



Fondazione Policlinico Tor Vergata

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Sindrome di Marfan

Medico responsabile: Prof. Luigi Chiariello - tel. 06/20903826 - luigi.chiarello@uniroma2.it

Viale Oxford, 81 - Roma (torre 6, modulo ovest, piano 1)

## SINDROME DI MARFAN PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(elaborato nel mese di dicembre 2012)*

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	2
1.1 Inquadramento nosologico.....	2
1.2 Epidemiologia.....	3
<b>2. Revisione delle Procedure e Linee Guida Nazionali e Internazionali</b> .....	3
<b>3. Diagnosi</b> .....	4
3.1 Sospettare la malattia.....	4
3.2 Dimostrare la validità dell'ipotesi diagnostica.....	4
3.3 Alterazioni del tessuto connettivo .....	4
3.4 Individuare la mutazione genetica.....	4
<b>4. Terapia</b> .....	5
4.1 Terapia per adulti .....	5
4.2 Terapia pediatrica.....	5
<b>5. Implementazione del PDTA</b> .....	6
5.1 Ingresso al percorso .....	6
5.2 Comunicazione della diagnosi.....	7
5.3 Il percorso in emergenza/urgenza.....	7
5.4 Follow-up.....	7
5.5 Transizione dall'età pediatrica a quella adulta .....	7
5.6 Collegamento con i Servizi Territoriali.....	8
<b>6. Le associazioni dei malati</b> .....	9
<b>Bibliografia</b> .....	10

## 1. Inquadramento della malattia

### 1.1 Inquadramento nosologico

La sindrome di Marfan (MFS) è una malattia ereditaria (a trasmissione autosomica dominante) caratterizzata da una anomala produzione di fibrillina1, la proteina che costituisce le microfibrille delle fibre elastiche, presenti con le fibre collagene nel tessuto connettivo. Il tessuto connettivo elastico, in particolare, è costituito quasi interamente da fibre elastiche ed è presente in maggiore concentrazione nei legamenti sospensori del cristallino, nelle pareti dei grandi vasi, nelle vie aeree, nei legamenti gialli paravertebrali. Queste strutture, grazie alla prevalente concentrazione di fibre elastiche, sono in grado di modificare per esigenze funzionali la loro conformazione e di ritornare allo stato iniziale al termine della loro funzione. La fibrillina 1 non è l'unica proteina presente nella struttura delle fibre. Essa infatti forma insieme ad altre proteine (quali il fattore della crescita TGF-beta) un complesso strutturale proteico che mantiene l'integrità del tessuto. Quando la fibrillina 1 è strutturalmente anomala, l'intero complesso proteico perde le sue caratteristiche: accade che il TGF-beta può attivarsi come fattore di crescita e come catalizzatore delle reazioni, il che porta alla degradazione delle stesse fibre elastiche e quindi del tessuto. I segni e sintomi della sindrome di Marfan sono pertanto conseguenza della perdita di configurazione e integrità di questo complesso proteico.

In quest'ottica la sindrome di Marfan entra in diagnosi differenziale con altre malattie che presentano analogie con la sindrome stessa, ma possono essere conseguenza della mutazione di un gene diverso (vedi Tabella I).

Tabella I – Patologie correlate alla sindrome di Marfan

diagnosi differenziale	gene	caratteristiche che permettono di differenziarla dalla sindrome di Marfan
sindrome di Loeys-Dietz	<i>TGFBR1/2</i>	ugola bifida/palatoschisi, tortuosità delle arterie, ipertelorismo
sindrome di Sprintzen-Goldberg	<i>FBN1 ed altri</i>	craniosinostosi, ritardo mentale
Sindrome contratture-aracnodattilia congenita	<i>FBN2</i>	padiglioni auricolari abnormi (orecchie "martellate"), contratture
sindrome di Weill-Marchesani	<i>FBN1/ADAMTS10</i>	microsferofachia, brachidattilia, rigidità articolare
ectopia del cristallino sindromica	<i>FBN1/LTBP2/ADAMTS</i>	assenza di dilatazione dell'arco aortico
Aneurisma aortico toracico familiare	<i>TGFBR1/2 ACTA2</i>	assenza dell'aspetto scheletrico marfanoide, livedo reticularis, iris flocculi
con valvola bicuspidale con dotto arterioso pervio	<i>MYH11</i>	
Sindrome da tortuosità delle arterie	<i>SLC2A10</i>	tortuosità generalizzata delle arterie, stenosi arteriosa, deformità faciale
sindrome di Ehlers-Danlos	<i>COL3A1, COL1A2, PLOD1</i>	aneurismi arteriosi di media dimensione, insufficienza valvolare grave, cute sottile, cicatrici distrofiche, facies caratteristica

