

Die Marfan- und Loeys-Dietz-Syndrome – Genetische Ursachen, morphologische Veränderungen, klinische Konsequenzen

Mine Arslan-Kirchner¹, Yskert von Kodolitsch², Jörg Schmidtke¹

1) Institut für Humangenetik,
Medizinische Hochschule
Hannover

2) Klinik und Poliklinik
für Kardiologie / Angiologie
Universitäres Herzzentrum
Hamburg

Zusammenfassung

Das klassische Marfan-Syndrom (MFS1) ist eine generalisierte Bindegeweberkrankung, verursacht durch Mutationen im **Fibrillin 1**-Gen. Das Marfan-Syndrom Typ II (MFS2) wird verursacht durch Mutationen im TGFBR2-Gen. Das klinische Bild unterscheidet sich vom klassischen Marfan-Syndrom durch eine fehlende oder sehr milde Augenbeteiligung. Ein eigenständiges anderes Krankheitsbild stellt das Loeys-Dietz-Syndrom dar, das sich klinisch durch kraniofaziale Symptome wie Hypertelorismus, Gaumenspalte oder gespaltenes Zäpfchen und eine abnorme Arterien-schlingelung vom Marfan-Syndrom unterscheidet und durch Mutationen im TGFBR1-Gen oder TGFBR2-Gen bedingt ist. Die Gefäßveränderungen gehen über das Aortenaneurysma hinaus und führen zu Aneurysmen am gesamten arteriellen System mit der Gefahr der Dissektion und Ruptur. Mutationen in den Genen TGFBR1 und TGFBR2 wurden auch bei Patienten nachgewiesen, die sich klinisch als vaskulärer Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms präsentierten. Dieses Krankheitsbild wird als Loeys-Dietz-Syndrom Typ II bezeichnet. Da eine arterielle Komplikation bei Patienten mit Loeys-Dietz-Syndrom in jüngerem Alter und bei einem kleineren Gefäßdurchmesser aufzutreten scheint, wird bei diesen Patienten eine engere klinische Kontrolle und ein früherer elektiver operativer Eingriff an dem betroffenen Arterienabschnitt empfohlen. Aufgrund einer weitgehenden Überlappung der klinischen Spektren ist eine sichere Differenzialdiagnose die-

ser Erkrankungen oft nur durch eine molekulargenetische Abklärung möglich.

Schlüsselwörter

Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom, FBN1, TGFBR1, TGFBR2.

Abstract

Classical Marfan syndrome (MFS1) is a generalized connective tissue disorder caused by mutations in the fibrillin 1 gene. Marfan syndrome type II is caused by mutations in the TGFBR2 gene. The clinical picture differs from classical Marfan syndrome by absent or very slight ocular involvement. Loeys-Dietz syndrome is a distinct disease, distinguishable from Marfan syndrome by the presence of hypertelorism, cleft palate or bifid uvula and arterial tortuosity, and is caused by mutations in the TGFBR1 gene or TGFBR2 gene. Vascular involvement exceeds aortic aneurysm and leads to aneurysms throughout the arterial tree with the risk of dissection and rupture. TGFBR1 and TGFBR2 mutations were also identified in patients presenting as vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. This condition was classified as Loeys-Dietz syndrome type II. Arterial complications in patients with Loeys-Dietz syndrome seem to occur earlier and at a smaller vascular diameter, and therefore require more stringent clinical controls and earlier elective surgical treatment of the affected arterial segment. Due to extensive overlap of their clinical spectra, a reliable differential dia-

gnosis of these conditions often requires molecular genetic testing.

Keywords

Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, FBN1, TGFBR1, TGFBR2.

Klinisches Bild und genetische Ursachen

Das klassische Marfan-Syndrom (MFS1, MIM#154700) wird verursacht durch Mutationen im **Fibrillin 1**-Gen (FBN1, MIM#134797), gelegen in der Chromosomenregion 15q21.1. Hauptkriterien des klassischen Marfan-Syndroms sind eine Dilatation der Aorta ascendens mit dem Risiko der Dissektion und Ruptur, eine Linsenluxation, eine lumbosakrale Duraektasie und Skelettveränderungen durch ein übermäßiges Wachstum der langen Röhrenknochen wie Dolichostenomelie, Arachnodaktylie und Brustkorbverformungen sowie Gelenküberbeweglichkeit und Skoliose. Die klinische Diagnosestellung hängt von der Erfüllung der Kriterien der Genter Nosologie ab (De Paepe et al., 1996). Der MASS-Phänotyp (MIM# 604308), gekennzeichnet durch Beteiligung der Mitralklappe, Aorta, Skelett und Haut, wird ebenfalls durch FBN1-Mutationen bedingt; er wird als milde Manifestationsform des Marfan-Syndroms gedeutet.

