



## Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

### -----Sindrome di Marfan / RN1320 -----

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi [www.malattierare.toscana.it](http://www.malattierare.toscana.it))

Professionista Responsabile del PDTA GUGLIELMINA PEPE AOU Careggi

#### 1. Definizione

*Sindrome di Marfan (MFS) e patologie correlate: la sindrome di Marfan è una patologia ereditaria rara pleiotropica del tessuto connettivo, a trasmissione per lo più autosomica dominante (AD); molte delle patologie ereditarie rare in diagnosi differenziale con MFS presentano lo stesso tipo di trasmissione, alcune autosomica recessiva (AR) o legata all'X.*

#### 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.*

*Le manifestazioni che ci portano a porre diagnosi di questa patologia sono: aneurisma della radice dell'aorta toracica e/o dissecazione dell'aorta, sublussazione o lussazione del cristallino, manifestazioni sistemiche con punteggio da 7 in su (Appendice 2), presenza di una mutazione patogenetica in un parente di primo grado, presenza di un parente di primo grado affetto da tale patologia (Appendice 1). Quando un paziente si presenta per la prima volta con una richiesta del medico di famiglia o di uno specialista per sospetta MFS o patologie correlate paga un ticket forfettario per visita multidisciplinare mentre le altre visite o analisi di laboratorio necessarie per arrivare alla diagnosi clinica finale verranno coperte dall'esenzione R99 per "malattie rare in corso di diagnosi". Anche gli accertamenti sui familiari dei pazienti sono coperti dall'esenzione R99.*

#### 3. Criteri diagnostici

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

La sindrome di Marfan (MFS; MIM#154700) è una malattia rara (prevalenza 1:5.000) causata per il 90% da mutazioni del gene FBN1 che codifica per la proteina fibrillina 1. E' una patologia che presenta manifestazioni pleiotropiche tra cui le più importanti sono costituite da **a)patologie cardiovascolari**: in particolare dall'aneurisma e/o dalla dissecazione dell'aorta toracica quando il diametro del bulbo aortico raggiunge o supera il valore di 4.5-5.0 cm. Come è noto una dissecazione può avvenire anche in pazienti con diametro dell'aorta normale o con lieve ectasia; i pazienti con MFS hanno spesso il prolasso della valvola mitrale (PVM) che può progredire verso un rigurgito grave e quindi necessitare di intervento chirurgico. Anche aritmie ventricolari importanti si possono evidenziare in questi pazienti; **b)manifestazioni oculari**: sublussazione o lussazione del cristallino e miopia progressiva caratterizzano tale patologia; **c) manifestazioni sistemiche**: sono un insieme di manifestazioni cliniche, molte osteoarticolari (tra le quali quelle che possono richiedere interventi chirurgici sono deformità del petto, della colonna vertebrale e dei piedi), oculari, cardiovascolari, polmonari, cutanee e dura madre (si rimanda ai criteri nosologici riportati in Appendice 1). L'età di insorgenza delle varie manifestazioni cliniche che portano a tale diagnosi è molto variabile (dalla nascita fino a 60 anni e più nei pazienti con MFS e patologie correlate), ciò rende anche l'età della diagnosi molto varia. La diagnosi precoce di tale patologia e delle patologie correlate mediante una visita multisistemica, ed in una parte dei casi un'analisi genetico-mutazionale mirata, permettono l'avvio di un percorso di *follow up* clinico e terapeutico che permette di intervenire nei tempi e nelle maniere opportune per prevenire danni irreparabili da complicanze (Loeys et al., 2010; Roman et al., 1989, von Kodolitsch et al., 2015)

La sindrome di Marfan prevede un percorso multidisciplinare complesso, ovvero una serie di prestazioni che si realizzano mediante la collaborazione di più specialisti allo scopo di giungere a una diagnosi finale attuando lo specifico PDTA.

Tali percorsi complessi sono previsti per tutte le patologie sindromiche in diagnosi differenziale, anche in tali casi gli specialisti richiesti sono gli stessi.