Nella sindrome di Marfan la fibrillina 1 è anomala perché il gene che la codifica (*FBN1*) contiene una mutazione. Il gene *FBN1* si trova sul cromosoma 15, è molto grande e di esso dal 1991, anno della sua identificazione, sono state riconosciute numerosissime mutazioni. L'analisi di questo gene è complessa e per una tempestiva diagnosi i tempi possono essere troppo lunghi, motivo per cui quest'ultima rimane essenzialmente clinica.

La diagnosi è tuttavia articolata perché il quadro clinico è molto variabile anche nell'ambito dei componenti della stessa famiglia con la stessa mutazione. Per questo motivo per anni la diagnosi di sindrome di Marfan è stata estesa a soggetti con segni e destino diversi, con il rischio di avere incluso individui con anomalie scheletriche, ma con normali aspettative di vita e di avere escluso pazienti con modeste alterazioni scheletriche, ma con dilatazione dell'aorta ascendente pericolosa "quoad vitam". I nuovi criteri di Ghent (Tabella II) hanno ridotto il numero di pazienti che rientrano nella definizione di sindrome di Marfan, ponendo in una posizione diversa pazienti con aorta dilatata e ectopia lentis da quelli con miopia, prolasso mitralico e alterazioni scheletriche. In effetti tutte le alterazioni sono comunque dovute ad una mutazione della fibrillina1, ma sono responsabili di manifestazioni cliniche di diversa gravità.

Tabella II – Diagnosi della sindrome di Marfan secondo i criteri di Ghent del 2010

In assenza di storia familiare	In presenza di storia familiare
Ao (Z>2) e ectopia lentis = MFS *	EL e FH di Marfan syndrome = MFS
Ao (Z>2) e FBN1 = MFS	Systemic score e FH = MFS*
Ao (Z>2) e systemic score = MFS*	Ao (Z>2 or 3) e FH = MFS*
Ectopia lentis e FBN1 con nota Ao = MFS	

Ao= Aorta; EL= Ectopia Lentis ; FH=Family History (storia familiare); MFS = Marfan Syndrome (sindrome di Marfan)

\*considerare la diagnosi differenziale con le patologie correlate

## 1.2 Epidemiologia

La sindrome di Marfan è una malattia rara (cioè una patologia che, per definizione, presenta una prevalenza uguale o inferiore a 5 casi ogni 10.000 persone). La sua incidenza nel mondo è approssimativamente di 2 casi su 10.000 individui [1], mentre la prevalenza riportata in letteratura medica è di 2-3 casi su 10.000. [2,3,4]. Non vi sono differenze di incidenza di malattia per sesso, razza o distribuzione geografica. Nel 25% dei casi non si riconosce una familiarità; in tal caso la mutazione genetica viene quindi definita come “de novo”.

## 2. Revisione delle Procedure e Linee Guida Nazionali ed internazionali

La storia della sindrome di Marfan inizia nel 1896, quando Antoine Bernard-Jean Marfan descrisse il primo caso della sindrome, la piccola Gabrielle P. Da quel momento i diversi studi hanno permesso di identificare le varie alterazioni caratteristiche della sindrome. Nel 1916 Boerger descrisse per la prima volta l'associazione con l'ectopia lentis. E' del 1931 invece l'identificazione delle alterazioni mesenchimali e soprattutto la dimostrazione della natura genetica del disordine. Nel 1943 vennero identificate la dilatazione della radice aortica e la dissecazione come principali determinanti di mortalità e morbilità nei pazienti affetti da sindrome di Marfan.

