**SINDROME DI MARFAN**

**Che cos’è e come si manifesta?**

La sindrome di Marfan è una malattia genetica che colpisce il connettivo, ovvero l’ ”impalcatura” della maggior parte dei tessuti ed organi del corpo umano. La malattia comporta manifestazioni principali a carico dell’apparato cardiovascolare (dilatazione dell’aorta con rischio di rottura e prolasso della valvola mitrale di grado variabile), dell’apparato oculare (in particolare la lussazione del cristallino nota anche come ectopia lentis, e miopia severa), dell’apparato scheletrico (statura molto alta con rapporto tra misura dell’apertura delle braccia/altezza maggiore di 1.05, scoliosi spesso grave, dita molto lunghe ed affusolate, articolazioni eccessivamente mobili, alterazioni dello sterno, incavato o carenato, piede piatto) e più raramente pneumotorace spontaneo e dilatazione della dura madre, specie a livello lombo-sacrale. La severità dei segni e dei sintomi varia non solo tra pazienti di famiglie diverse ma anche tra membri affetti di stesse famiglie e portatori dello stesso difetto genetico.

**Come si trasmette?**

La malattia è causata da mutazioni del gene che codifica la sintesi della proteina fibrillina-1 (FBN1); il gene FBN1 è localizzato sul cromosoma 15. La malattia si trasmette con modalità autosomica dominante (il genitore malato ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli); in un quarto dei casi circa la malattia si manifesta in modo sporadico (senza che vi siano altri casi in famiglia) ed è causata da mutazioni de novo del gene FBN1. Sono state recentemente identificate sindromi che “somigliano alla Sindrome di Marfan” ma che di fatto differiscono da questa sia per gravità che per età d’insorgenza dei problemi clinici nonché per i geni che le causano. Tra queste le Sindromi di Loeys-Dietz (LDS) che sono sempre trasmesse con modalità autosomica dominante o sono de novo in un terzo dei casi e presentano non solo l’aneurisma aortico, ma anche aneurismi extra-aortici e tortuosità arteriosa; le LDS si suddividono in forme con alterazioni cranio-facciali (tra le principali: l’ipertelorismo, l’ugola bifida, la palatoschisi), forme senza alterazioni cranio-facciali ma con severa compromissione cardiovascolare, forme con osteoartrite, e forme con alterazioni scheletriche; i geni che causano queste diverse forme di LDS sono TGFBR1, TGFBR2, SMAD3 e TGFB2.

**Come avviene la diagnosi?**

La diagnosi di Sindrome di Marfan viene effettuata sulla base dell’osservazione clinica, dell’analisi della storia familiare e del test genetico che ricerca mutazioni del gene Fibrillina-1. Il test genetico è particolarmente complesso perché il gene è molto grande. Quando si conosce la mutazione da cercare, è possibile effettuare la diagnosi prenatale con indagine sui villi coriali. La stessa modalità diagnostica vale anche per le Sindromi di Loeys-Dietz che vengono quindi sospettate clinicamente, poste in diagnosi differenziale con la Sindrome di Marfan ed infine diagnosticate mediante test genetico.



**Quali sono le possibilità di cura attualmente disponibili?**

Al momento non esistono terapie risolutive ma la ricerca degli ultimi anni ha documentato la possibilità di interferire con la progressione della crescita degli aneurismi aortici che costituiscono il problema clinico principale sia della sindrome di Marfan che delle sindromi di Loeys-Dietz. Sono in corso studi clinici internazionali, tra i quali uno sostenuto da Telethon, che valutano l’effetto protettivo dei farmaci beta-bloccanti e dei farmaci che bloccano il recettore 1 dell’angiotensina 2 (si chiamano Sartani) che rallentano la dilatazione aortica. Nel caso di un aumento eccessivo e rapido del diametro aortico si può intervenire chirurgicamente per prevenire la dissecazione aortica.