In einer großen französischen Familie mit Marfan-Syndrom wurde 1993 eine Kopplung zum Genort des **FBN1**-Gens und des **FBN2**-Gens auf Chro-

Tab 1 Klinische Zeichen von MFS I, MFS II, LDS I, LDS II

	MFS I	MFS II	LDS I	LDS II
Aortenaneurysma	+	+	+	+
Aneurysmen anderer Arterien			+	+
Arterien schlängelung			+	+
Persistierender Ductus arteriosus			(+)	
Vorhofseptumdefekt			(+)	
Linsenektopie	+			
Hypertelorismus			+	
Blaue Skleren			(+)	
Gaumenspalte/ Uvula bifida			+	
Dolichostenomelie	+	+	(+)	
Arachnodaktylie	+	+	+	
Brustkorbverformung	+	+	+	
Skoliose	(+)	(+)	+	
Gelenküberbeweglichkeit	+	+	+	+
Striae	(+)	(+)		
Kamptodaktylie			(+)	
Klumpfüße			(+)	
Kraniosynostose			(+)	
Entwicklungsverzögerung			(+)	
Hydrozephalus			(+)	
Chiari Typ I- Malformation			(+)	
samtartige, brüchige Haut			(+)	+
atrophische Narben				+
überelastische Haut			(+)	
Uterusruptur			(+)	
Darm-, Milzruptur			(+)	
lumbosakrale Duraektasie	+	?	?	?

Legende

+ = bei > 50% der Patienten
 (+) = bei < 50% der Patienten

mosom 5 ausgeschlossen (Boileau et al., 1993), und es konnte eine Kopplung zu einem anderen Genort in der Chromosomenregion 3p24.2-p25 wahrscheinlich gemacht werden (Colod et al., 1994). Die klinische Symptomatik war bei den von Boileau und Colod beschriebenen Patienten außer einer fehlenden oder sehr milden Augenbeteiligung von der des klassischen Marfan-Syndroms nicht zu unterscheiden, und die Probanden erfüllten in der Mehrzahl die diagnostischen Kriterien der Genter Nosologie. Das transforming *growth factor beta receptor type II*-Gen (*TGFBR2*; MIM#190182) kam als mögliches Kandidaten-Gen für diese Form des Marfan-Syndroms in Frage, als 2004 bei einem japanischen Knaben mit Symptomen des Marfan-Syndroms ein komplexes *de novo*-Chromosomen-Rearrangement mit einem Bruchpunkt in 3p24.1 festgestellt wurde, da sich *TGFBR2* unter den in dieser Region gelegenen Genen befindet. Molekulargenetische Untersuchungen bei Marfan-Patienten aus Familien ohne Kopplung zum Genort des *FBN1*-Gens führten zum Nachweis von Mutationen im *TGFBR2*-Gen (Mizuguchi et al., 2004). Das Krankheitsbild, das durch Mutationen im *TGFBR2*-Gen verursacht wird, wird als Marfan-Syndrom Typ II (MFS2, MIM# 154705) bezeichnet.

Über ein neues Syndrom mit kardiovaskulärer, kraniofazialer, neurokognitiver und skelettaler Beteiligung, verursacht durch Mutationen im transforming *growth factor receptor type I*-Gen (*TGFBR1*; MIM#190181) oder