#### ELEMENTI CLINICI

I criteri clinici di diagnosi di MFS sono quelli di Ghent (Loeys et al., 2010) che si basano sulla presenza di: 2 criteri (2 clinici o 1 clinico + 1 genetico) su un totale di 5 criteri di cui 3 clinici e 2 genetici. A livello cardiovascolare, il criterio è rappresentato dall'aneurisma della radice aortica (eventualmente complicato da dissecazione di tipo A) o dalla dissecazione dell'aorta. A livello oculare la lussazione o sublussazione del cristallino rappresentano il secondo criterio. Il terzo criterio è rappresentato dalle manifestazioni sistemiche, un insieme di manifestazioni scheletriche, cardiovascolari, oculari, polmonari, cutanei, tegumentarie e del



sistema nervoso centrale (Appendice 2). Alcuni di questi sono evidenziabili solo mediante analisi di immagini. Ogni manifestazione o coppie di manifestazioni hanno un punteggio tra 1 e 3, il punteggio di 7 o >7 è quello che lo identifica come terzo criterio diagnostico. Se si arriva ad una diagnosi di sindrome di Marfan (Figura 1) i pazienti saranno sottoposti a controlli clinici periodici (figura 2). Varie sono le problematiche che si possono presentare durante il follow up clinico (Figura 2).

**DIAGNOSI DIFFERENZIALE (DD):** tra le patologie in DD con la sindrome di Marfan quelle a maggiore compromissione cardiovascolare sono la sindrome di Loeys-Dietz (LDS1-6) di cui si conoscono già 6 tipi, la sindrome della tortuosità dei vasi (ATS), la sindrome di Shprintzen-Goldberg (SGS), gli aneurismi e le dissecazioni toraciche familiari e sporadiche (FTAAD, TAAD), la sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (vEDS). Tali patologie sono in gran parte riconoscibili clinicamente per la presenza di alcune manifestazioni che li distinguono (talvolta però tali manifestazioni insorgono anche dopo i 30 anni), per il tipo di ereditarietà e per il coinvolgimento di geni diversi (Van Laer et al., 2014; Albuissou et al., 2015; Shepers et al., 2014; Erbel R et al., 2014; Cook et al., 2015; Milewicz et al., 2014; D'Hondt et al., 2018). Tra le patologie a maggiore compromissione oculare si annoverano l'ectopia della lente familiare (FEL) e sporadica (EL), la sindrome di Weil Marchesani (WMS) e l'omocistinuria (OMO) mentre tra le artrooftalmiche la sindrome di Stickler (STS), le sindromi di Ehlers-Danlos (EDS 1-13, si veda PDA dedicato), e l'omocistinuria (Chandra et al., 2014; Hoornaert et al., 2010; Cecchi et al., 2013; Huemer et al., 2015; VilaplanaFet al., 2015; Malfait et al., 2017)(Figure 3-4).

### DATI LABORATORISTICI

Si esegue il dosaggio dell'omocisteina plasmatica per escludere l'omocistinuria, patologia ereditaria metabolica pediatrica, a trasmissione autosomica recessiva, che presenta manifestazioni oculari e osteoarticolari sovrapponibili a quelle della sindrome di Marfan. In età pediatrica si dosa l'omocisteina urinaria.

L'analisi genetica si avvale di una piattaforma NGS (= next generation sequencing) per la valutazione dei geni noti associati alla sindrome di Marfan ed alle sindromi che presentano compromissione cardiovascolare (TAAD, PVM, valvola aortica bicuspidale (VAB)) quali aneurismi toracici sporadici e familiari, LDS, ATS, vEDS e geni associati all'omocistinuria, alla cute lassa (CL) e ad alcune collagenopatie ereditarie quali osteogenesi imperfetta (OI), vEDS, STS.