In conformità a tali identificazioni nel 1986 sono stati identificati i primi criteri diagnostici per la sindrome, la cosiddetta “Nosologia di Berlino”; si trattava di criteri basati esclusivamente sulla valutazione clinica [5]. Nel 1991, con l'identificazione del gene responsabile della sindrome, la valutazione genetica e l'analisi molecolare del gene hanno acquisito un ruolo maggiore nell'iter diagnostico. I criteri di Ghent, pubblicati nel 1996, hanno rappresentato il cardine per la diagnosi per molti anni. Si trattava di criteri più restrittivi rispetto a quelli presenti nella “Nosologia di Berlino”: divisi in criteri maggiori e minori, e si poneva l'accento sul potenziale contributo dell'analisi genetica [6].

Nel 2010 è stata pubblicata l'ultima edizione dei criteri di Ghent [7] che rappresentano la linea guida attuale di approccio alla diagnosi e quindi trattamento della sindrome. Essi in effetti hanno lo scopo di ridurre il rischio di diagnosi prematura errata e quindi di riservare le necessarie restrizioni di vita solo ai pazienti con effettiva prognosi infausta per rischio di rottura dell'aorta. Nell'introduzione al lavoro veniva infatti sottolineata l'importanza di evitare condizionamenti nelle aspettative legate alla vita sociale, alla procreazione, all'attività sportiva e alle esigenze assicurative a coloro che non ne avessero effettivamente la necessità. Le restrizioni possono infatti portare ad una difficile accettazione della propria malattia.

I nuovi criteri di Ghent e le linee guida che ne derivano, sottolineano ancora di più la necessità di un approccio multidisciplinare alla diagnosi. I principali Presidi nazionali ed internazionali utilizzano un percorso diagnostico e assistenziale, basato sul confronto tra professionisti e specialisti. Le linee guida pubblicate dal Cardiovascular Genetic Diseases Council della Cardiac Society of Australia and New Zealand [8] sottolineano come la diagnosi di sindrome di Marfan sia prevalentemente clinica e debba prevedere, laddove possibile:

- 1) Rx della colonna per valutazione della scoliosi;
- 2) Rx della pelvi per valutazione della protusione dell'acetabolo;
- 3) TC o RMN lombo-sacrale per la valutazione dell'ectasia della dura madre;
- 4) Valutazione oculistica;
- 5) Valutazione cardiologica ed ecocardiografica;
- 6) Determinazione della BSA (body surface area);
- 7) Utilizzo dei normogrammi internazionali per la normalizzazione delle dimensioni della radice aortica;
- 8) Determinazione dell'omocisteina;
- 9) Analisi genetica.

## 3. Diagnosi

L'obiettivo primario è quello di formulare il più precocemente possibile la diagnosi per identificare i pazienti affetti da dilatazione della radice aortica e l'eventuale timing chirurgico.

### 3.1 Sospettare la malattia

Il sospetto clinico di sindrome di Marfan (MFS) si basa sul riscontro di alcuni segni che, se presenti da soli o in associazione, devono far sospettare l'esistenza della sindrome.

Le alterazioni principali riguardano:

- a) l'apparato osteoarticolare con l'abnorme accrescimento delle ossa lunghe degli arti superiori e inferiori, delle dita delle mani e dei piedi, la presenza di deformità della cassa toracica con scoliosi significativa o cifosi, la presenza di petto carenato o escavato, l'asimmetria del torace, la presenza di piede piatto, deformità del retro piede e adduzione dell'avampiede;
- b) l'occhio, con la sublussazione o lussazione del cristallino (in genere in età precoce), miopia >3 diottrie;
- c) l'apparato cardiovascolare con la dilatazione del bulbo aortico con o senza la tipica forma allungata, la presenza di prollasso con degenerazione mixomatosa dei lembi mitralici (floppy valve) e dilatazione dell'anulus, la dilatazione segmentaria dell'aorta in genere;
- d) la cute con la presenza di strie atrofiche soprattutto se in zone atipiche quali il dorso o la spalla;
- e) il polmone per presenza di pneumotorace.

### 3.2 Dimostrare la validità dell'ipotesi diagnostica

La diagnosi, basata sui menzionati criteri di Ghent pubblicati nel 2010, si basa sul riscontro di familiarità della malattia, di ectasia dell'aorta ascendente e della lussazione del cristallino e conferisce alle altre caratteristiche cliniche un punteggio diverso a seconda della loro specificità per la sindrome stessa.

