

## Sindrome di Marfan

La sindrome di Marfan è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da manifestazioni che interessano a vario grado l'apparato cardiovascolare, muscolo-scheletrico, oculare e polmonare. La prevalenza stimata è 1/5.000-10.000. L'età di insorgenza delle manifestazioni cliniche può essere molto variabile sia tra soggetti di famiglie diverse che della stessa famiglia. Il coinvolgimento cardiovascolare è caratterizzato da: progressiva dilatazione dell'aorta toracica, associata a un aumento del rischio di dissezione aortica; insufficienza della valvola aortica; insufficienza della valvola mitralica. Il coinvolgimento dello scheletro può comprendere: dolicostenomelia, aracnodattilia, ipermobilità delle articolazioni, scoliosi, protrusione dell'acetabolo, deformità del torace (torace carenato o pectus excavatum), dolicocefalia. Le manifestazioni oculari comprendono: miopia, distacco della retina e dislocazione del cristallino (segni caratteristici sono l'ectopia o la lussazione). Possono essere presenti manifestazioni cutanee (smagliature) e un aumentato rischio di pneumotorace e di ectasia della dura madre.

Nella maggior parte dei casi (85-90%), la sindrome di Marfan è causata da mutazioni del gene FBN1 (localizzato sul cromosoma 15) che codifica la fibrillina-1, una proteina importante del tessuto connettivo. In letteratura, inoltre, sono riportati soggetti classificati come affetti da sindrome di Marfan con mutazioni del gene TGFBR2, localizzato sul cromosoma 3, o TGFBR1, localizzato su cromosoma 9, che codificano per i recettori di tipo 2 e 1 del TGF-beta. Si stima che meno del 5% dei soggetti con fenotipo Marfan classico abbiano mutazioni nei geni TGFBR1 e TGFBR2. Per alcuni pazienti l'analisi dei tre geni sopraindicati può dare esito negativo per la possibile presenza di mutazioni in geni non ancora associati alla sindrome di Marfan.

La trasmissione della Sindrome di Marfan è autosomica dominante. Sono stati descritti sia casi familiari che casi sporadici. Una persona affetta ha una probabilità del 50% di trasmettere la mutazione patogenetica.

### Diagnosi e diagnosi differenziale

La diagnosi si basa sulla valutazione delle manifestazioni cliniche (vedi sopra) e della storia familiare. Tuttavia, a causa dell'estrema variabilità del quadro clinico, la diagnosi può essere difficile da stabilire. A tal fine ci si avvale di criteri diagnostici internazionali (criteri di Ghent revisionati nel 2010: Loeys BL e collaboratori, 2010). Di fondamentale importanza è la diagnosi differenziale con quadri clinici sindromici e non sindromici che condividono alcune delle manifestazioni cliniche della sindrome di Marfan: sindrome di MASS, sindrome di Shprintzen-Goldberg, prolasso della valvola mitrale, sindrome di Ehlers-Danlos, aneurisma/dissecazione dell'aorta toracica familiare, sindrome di Loeys-Dietz. La caratterizzazione genetica ha un ruolo molto importante nella definizione della diagnosi in quadri in cui questa non sia raggiunta sulla base delle sole manifestazioni cliniche. L'analisi genetica può essere focalizzata ai soli geni associati alla Sindrome di Marfan o estendersi a un pannello più ampio di geni associati ai quadri clinici in diagnosi differenziale. Quest'ultima possibilità è consentita dalla disponibilità di tecnologie di sequenziamento ad elevata produttività (next generation sequencing) sulla base della valutazione clinica.

La diagnosi genetica prenatale o presintomatica è possibile nelle famiglie nelle quali è stata identificata la mutazione responsabile della malattia.

Per le caratteristiche della malattia, la gestione del paziente è multidisciplinare e si avvale della consulenza di diversi specialisti: cardiologo, cardiocirurgo, genetista, reumatologo, oculista, ortopedico, internista, pediatra, radiologo.

Una corretta diagnosi di sindrome di Marfan è fondamentale per la gestione clinica e terapeutica del paziente che ne consenta una migliore qualità e aspettativa di vita.