### ELEMENTI STRUMENTALI

1. Ecografia misurazione della radice aortica e le altre tre misure (arco, giunzione sinotubulare, ascendente) (Roman et al., 1989) per la DD con patologie correlate; valutazione dell'eventuale presenza di rigurgito aortico, stenosi aortica, VAB; valutazione di eventuale prolasso mitralico e insufficienza mitralica.
2. Esami radiologici (AngioRM, AngioTC, cinecuore con mdc) da fare ogni 4 anni in pazienti con ectasia dell'aorta in alternativa all'ecocardiografia per valutare l'aorta in toto. Se necessario: valutazione periodica mediante AngioRM o AngioTC delle dimensioni della radice aortica e dei tratti di aorta non altrimenti esplorabili variabile in diametria e localizzazione a seconda delle condizioni del singolo paziente.
3. RMDorsolombosacrale o TC per la valutazione di ectasia durale, cisti radicolari, cifosi e scoliosi. Nel bambino è consigliabile eseguirla dopo i 12 anni, meglio dai 14 in su.
4. Rx rachide e bacino per la definizione rispettivamente della scoliosi e della protrusione acetabolare.
5. Valutazione oculistica con lampada a fessura per la diagnosi di sublussazione/lussazione del cristallino.
6. Valutazione fisiatrica per le numerose manifestazioni osteoarticolari (vedi appendice 2)

### ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La mutazione patogenetica documentata del gene FBN1 e la presenza di un familiare di primo grado affetto da tale sindrome in base ai suddetti criteri (Loeys et al, 2010) costituiscono i due criteri genetici per la diagnosi di MFS.

Per la MFS la consulenza genetica dovrà includere tutte le informazioni possibili relativamente alle conoscenze disponibili sui criteri attuali di trattamento medico e chirurgico, rischio di dissecazione, diagnosi prenatale, attività sportiva, modalità di monitoraggio dei tratti fenotipici non solo cardiovascolari ma anche oculari, scheletrici, polmonari, dermatologici.

La valutazione clinica, che può essere eseguita dallo specialista che ha in carico il probando, deve tenere conto non solo delle valutazioni specialistiche derivanti dal percorso multidisciplinare, ma anche concentrarsi sulla diagnosi differenziale e sui tratti fenotipici che possono essere informativi allo scopo.

Risulta talvolta impossibile risalire ad una diagnosi certa, a causa del decesso del paziente, della mancata disponibilità di una adeguata documentazione a lui relativa, o per l'impossibilità di un preciso inquadramento della patologia. Anche in questi casi, tuttavia, la verifica dell'iter diagnostico precede gli altri atti della consulenza e ne costituisce la necessaria premessa.

La consulenza collegata al test genetico dovrà includere informazioni sulla probabilità di test positivo rispetto al raggiungimento o meno dei criteri di Ghent (Oeys et al., 2010), rischio di errore o mancanza di identificazione del difetto genico e *privacy*.



1. All'inizio dello screening: consulenza genetica pre-test, spiegazione del significato di ricerca genetica, possibilità di trasmissione del difetto, significato della mutazione de novo ecc.
2. Al momento della consegna del risultato genetico: consulenza genetica post-test, chiarimento del concetto di variabilità fenotipica, espressività della malattia, ecc.

#### ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Programmare eventuali altri test genetici per diagnosi differenziale con patologie ereditarie a fenotipo Marfan-simile su valutazioni cliniche dei singoli pazienti/famiglie associate ai componenti della via del segnale del TGFbeta oppure per altre patologie ereditarie del tessuto connettivo che possano presentare aneurisma dell'aorta toracica e/o addominale come la vEDS o alle patologie sindromiche connettivali a coinvolgimento per lo più oculare o artrooftalmico.