In particolare vengono assegnati:

3 punti a segno del polso e del pollice;

2 punti a: petto carenato, combinazione di piede piatto, deformità del retro piede e adduzione dell'avampiede, pneumotorace, ectasia della dura madre lombo-sacrale, coxa profonda;

1 punto a: prollasso mitralico, miopia >3, asimmetria del torace o petto escavato, ridotta estensione del gomito, scoliosi, cifosi, riduzione del rapporto tra le misure del segmento superiore / segmento inferiore del corpo e aumento di quello tra apertura delle braccia /altezza, caratteristiche facciali, strie cutanee, segno del polso o del pollice.

I singoli punteggi sono sommati e inseriti in un unico score sistemico (SS), definito positivo ai fini diagnostici se  $\geq 7$ .

La documentazione di una mutazione del gene *FBN1* consente di confermare la diagnosi ed escludere altre patologie con fenotipo simile, ma dipendenti dalla mutazione di altri geni.

In sintesi per la diagnosi sono quindi richiesti i seguenti passaggi:

- individuazione della eventuale familiarità (un parente affetto con certezza dalla sindrome o portatore di mutazione già identificata);
- individuazione della dilatazione del bulbo aortico mediante esame ecocardiografico con l'applicazione dei nomogrammi internazionali: calcolo dello z-score e del ratio, calcolo del rapporto area del bulbo /altezza. Valutazione della patologia mitralica e dell'eventuale grado di insufficienza valvolare associata;
- individuazione della posizione del cristallino e dell'eventuale grado di miopia;
- calcolo dello score sistemico.

### 3.3 Alterazioni del tessuto connettivo

Le alterazioni istologiche del tessuto connettivo, sia degli eventuali reperti chirurgici che di una biopsia cutanea, dovranno essere compatibili con la diagnosi clinica.

### 3.4 Individuare la mutazione genetica

Per le menzionate difficoltà di una tempestiva e esaustiva diagnosi genetica, la diagnosi è essenzialmente clinica. I progressi tuttavia nella diagnostica genetica fanno prevedere una sempre maggiore disponibilità della conferma e individuazione della mutazione genetica, con diagnosi sempre più certa di MFS e delle patologie correlate.

## 4. Terapia

### 4.1 Terapia per adulti

L'obiettivo della terapia farmacologica nella sindrome di Marfan è di evitare la progressione della dilatazione dell'aorta ascendente. Non esiste infatti una cura farmacologica della sindrome. La terapia farmacologica, che ha lo scopo di ridurre lo stress della parete aortica si basa sull'impiego di beta bloccanti e del losartan. In effetti, studi pubblicati a partire dal 2008 attribuiscono a quest'ultima categoria di farmaci un'azione inibitrice dei recettori attraverso cui agisce il fattore della crescita responsabile delle alterazioni tipiche della MFS [9].

### 4.2 Terapia pediatrica

#### *Sintomi cardiologici*

- nel bambino con diagnosi di sindrome di Marfan accertata in assenza di ectasia della radice aortica ( $z$  score  $\leq 2$ ) la terapia farmacologica preventiva attualmente non viene applicata;
- nel bambino con diagnosi accertata di sindrome di Marfan in presenza di ectasia della radice aortica ( $z$  score compreso tra 2 e 2,5), l'applicazione della terapia farmacologica preventiva è controversa;
- nel bambino con aneurisma della radice aortica, anche iniziale ( $z$  score  $> 2,5$ ) si imposta la terapia farmacologica con lo scopo di arrestare o rallentare l'aumento delle dimensioni della radice aortica e permettere un ridimensionamento dello  $z$  score grazie alla crescita del bambino;
- in presenza di valvulopatia aortica associata all'aneurisma (rigurgito emodinamicamente significativo) e/o associazione di altra valvulopatia (mitralica) o altre comorbidità, la terapia farmacologica è indicata sia con lo scopo di prevenire la crescita dell'aneurisma aortico che di attuare un'azione contrastante il rimodellamento cardiaco, sulla base delle vigenti indicazioni terapeutiche nelle valvulopatie o in altri casi particolari.