TGFBR2-Gen wurde 2005 berichtet (Loeys et al., 2005); es wird seitdem als Loeys-Dietz-Syndrom (LDS; MIM#609192) bezeichnet. Als kraniofaziale Leitsymptome, die dieses Syndrom vom klassischen Marfan-Syndrom unterscheiden, werden Hypertelorismus, eine Gaumenspalte, eine gespaltene oder breite Uvula, blaue Skleren und eine Kraniosynostose genannt. Weitere, seltener auftretende Symptome sind Herzfehler wie ASD und PDA, Chiari-Typ I-Malformation, Hydrozephalus, Entwicklungsretardierung und Klumpfüße. Loeys et al. betonen, dass keiner ihrer Patienten mit einer Mutation im *TGFBR1*-Gen oder *TGFBR2*-Gen die Kriterien der Genter Nosologie erfüllte und dass bei keinem Patienten, der die Kriterien erfüllte, eine Mutation im *TGFBR1*-Gen oder *TGFBR2*-Gen identifiziert werden konnte. Es konnte jedoch von anderen gezeigt werden, dass es Patienten mit *TGFBR1*- oder *TGFBR2*-Mutation gibt, die die Kriterien der Genter Nosologie erfüllen und keine zusätzlichen Symptome des Loeys-Dietz-Syndroms aufweisen (Singh et al., 2006). Hieraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die Unterscheidung zwischen Marfan-Syndrom und Loeys-Dietz-Syndrom und somit die Diagnosestellung oft nur durch die Kombination von klinischer Untersuchung und molekulargenetischer Analyse möglich ist (Singh et al., 2006, Robinson et al., 2006).

Mutationen in den Genen *TGFBR1* und *TGFBR2* wurden auch bei Patienten nachgewiesen, die klinisch als vaskulärer Typ des Ehlers-Danlos-

Syndroms imponierten, jedoch eine normale Kollagen Typ III-Biosynthese zeigten (Loeys et al., 2006). Diese Patienten waren außer von einem arteriellen Aneurysma und Gelenküberbeweglichkeit von mindestens zwei Symptomen betroffen, die typisch sind für den vaskulären Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms wie intestinale Ruptur, Uterusruptur, durchscheinende, samtartige, brüchige oder überelastische Haut und atrophisches Narbengewebe. Die Autoren haben dieses Krankheitsbild Loeys-Dietz-Syndrom Typ II genannt, ein Syndrom, für welches bisher noch keine Aufnahme in den OMIM-Katalog erfolgte. Die Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die klinischen Zeichen von MFS I, MFS II, LDS I und LDS II.

TGFBR1 und *TGFBR2* sind an der Zelloberfläche gelegene, transmembrane Serin/Threonin-Kinase-Rezeptoren für den transforming growth factor β (TGF β). Die Aktivierung von *TGFBR1* und *TGFBR2* durch TGF β setzt intrazellulär eine Reihe von Reaktionen in Gang, die eine wichtige Rolle für die Zelldifferenzierung, Zellteilung, Migration und Apoptose spielen.

Sowohl Mutationen im *TGFBR2*-Gen als auch Mutationen im *FBN1*-Gen führen zu einer Anhebung der TGF β -Signaltransduktion und der intrazellulären Folgeaktionen (Loeys et al., 2005). In der Aortenwand von Marfan-Patienten und von 2 Individuen mit einer *TGFBR2*-Mutation zeigte sich bei immunhistochemischen Untersuchungen mit Antikörpern gegen phospho-

ryliertes Smad2, ein Molekül in der *TGF β* -Signalkaskade, eine deutlich erhöhte Phosphorylierung und damit Aktivierung der *TGF β* -Signaltransduktion. Diese und andere Arbeiten an Tiermodellen mit *FBN1*-Mutationen konnten zeigen, dass Fibrillin1 nicht nur ein Strukturprotein der extrazellulären Matrix darstellt, sondern auch eine funktionelle Rolle bei der Regulation der *TGF β* -Aktivierung spielt.

Die morphologischen Veränderungen der Aorta und die Art der beteiligten Gefäßregionen unterscheiden sich bei Marfan-Syndromen und Loeys-Dietz-Syndromen. Prinzipiell gibt es eine chronische Phase, bei der die Gefäße makroskopisch unauffällig oder durch asymptotische, progressive Veränderung gekennzeichnet sind und eine akute Phase, die sich aufgrund von Komplikationen dieser chronischen Verformung entwickelt.