La sindrome di Marfan è in diagnosi differenziale con molte patologie rare e non rare cardiovascolari (Fig 3) e artrooftalmopatiche (Fig 4). In entrambe abbiamo patologie tutte sindromiche, ad eccezione dei FTAAD/TAAD, che hanno principali manifestazioni cliniche che coinvolgono principalmente, come la sindrome di Marfan, gli apparati cardiovascolare, oculare e osteoarticolare. Le patologie con principale compromissione cardiovascolare sono le LDS 1-6 che presentano ectasie, aneurismi, dissecazioni, tortuosità e allungamenti di tutto il letto vascolare, manifestazioni osteoarticolari sovrapponibili alla sindrome di Marfan oltre a manifestazioni caratterizzanti quali ipertelorismo, palatoschisi, ughola bifida, assente in tutte queste patologie la lussazione o sublussazione del cristallino. Facies particolare che potrebbe distinguere alcune forme di LDS. Una in particolare, la LDS3, sembra presentare anche problemi osteoartrosici (Van Laer et al., 2014). In Fig. 3 sono riportati i geni da 1 a 6 associati agli LDS da 1 a 6. Altra patologia: la ATS presenta le suddette manifestazioni delle LDS a cui si aggiungono la tendenza alla stenosi dei vasi ed una facies caratteristica. Inoltre tale patologia è l'unica a trasmissione autosomica recessiva (AR) (Albuisson et al., 2015). La sindrome di Ehlers-Danlos tipo vascolare si distingue per tendenza ad aterosclerosi, ematomi molto ampi, rottura di organi interni, cute sottilissima che mostra reti vasali sottostanti tutti in età giovanile (D'Hondt et al., 2018). La sindrome di ShprintzenGoldberg (SGS) oltre ad avere tutte le manifestazioni della sindrome di Marfan presenta anche craniosinostosi (Shepers et al., 2014). Infine gli FTAAD sono caratterizzate dal non avere positività per le manifestazioni osteoarticolari della sindrome di Marfan, due sottogruppi sono caratterizzati dalla presenza di valvola aortica bicuspidale (BAV) uno e l'altro di dotto arterioso pervio (PDA) (Erbel et al., 2014; Cook et al., 2014) In Fig 3 sono riportati i geni associati a tali sindromi. In Fig 4 vengono riportate le seguenti patologie in DD: OMO, una parte di questi pazienti presenta manifestazioni osteoarticolari e oculari della MFS (Huemer et al., 2015); FEL, tali pazienti presentano ectopia lentis associata a poche manifestazioni osteoarticolari della sindrome di MFS. La trasmissione può essere AD o AR associata a geni diversi (Chandra et al., 2014). La sindrome di Weil Marchesani (WMS) è caratterizzata da lussazione/sublussazione del cristallino associata ad un fenotipo osteoarticolare che è molto diverso da quello del Marfan in quanto si presenta basso, tozzo, con rigidità osteoarticolare. Anche questa patologia ha sia una trasmissione AD che AR a seconda del gene coinvolto (Guo et al., 2015; Cecchi et al 2013). La sindrome di Stickler è una artrooftalmopatia con caratteristiche osteoarticolari sovrapponibili alla sindrome di Marfan, ha però una tendenza a miopia che degenera in cataratta giovanile, distacco di vitreo e distacco di retina e una ipermobilità articolare accentuata (Hoornaert et al., 2010). Altre patologie ereditarie sono le sindromi tipo I-VII di osteogenesi imperfetta. Tale sindromi presentano nel 30% dei casi ectasie/aneurismi dell'aorta toracica e sono caratterizzate da manifestazioni osteoarticolari che si accavallano con la sindrome di Marfan ma si distinguono per tendenza a fratture ossee anche non traumatiche, dentinogenesi imperfetta, ipoacusia trasmissiva, fragilità tendinea. I tipi I-IV sono a trasmissione AD, i tipi V-VIII a trasmissione AR (van Dijk et al., 2014).

#### CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Alcune condizioni cliniche frequenti sono ipertensione arteriosa, valvola aortica bicuspidale isolata o associata ad aneurismi aortici ipercolesterolemia non familiare, scoliosi, cifosi, piede piatto, miopia, cataratta, glaucoma, retinopatia non sindromiche.



**ELENCO STRUTTURE COINVOLTE**

**NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/  
DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO**

*CRR sindrome di Marfan e patologie correlate/SOD Malattie Aterotrombotiche/AOUC/Pepe Guglielmina/ /Diagnosi clinica e  
genetica*

*AOU Siena-Genetica Medica/Renieri Alessandra/Diagnosi genetica*

*AOU Pisa-Medicina 1 Sez Genetica Medica/Toschi Benedetta /Diagnosi genetica*

**ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO**

**NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR**

*CRR sindrome di Marfan e patologie correlate/SOD Malattie Aterotrombotiche/AOUC/Pepe Guglielmina*