#### *Sintomi muscolo-scheletrici*

- l'iperlassità articolare può causare un ritardo nelle acquisizioni motorie che può beneficiare di terapia fisioterapica o tutori ortopedici;
- il trattamento della cifosi e della scoliosi dipende dalla gravità della curvatura e dalla velocità di progressione dei sintomi. Considerato il tipo di patologia e per prevenire le complicanze, gli ortopedici pediatri tendono a trattare precocemente anche deviazioni scoliotiche o cifotiche minime;
- il pectus excavatum o carinatum necessitano di intervento correttivo generalmente solo nei casi gravi a rischio di compromissione cardiologica o polmonare. In assenza di complicanze clinicamente significative è preferibile procrastinare l'intervento a crescita completata. Per interventi eseguiti in fase di crescita è da tenere in considerazione la possibilità di recidiva;
- un pectus excavatum di entità marcata può creare difficoltà nell'interpretazione dell'ecocardiogramma e può condizionare complicanze intra- e postoperatorie in ambito cardiocirurgico. Per questo motivo può essere indicato l'intervento elettivo.

#### *Sintomi oftalmologici*

- prescrizione di lenti correttive, se indicato. Una correzione ottica adeguata consente di prevenire lo sviluppo di ambliopia;
- l'ambliopia è trattabile mediante le modalità standard (occlusione, penalizzazione ottica, terapia farmacologica);
- in caso di dislocazione severa del cristallino può essere indicato l'intervento chirurgico.
- la terapia con beta-bloccanti *per os* viene utilizzata in casi specifici per diminuire la pressione intraoculare e l'uso topico è indicato per prevenire il glaucoma;
- la rimozione chirurgica del cristallino è indicata in caso di lussazione progressiva e complicanze secondarie quali glaucoma e compromissione del vitreo.

#### *Sintomi odontoiatrici*

- trattamento ortodontico utilizzando criteri e tecniche sovrapponibili a quelli della popolazione generale

#### *Sintomi respiratori*

- lo pneumotorace spontaneo è trattato chirurgicamente.

**Sintomi connettivali e dermatologici**

- Intervento chirurgico per ernie, come nella popolazione generale;
- Non è possibile prevenzione o trattamento delle anomalie dermatologiche.

**Aspetti psicologici**

- Il counseling psicologico è indicato nel momento della diagnosi se compaiono segni di depressione, per gestire l'impatto psicologico con una patologia a rischio di problematiche cardiovascolari e morte improvvisa.

## 5. Implementazione del PDTA

### 5.1 Ingresso al percorso

A seguito delle molteplici complicità fenotipiche che comporta la sindrome di Marfan l'approccio al paziente è multidisciplinare.

Per i pazienti adulti la segreteria della U.O.C. di Cardiochirurgia del Policlinico Tor Vergata prende gli appuntamenti per le visite mediche e invia al paziente la scheda informativa anagrafica e di riservatezza dei dati personali. La segreteria può essere contattata al numero telefonico 06 20904800, e/o all'indirizzo e-mail [presidio.marfan@ptvonline.it](mailto:presidio.marfan@ptvonline.it)

Per i pazienti pediatrici deve essere contattata la UOC di Genetica medica e Malattie rare dell'Ospedale Bambino Gesù ai numeri 0668592227 - 0668592744 o all'indirizzo e-mail [mcristina.digilio@opbg.net](mailto:mcristina.digilio@opbg.net)

Per il coinvolgimento nella MFS di molteplici apparati, la valutazione diagnostica è multidisciplinare. La visita è pertanto multispecialistica e per essa i pazienti vengono suddivisi in due gruppi paralleli che effettuano il percorso in senso inverso al fine di ottimizzare i tempi (sia per il personale medico che per i pazienti). I due percorsi si svolgono dalle ore 8.00 alle ore 15.00.

I pazienti dei due gruppi vengono accompagnati durante il percorso diagnostico da un "facilitatore", una persona cioè che assume il ruolo di punto di riferimento per il paziente, non solo per garantirgli un servizio di accompagnamento che lo agevoli nell'orientamento, ma soprattutto per affiancargli una persona che fornisca anche un supporto emotivo durante lo svolgimento del percorso diagnostico. Il "facilitatore" assume così sia il ruolo centrale di intermediario organizzativo, sia quello di rilevatore del punto di vista degli utenti del Centro, raccogliendone opinioni, soddisfazione e criticità, in un'ottica di miglioramento continuo del servizio reso.