Chronische Gefäßveränderungen

Aortale Veränderungen bei Marfan-Syndrom Typ I und Typ II finden sich meistens im Bereich der Aortenwurzel. Wahrscheinlich ist diese lokale Prädisposition durch eine Fibrillinexpression in der Aortenwand bedingt, die von proximal nach distal im Gefäßverlauf geringer wird. Typischerweise sind die Sinus der Aortenwurzel dilatiert, wobei im zeitlichen Verlauf auch die proximale Aorta ascendens beteiligt ist. Diese zwiebelartige Aufdehnung der Aortenwurzel wird als anuloaortale Ektasie bezeichnet. Nur fünf Prozent aller Marfan-Patienten entwickeln ein Aneurysma primär distal der Aorta ascendens, wobei diese Aneurysmen mit absteigender Häufigkeit im Aortenbogen, in der thorakalen Aorta und in der abdominalen Aorta beobachtet werden. Mit Ausnahme einer Dilatation der Pulmonalarterie finden sich bei Marfan-Syndromen keine extraaortalen Aneurysmen. Auch die Entwicklung von Hirnaneurysmen ist nach neueren Untersuchungen nicht mit Marfan-Syndromen assoziiert (von Kodolitsch und Rybczynski, 2004).

Auch bei den Loeys-Dietz-Syndromen Typ I und Typ II entwickeln sich bei über 80 Prozent der Betroffenen Aneurysmen in der proximalen Aorta. Im Ge-

gensatz zu den Marfan-Syndromen kommt es bei 30 Prozent der von Loeys-Dietz-Syndromen Betroffenen zur Aneurysmabildung im Aortenbogen, in der thorakalen Aorta descendens und in der abdominalen Aorta. Zusätzlich haben 21 Prozent der Betroffenen Aneurysmen in Seitenästen der thorakalen Aorta, zehn Prozent in den Arterien des Halses oder des Kopfes und weitere sieben Prozent in den abdominalen Seitenästen der Aorta (Loeys et al., 2006). Damit ähnelt das Befallsmuster arterieller Gefäße dem vaskulären Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms (Pepin et al., 2000). Ein zusätzliches Charakteristikum des arteriellen Gefäßbefalls bei den Loeys-Dietz-Syndromen besteht in einer pathologischen Elongation mit deutlich gewundenem Gefäßverlauf. Diese Veränderungen betreffen vor allem die Kopf- und Halsgefäße, werden jedoch in jeder anderen arteriellen Gefäßregion ebenfalls beobachtet. Derartige angeborene Gefäßveränderungen wurden bislang systematisch nur im Rahmen des autosomal-rezessiv vererbten Arterial-Tortuosity-Syndroms (ATS; OMIM 208050) beschrieben (Wessels et al., 2004). Auch dieses Syndrom wird dem Formenkreis angeborener Bindegewebs-erkrankungen zugerechnet.

Akute Komplikationen

Typische Gefäßkomplikationen bei den Marfan-Syndromen sind Dissektionen oder Rupturen der Aorta, vor allem im Bereich der Aorta ascendens. Diese können zunächst als lokalisierte Rhexisblutungen aus den Vasa vasorum der Aortenwand auftreten und über Bildung sogenannter intramuraler Hämatome (IMH) zu sekundärem Einriß der Aortenintima und offener Dissektion führen oder direkt eine Ruptur der Aorta bewirken. Alternativ kann es primär zu einem Einriß der Aortenintima kommen (sogenannte Intimalazeration), die sekundär eine Wühlblutung in die Aortenmedia mit Ausprägung einer klassischen Dissektion oder einer direkten Gefäßruptur bewirkt. Diese Aortenpathologien werden als „akutes Aortensyndrom“ zusammengefasst, das klinisch durch akutes Schmerzsyndrom, Malperfusionssyndrome, akute Aortenklappeninsuffizienz, Perikardtamponade oder Blutaustritt aus Lunge, Gastroin-

testinum oder ableitenden Harnwegen gekennzeichnet ist (von Kodolitsch et al., 2003).