## 4. Criteri terapeutici

### TERAPIE MEDICHE

#### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

Non esistono terapie risolutive per la sindrome di Marfan. La terapia farmacologica ha lo scopo di (1) prevenire l'ulteriore (o rallentare la) progressione dell'aneurisma aortico (o di altri distretti arteriosi, più raramente) e (2) contribuire a migliorare l'elasticità e la resistenza della parete aortica. Non esistono ancora linee guida ufficiali per la sindrome di Marfan con indicazioni terapeutiche specifiche per principio attivo o posologia da utilizzare. Per la prevenzione della progressione dell'aneurisma aortico vengono attualmente prescritti, con livello di evidenza B e C, beta bloccanti (il più frequentemente usato è Atenololo, ma anche Bisoprololo, Propranololo, Metoprololo, a volte Carvedilolo). Il razionale che sta alla base della scelta della classe dei beta-bloccanti è la diminuzione delle sollecitazioni sulla parete della radice aortica mediante l'effetto cronotropo e inotropo negativo proprio della classe farmacologica. Per la presenza di analoghe proprietà cronotrope e inotrope negative, in caso di intolleranza specifica ai beta-bloccanti e ad altri farmaci con effetto ipotensivo (sartani, ACE-inibitori) vengono a volte prescritti i calcio-antagonisti. Nel caso in cui il paziente presenti, in aggiunta al problema aneurismatico della radice aortica, anche un problema valvolare mitralico (prolasso e rigurgito di grado emodinamicamente significativo) la terapia in genere prescritta è l'associazione di beta-bloccante ed ACE-inibitore con lo scopo di ridurre il rimodellamento cardiaco secondo le vigenti indicazioni farmacologiche per la cardiopatia valvolare. Nel caso in cui il paziente sviluppi scompenso cardiaco, la terapia farmacologica applicata segue le norme e direttive generali che si applicano allo scompenso cardiaco di qualunque etiologia. Acquisizioni scientifiche hanno evidenziato in modelli sperimentali animali l'efficacia di farmaci inibitori del recettore II dell'angiotensina 1 (sartani o ARB = AngiotensinReceptorBlockers). La potenziale efficacia di questi farmaci, emersa da studi sperimentali su modello murino (Habashi et al. 2006), è spiegata dall'interferenza del sistema renina-angiotensina-aldosterone con il sistema del TGF-beta. L'inibizione del recettore II dell'Angiotensina1 si traduce in una diminuzione degli effetti profibrotici ed elastolitici che derivano dalla cascata di meccanismi molecolari conseguenti all'eccessiva attivazione di TGF-beta nella sindrome di Marfan (Erbel et al, 2014). Un trial clinico recente sugli effetti positivi di tali farmaci nei pazienti con MFS non ne ha confermato l'efficacia (Milleron et al., 2015)

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
BB- Atenololo	12.5mg-100mg/die nei bambini:0.8-2mg/Kg/die	Ectasia aorta toracica	A vita
BB- Bisoprololo	1.25-10mg/die	Ectasia aorta toracica	A vita
BB- Metoprololo	12.5mg-100mg/die	Ectasia aorta toracica	A vita
Sartano – Losartan	12.5mg-100mg/die	Ectasia aorta toracica	A vita
Sartano – Olmesartan	10mg-40mg/die	Ectasia aorta toracica	A vita
ACE-inibitori - Ramipril	1.25-10mg/die	Prolasso/rigurgito della mitrale	Possibile dopo intervento chirurgico
ACE-inibitori - Enalpril	2.5mg-20mg/die	Prolasso/rigurgito della mitrale	Possibile dopo intervento chirurgico
acido acetil salicilico	100mg/die	Predisposizione a trombi	Possibile dopo intervento chirurgico
ketoprofene	Bustine orosolubili 40-80 mg/die	Poliartralgie, dolori dentali, orofaringei	Se il dolore passa, gradualmente sospendere
Antidolorifici oppioidi Antidolorifici (analgesici-antipiretici, FANS)	Contramal gocce Paracetamolo Ibuprofene et al	Poliartralgie, post-interventi chirurgici	Se il dolore passa, gradualmente sospendere
Vitamina B12/acido folico	1cp/die	Iperomocisteinemia con deficit di vitamina B12 e/o acido folico	



## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE (N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIAPER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

*CRR sindrome di Marfan e patologie correlate/SOD Malattie Aterotrombotiche/AOUC/Pepe Guglielmina*

### INTERVENTI CHIRURGICI

#### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

I tipi di intervento a cui si deve sottoporre un paziente con MFS o patologie correlate coprono vari apparati/sistemi e comprendono i seguenti tipi:

- neurochirurgici  
correzione di ectasia durale/cisti radicolari:- in caso di dolore non altrimenti trattabile- in caso di deficit neurologici (incontinenza) - eventuali aneurismi intracranici secondo le comuni indicazioni: calibro >5 mm, emorragia, compressione
- oculistici  
correzione dell'ectopia lentis- correzione della miopia severa mediante laser corneale
- ortopedici:  
piede piatto - sterno incavato di grado severo - articolazioni anche, ginocchia- scoliosi di grado severo
- cardiovascolari:
  - Riparazione di valvola mitrale mediante intervento di plastica o sostituzione valvolare la scelta del tipo di intervento deve tenere in considerazione i seguenti fattori: anatomia e grado di distrofia dei lembi valvolari (valvola tecnicamente riparabile o no) - età del paziente: nel caso di sostituzione della valvola con protesi, è importante considerare che la durata della protesi biologica è di circa 15 anni; di questo si tenga conto nel paziente che presenta iniziale dilatazione della radice aortica con probabilità di intervento sull'aorta a distanza di anni - genere: nella donna in età fertile con volontà di procreazione la sostituzione valvolare con protesi meccanica che richiede anticoagulazione deve essere considerata come ultima ipotesi
  - Preservazione della valvola aortica nativa (valve sparing surgery)
  - Sostituzione di tutta la radice aortica e di aorta tubulare ascendente mediante tubo protesico valvolato (intervento di Bentall) con reimpianto degli osti coronarici sulla protesi vascolare - dilatazione aneurismatica della radice aortica con diametro massimo misurato a livello dei seni di Valsalva  $\geq 50$  mm oppure progressione del diametro dell'aneurisma aortico  $> 2$  mm/anno, oppure ancora in tutte quelle condizioni in cui la rapidità di progressione della dilatazione aortica sia tale da far sospettare un incipiente rischio di dissecazione. Opportuna in questi casi l'interazione interdisciplinare con i cardiocirurghi: il timing dell'intervento va valutato in relazione al caso specifico (anamnesi familiare, superficie corporea, dolore toracico). Infine in presenza di un parente di primo grado con dissecazione aortica si interviene chirurgicamente quando si arriva ad un diametro di 45 mm. Il timing dell'intervento va valutato in relazione al caso specifico (anamnesi familiare, superficie corporea, dolore toracico) ed anche in relazione alla possibilità di salvare la valvola, nel qual caso si potrebbe porre una indicazione chirurgica più precoce rispetto all'indicazione posta in base al valore assoluto del diametro della radice aortica (particolare attenzione deve essere posta per i pazienti giovani e per le donne in età fertile)- Indicazione in urgenza:- dissecazione aortica tipo A con indicazioni specifiche
- Interventi odontostomatologici, Interventi otorinolaringoiatrici, di chirurgia generale (ernie inguinali, discali), polmonari.

#### **Tipo di intervento**

*Neuro chirurgico*

*Neuro-vascolare chirurgico*

*Neuro-vascolare chirurgico*

*Oculistico*

*Oculistico*

*Oculistico*

*Oculistico*

*Oculistico*

*Ortopedico pediatrico*

#### **Indicazioni**

*Ectasia durale che preme sulla parte nervosa dando dolori insostenibili*

*Aneurismi intracranici*

*Aneurismi epiaortici*

*Correzione miopia*

*Correzione dell'ectopia lentis*

*Sostituzione del cristallino per cataratta*

*Correzione della retina*

*Correzione del vitreo*

*Piede piatto*



*Chirurgo toracico pediatrico*  
*Neurochirurgico o ortopedico*  
*Ortopedico*  
*Ortopedico*  
*Cardiochirurgico*  
*Cardiochirurgico-chirurgico vascolare*  
*Chirurgico vascolare*  
*Chirurgico vascolare*  
*Chirurgo del tratto digerente superiore e inferiore*  
*Toracochirurgico*

*Petto scavato*  
*Discopatie*  
*Scoliosi di grado severo*  
*Protesi anca o ginocchi*  
*Aneurismi aorta toracica*  
*Aneurisma aorta toraco-addominale*  
*Aneurisma aorta addominale e ramificazioni*  
*Vene varicose*  
*Ernie inguinali, ombelicali, iatale*  
*Pneumotorace spontaneo*