Vengono effettuate le seguenti visite: visita pediatrica con esame spirometrico; visita cardiochirurgica con ecocardiogramma color-doppler; visita ortopedica; visita oculistica; visita genetica (eventuale prelievo per analisi del gene *FBN1*) e visita odontoiatrica. (Tabella III)

Tabella III. Organigramma per la valutazione multispecialistica presso il Presidio Regionale Policlinico Tor Vergata

Direttore del Presidio Sindrome Marfan e Patologie Correlate: Prof. Luigi Chiariello	
Disciplina	Medico Referente
Cardiochirurgia	Prof. Luigi Chiariello - Dr.ssa Susanna Grego
Genetica Clinica	Prof. Francesco Brancati - Dr.ssa Leila Salehi
Oculistica	Dott. Raffaele Mancino
Odontoiatria	Prof. Patrizio Bollero
Odontoiatria Pediatrica	Prof.ssa Raffaella Docimo
Ortopedia	Dott. Ferdinando De Maio
Pediatria	Prof.ssa Loredana Chini
Direzione Sanitaria di Presidio	Dr. Giuseppe Visconti - Dr.ssa Sabrina Ferri
Ufficio Accoglienza, Tutela e Partecipazione URP	Dr.ssa Maria Rosa Loria
UOC Malattie Rare e Genetica Medica Ospedale Bambino Gesù	Dr. Andrea Bartuli - Dr.ssa Maria Cristina Digilio - Dr.ssa Marina Macchiaioli

## 5.2 Comunicazione della diagnosi

Alla fine del percorso diagnostico multidisciplinare viene confermata, smentita o definita come possibile la diagnosi clinica di sindrome di Marfan o di un'eventuale patologia correlata.

La comunicazione viene trasmessa per lettera (e-mail e posta ordinaria) al paziente, se maggiorenne, o a tutti coloro che esercitano la patria potestà. Se la diagnosi è confermata, il paziente viene inserito nel Registro Regionale per le Malattie Rare del Lazio. Tale procedura consente il rilascio del certificato di malattia ai fini dell'esenzione contributiva.

## 5.3 Il percorso in emergenza-urgenza

La letteratura ha confermato il beneficio di un tempestivo intervento di sostituzione dell'aorta ascendente dilatata nei pazienti affetti dalla sindrome di Marfan. Il rischio di dissezione o rottura aortica aumenta in modo significativo con l'aumento delle dimensioni dell'aorta. [10] [11] Nel caso in cui la dilatazione del bulbo aortico sia significativa secondo i criteri internazionali (>45 mm in caso di familiarità per la sindrome e/o per dissezione o > 50 mm in assenza di familiarità o aumento della dilatazione di 0,5 cm/anno) [10-12], viene data immediata indicazione all'intervento e il paziente viene inserito nella lista di attesa della U.O.C. di Cardiochirurgia del Policlinico Tor Vergata per intervento chirurgico d'urgenza. In caso di comparsa improvvisa di dolore toracico il percorso diagnostico terapeutico è attuato in emergenza e, confermata la diagnosi di dissezione o rottura della radice aortica (ecocardiogramma transtoracico o transesofageo e/o angio-TC dell'aorta), il paziente viene sottoposto a intervento chirurgico immediato.

## 5.4 Follow-up

Al momento della conferma della diagnosi, si comunica al paziente o ai genitori l'appuntamento per il successivo controllo ecocardiografico e l'eventuale visita con altri specialisti.

### *Età pediatrica*

Valutazione cardiologica e ecocardiogramma ogni 6-12 mesi su indicazione dello specialista.

Visita oculistica annuale con controllo visus, fundus oculi e refrattometria. Nel sospetto di ectopia del cristallino l'approfondimento diagnostico include valutazione con lampada a fessura o biomicroscopio a retroilluminazione.

Valutazione ortopedica semestrale nei primi due anni di vita e durante lo sviluppo puberale, annuale nelle età intermedie. Controlli radiologici a tempistica diversa dei controlli clinici su indicazione dello specialista.