Auch Loeys-Dietz-Syndrome können durch ein akutes Aortensyndrom kompliziert werden. Das Manifestationsalter ist allerdings niedriger als bei den Marfan-Syndromen. Während etwa 90 Prozent der unbehandelten Marfan-Patienten an thorakalen Aortendissektionen versterben, liegt der Anteil bei Loeys-Dietz-Patienten bei 67 Prozent. Hier versterben weitere 22 Prozent an Dissektionen der abdominalen Aorta und sieben Prozent durch cerebrale Blutung. Fatalerweise besteht – im Gegensatz zu den Marfan-Syndromen – keine Abhängigkeit des Ruptur- und Dissektionsrisikos vom Durchmesser der Aorta. Deshalb wird gegenwärtig empfohlen, eine prophylaktische Operation des rupturgefährdeten Aortensegments bei Loeys-Dietz-Patienten wesentlich früher durchzuführen als bei Marfan-Patienten (Loeys et al., 2006).

Zur medikamentösen Aortenprotektion ist nur die Gabe eines Betablockers bei jugendlichen Patienten mit Marfan-Syndrom Typ I durch eine prospektive, randomisierte Studie etabliert. Die Gabe von ACE-Hemmern erwies sich in einer methodisch allerdings angreifbaren Untersuchung bei Erwachsenen mit klassischem Marfan-Syndrom der Betablocker-Medikation als überlegen. Eine weitere Substanz, deren Wirksamkeit für diesen Zweck beim Menschen noch belegt werden muss, ist der Angiotensin II-Rezeptor-Antagonist Losartan, ein Blutdruck senkendes Mittel mit einer blockierenden Wirkung auf *TGF β* . Die Möglichkeit der medikamentösen Behandlung mit *TGF β* -Antagonisten verspricht für die Zukunft eine kausale Therapie des Marfan-Syndroms. Die Gabe von Losartan stellte sich im Tiermodell im Vergleich zu Betablockern als deutlich wirksamere Aortenprotektion dar. Bis zur Vorlage der Ergebnisse einer aktuell in den USA anlaufenden prospektiven Vergleichsstudie bleibt der Betablocker jedoch für Jugendliche und Erwachsene mit Marfan-Syndrom Typ I und Typ II das Medikament der ersten Wahl.

Literaturverzeichnis

Boileau C, Jondeau G, Babron MC, Coulon M, Alexandre JA, Sakai L, Melki J, Delorme G, Dubourg O, Bonaiti-Pellie C, Bourdarias JP, Junien C. 1993. Autosomal dominant Marfan-like connective tissue disorder with aortic dilation and skeletal anomalies not linked to the fibrillin genes. *Am J Hum Genet* 53(1):46-54.

Collod G, Babron MC, Jondeau G, Coulon M, Weissenbach J, Dubourg O, Bourdarias JP, Bonaiti-Pellie C, Junien C, Boileau C. 1994. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nat Genet* 8(3):264-8.

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. 1996. Revised diagnostic Criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417-26.

Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, de Backer J, Hellelmas J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, de Paepe AM, Dietz HC. 2005. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 37:275-281.

Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC (2006) Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 355:788-798.

Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N. 2004. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 36(8):855-60.

Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. 2000. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 342:673-680.

Robinson P N, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Bérout G, Booms P, De Paepe A, Dietz HC, Guo G, Handford PA, Judge PD, Kielty CM, Loeys B, Milewicz DM, Ney A, Ramirez F, Reinhardt DP, Tiedemann K, Whiteman P, Godfrey M. 2006. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 43:769-787.

Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Have-rich A, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M. 2006. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat* 27(8):770-777.

von Kodolitsch Y, Baumgart D, Eggebrecht H, Dieckmann C, Jacob H, Meinertz T, Erbel R. 2003. Das akute Aortensyndrom. *Dtsch Arztebl* 100:A326-333.

von Kodolitsch Y, Rybczynski M. 2004. Cardiovascular aspects of the Marfan syndrome -A systematic review. In: Marfan syndrome: a primer for clinicians and Scientists. Robinson PN, Godfrey M, editors. Eurekah.com and Kluwer Academic / Plenum Publishers (ISBN 0-306-48238-X):45-69.

Wessels MW, Catsman-Berrevoets CE, Mancini GM, Breuning MH, Hoogeboom JJ, Stroink H, Frohn-Mulder I, Coucke PJ, Paepe AD, Niermeijer MF, Willems P. 2004. Three new families with arterial tortuosity syndrome. *Am J Med Genet A* 131:134-143.

Korrespondenzadresse

Dr. Mine Arslan-Kirchner
Institut für Humangenetik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str.1
30625 Hannover