient Care* 2002;29(11):33-9.
13. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(3):252-8. Erratum in: *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(4):367.
14. Richtlijn Marfan, Vereniging Klinische Genetica Nederland; 2103.
15. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Bérout G, Booms P, De Paepe A, Dietz HC, Guo G, Handford PA, Judge DP, Kielty CM, Loeys B, Milewicz DM, Ney A.
16. Ramirez F, Reinhardt DP, Tiedemann K, Whiteman P, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006;43(10):769-87.
17. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child* 2007;92(4):351-6.
18. Vis JC, Timmermans J, Post MC, Budts W, Schepens MAAM, Thijs V, Schonewille WJ, de Bie RMA, Plokker HWM, Tijssen JGP, Mulder BJM. Increased prevalence of migraine in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2008; Epub ahead of print).

Verantwoording

Deze herziene huisartsenbrochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de [Contactgroep Marfan Nederland](#), de [VSOP](#) en het [Nederlands Huisartsen Genootschap](#). De brochure maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures die te downloaden/raadplegen is via www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten en de VSOP websites www.vsop.nl en www.zichtopzeldzaam.nl/documenten.

Contactgroep Marfan Nederland

De Contactgroep Marfan Nederland (CMN) is een patiëntenorganisatie voor mensen met het Marfan syndroom. De CMN wil contacten leggen tussen patiënten onderling en geeft voorlichting aan patiënten en hulpverleners. Daarnaast stimuleert de CMN wetenschappelijk onderzoek.

Contactgroep Marfan Nederland

E-mail: contact@marfansyndroom.nl

Telefoon: 033 247 10 48

www.marfansyndroom.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ruim 75 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door onder andere stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

VSOP

Koninginnelaan 23

3762 DA SOEST

Telefoon: 035 603 40 40

E-mail: vsop@vsop.nl

www.vsop.nl

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardenontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep. Kernactiviteiten van het NHG zijn het ontwikkelen van NHG-Standaarden en andere richtlijnen, scholing en het ontwikkelen van producten om de huisarts te ondersteunen in zijn praktijk, zoals patiëntenvoorlichting (www.thuisarts.nl).

Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231

3502 GE UTRECHT

Telefoon: 030 282 35 00

E-mail: info@nhg.org

www.nhg.org

Redactie 1^e uitgave (2009)

Mevrouw drs. I. van den Broek, adviseur Belangenbehartiging De Hart&Vaatgroep

Ir. F.M.L.J. Oorthuys, Contactgroep Marfan Nederland

Mevrouw drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG/auteur VSOP

Mevrouw drs. M.C. de Man, huisarts/wetenschappelijk

medewerker Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG

Dr. G.L. Schut, arts/auteur VSOP

Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap NHG.

De uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van

prof. dr. B. Hamel, klinisch geneticus, UMC St. Radboud te Nijmegen.

De tekst is becommentarieerd door diverse huisartsen en patiënten.

Redactie herziene uitgave (2018)

Contactgroep Marfan Nederland

Mevrouw drs. I.B.M. Roelofs, medewerker projecten VSOP

Mevrouw drs. R. van Tuyl, MD, beleidsmedewerker VSOP

Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap en Implementatie NHG

De herziene uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van de Medische Adviesraad van de Contactgroep Marfan Nederland.

De uitgave uit 2009 en deze herziene uitgave uit 2018 zijn tot stand gekomen mede dankzij een financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, december 2018