Valutazione chirurgica toracica e broncopneumologica in caso di sintomatologia polmonare.

Valutazione auxologica con misurazioni antropometriche (peso e altezza) annuale, semestrale durante lo sviluppo puberale.

### *Età adulta*

Il controllo oculistico avviene annualmente, quello cardiologico a cadenza variabile in base alle dimensioni della radice aortica e al rischio connesso: ogni anno in caso di dilatazione assente, ogni 6 mesi in caso di modesta dilatazione, ogni 3 mesi in caso di radice aortica notevolmente dilatata. In caso di donne in gravidanza è indicata una valutazione bimensile.

## 5.5 Transizione dall'età pediatrica a quella adulta

L'accrescimento staturponderale in età pediatrica determina controlli più serrati in alcune fasce di età rispetto all'adulto con coinvolgimento di specialisti in ambito cardiologico, ortopedico, fisioterapico, ortodontico. Nello stesso nucleo familiare possono essere presenti pazienti inseriti nel follow up del Presidio pediatrico e altri in quello dell'adulto, considerata la possibile segregazione familiare della patologia connessa con il meccanismo di trasmissione autosomico dominante della patologia. Lo staff medico e la segreteria dei due centri (Policlinico Tor Vergata per gli adulti e l'Ospedale Bambino Gesù per i pazienti pediatrici) sono in stretta connessione per l'inserimento nel programma di monitoraggio clinico dei pazienti nelle due fasce di età e per la transizione del paziente pediatrico, dopo il compimento del 16/18° anno di età, nel follow up del Centro per adulti.

## 5.6 Collegamento con i Servizi Territoriali

Il Presidio invia al Medico di Medicina Generale (MMG) del paziente una lettera nella quale è illustrata la situazione clinica del suo assistito, nonché informazioni sui numeri di telefono e indirizzi e-mail per contattare il Presidio Marfan e i medici di riferimento del presidio.

I pazienti affetti da S. di Marfan possono necessitare, per le *alterazioni scheletriche*, di ausili e protesi come ad esempio corsetto ortopedico (per scoliosi gravi), plantari e calzature (per deformità ai piedi).

L'assistenza protesica si attiva rivolgendosi al Distretto della propria ASL di residenza con la seguente documentazione:

Per gli adulti:

- certificato del medico specialista ASL o ospedaliero di struttura pubblica che specifica il presidio e il relativo codice identificativo;
- certificato d'invalidità civile o attestazione di avvenuta consegna della domanda;
- preventivo di spesa in qualsiasi sanitaria;
- certificato di residenza con fotocopia del documento d'identità del richiedente o della persona delegata;
- la prescrizione rilasciata da struttura private accreditate devono riportare, sul certificato, la dicitura "urgente" solo per dimissioni e progetti riabilitativi;

Per i minori:

- sulla prescrizione dello specialista è necessario scrivere: "per mutate condizioni somatiche o accrescimento". Per i minori non è necessario avere l'invalidità civile.

I pazienti con problemi odontoiatrici possono rientrare sia nella categoria codice 051 con gravi deficit fisici, sensoriali e neuropsichici, oppure categoria codice 021: gravi patologie cardiovascolari.

Ad eccezione dell'implantologia, della protesi e dell'ortodonzia, attività che allo stato attuale non rientrano nei Livelli Essenziali di Assistenza, e per cui non sono erogabili per queste due categorie, tutte le altre prestazioni sono erogabili dal SSN (odontoiatria restaurativa, estrazioni dentali e terapie canalari, igiene orale) e pertanto erogabili anche a tali categorie.

I medici del presidio sono inoltre disponibili per i medici di altre strutture sanitarie (ospedali o MMG) che necessitassero di delucidazioni in merito alla diagnosi o gestione del paziente affetto da sindrome di Marfan, è necessario per questo inviare un'e-mail a [presidio.marfan@ptvonline.it](mailto:presidio.marfan@ptvonline.it), oppure contattare la Direzione Sanitaria di Presidio al numero di fax 06-20900193 o e-mail: [malattierare.dsp@ptvonline.it](mailto:malattierare.dsp@ptvonline.it)

## 6. Le Associazioni dei malati

Il Centro Marfan del Policlinico Tor Vergata è nato nel 2008 anche grazie alla collaborazione, già da tempo avviata e consolidata, tra la UOC di Cardiocirurgia del PTV e l'Associazione Vittorio per la Sindrome di Marfan.

L'Associazione, fondata nel gennaio 1994 a Torino, è un'associazione volontaria senza fini di lucro che si prefigge l'obiettivo di fornire ai pazienti ed ai loro familiari informazioni, sostegno ed orientamento nell'affrontare il percorso diagnostico-terapeutico. L'Associazione promuove inoltre progetti di ricerca e si occupa di diffondere le informazioni inerenti la sindrome di Marfan all'interno delle strutture sanitarie, anche attraverso la sensibilizzazione dei centri medici per una tempestiva diagnosi.

La tessera dell'Associazione ha validità annuale e decorre dalla data del versamento da effettuarsi sul c.c.p. 33471103 intestato a ASSOCIAZIONE VITTORIO - Strada Mongreno, 82 - 10132 Torino.

L'Associazione Vittorio può attualmente contare su una rete di collaboratori volontari presenti in varie città italiane:

Silvia Salice	Torino	Tel. 011 8980995	da lunedì al venerdì 17.00/19.00
Anna Cantale	Roma	Tel. 06 78345182	da lunedì al venerdì 18.00/19.00
Franca Gionne	Roma	Tel. 06 76968189 Cell. 333 4289085	da lunedì al venerdì 21.00/22.00
Clotilde Recchia	Roma	Tel. 06 274599 Cell. 338 3833791	
Silvia Pace	Milano	Cell. 393 2542586	

*Per ulteriori informazioni:*

Associazione Vittorio presso SALICE Strada Mongreno,82 - 10132 Torino

Tel. e fax + 39 011 8980995

[www.marfan.info](http://www.marfan.info) - [associazionevittorio@gmail.com](mailto:associazionevittorio@gmail.com)

**Bibliografia**

1. *Genetics Home Reference*: <http://ghr.nlm.nih.gov/> Reviewed March 2012
2. *Orphanet Report Series - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data - May 2012 - Number 1* [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence of rare diseases by alphabetical list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence%20of%20rare%20diseases%20by%20alphabetical%20list.pdf)
3. Sangiovanni, A. Delfino A, Maccarone, M, Antoniazzi E., Arbustivi E, Bianchi P.E. *Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia* 125(3):513-523 Comunicazione presentata all'adunanza del 20 aprile 2012 : "Correlazioni genotipo-fenotipo delle manifestazioni oftalmiche nella sindrome di Marfan. *Clinica Oculistica e Centro per le Malattie Genetiche Cardiovascolari, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo, Pavia.*
4. *LE MALATTIE RARE NEI SISTEMI INFORMATIVI DEL LAZIO, Rapporto Laziosanità-ASP, 03.11. 2000*
5. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. *International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet* 1988; 29:581-94.
6. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. *Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet* 1996;62:417-26.
7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. *The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet* 2010;47:476-85.
8. *The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan Syndrome. Cardiac Society of Australia and New Zealand Board meeting, November 25,2011*
9. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. *Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. N Engl J Med* 2008;358:2787-95.
10. *2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM; A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. J Am Coll Cardiol* 2010;55:e27-e129.
11. Vincent L. Gott, M.D., Peter S. Greene, M.D., Diane E. Alejo, B.A., Duke E. Cameron, M.D., David C. Naftel, Ph.D., D. Craig Miller, M.D., A. Marc Gillinov, M.D., John C. Laschinger, M.D., Hans G. Borst, M.D., Christian E.A. Cabrol, M.D., Denton A. Cooley, M.D., Joseph S. Coselli, M.D., Tirone E. David, M.D., Randall B. Griepp, M.D., Nicholas T. Kouchoukos, M.D., Marko I. Turina, M.D., and Reed E. Pyeritz, M.D., Ph.D. *Replacement of the Aortic Root in Patients with Marfan's Syndrome. N Engl J Med* 1999; 340:1307-1313
12. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Delorme G, Mimoun L, Krapf L, Hamroun D, Beroud C, Roy C, Vahanian A, Boileau C. *Aortic event rate in the Marfan population: a cohort study. Circulation* 2012;125(2):226-32.