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

*Interventistica vascolare/AOUC/Mangiafico Salvatore*  
*Oculistica/AOUC/Sodi Andrea*  
*Ortopedia pediatrica/Meyer*  
*Chirurgia toracica pediatrica/Messineo Antonio*  
*Neurochirurgia 1/AOUC/Ammannati Franco*  
*Cardiochirurgia/AOUC/Stefano Pierluigi*  
*Chirurgia vascolare/AOUC/Pratesi Carlo*  
*Chirurgia d'urgenza/AOUC/Valeri Andrea*  
*Chirurgia toracica/pneumologia Voltolini Luca*  
*Chirurgia ortopedica/AOUC/Massimo Innocenti*

## PIANO RIABILITATIVO

### *PREMESSA/INTRODUZIONE*

Il piano riabilitativo deve essere programmato dopo ogni intervento sulla base di criteri specifici per il tipo di intervento più che per la malattia: in altre parole il piano riabilitativo dopo un intervento cardiochirurgico di sostituzione della radice aortica è simile in pazienti in cui l'intervento si sia reso necessario per aneurisma in Sindrome di Marfan o aneurisma dovuto a altra patologia. Allo stesso modo il piano riabilitativo dopo un intervento per scoliosi seguirà le indicazioni esistenti per il post-intervento nella scoliosi in generale; lo stesso vale per interventi di natura oftalmologica, neurochirurgica, polmonare, o chirurgica generale (ernie o altro). Non esistono evidenze che documentino indicazioni a comportamenti o indicazioni diversi/e.

### **Tipo intervento**

*Rachide: scoliosi, cifosi*  
*Petto scavato/carenato*  
*Piede piatto*  
*Protesi anca o ginocchi*

### **Indicazioni**

*Ginnastica riabilitativa dopo, altri trattamenti fisioterapici*  
*Ginnastica riabilitativa dopo, altri trattamenti fisioterapici*  
*Ginnastica riabilitativa dopo, altri trattamenti fisioterapici*  
*Ginnastica riabilitativa dopo, altri trattamenti fisioterapici*

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

*Fisiatria/AOUC/Pratelli Elisa*  
*Ortopedia pediatrica/Meyer*  
*Cardiologia Riabilitativa/AOUC/Fattirolli Francesco*



## 5. Aspetti assistenziali

*Sempre di più i pazienti affetti da sindromi ereditarie del tessuto connettivo sembrano necessitare di supporto psicologico. Sicuramente la difficoltà iniziale, nei primi anni di insorgenza di manifestazioni cliniche, di ottenere una diagnosi clinica certa e il sospetto da parte dei medici di descrizione dubbia di alcune manifestazioni cliniche causa insicurezza, sfiducia, ansia, depressione nei pazienti che si sentono “incompresi”. Dati recenti di letteratura confermano tale situazione per cui la collaborazione con psicologi e soprattutto psichiatri per poter trattare anche farmacologicamente stati ansiosi e depressivi è necessaria. In particolare per i pazienti affetti da sindrome di Ehlers-Danlos. In generale anche post-interventi chirurgici.*

*Riguardo alle cure palliative nell’ambito della sindrome di Marfan e patologie correlate vengono usati morfina, cannabis, miorilassanti per ridurre i dolori ossei posttraumatici e le poliartralgie. Sarebbe opportuno estendere cure palliative quali agopuntura e trattamenti fisioterapici ai dolori muscolo tendinei e neuromuscolari dei nostri pazienti*

Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

**Regionale** *Spesso anche i bambini e adolescenti al di sotto dei 16 anni vengono accompagnati dai genitori al Centro di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento della Sindrome di Marfan presso AOU Careggi o a qualunque postazione ospedaliera-universitaria regionale. In questo caso il Centro richiede visite specialistiche per questi bambini-adolescenti all’ospedale pediatrico regionale o alle pediatrie presenti nella regione anche per controlli fino ai 16 anni. In particolare si collabora con cardiologie, ortopedie, oculistiche, ma anche chirurgie cardiologiche, ortopediche, oculistiche, le malattie del metabolismo, le endocrinologie, le pneumologie e la genetica clinica sul territorio regionale.*

*Analogamente ci vengono inviati dai colleghi pediatri loro pazienti con richiesta di diagnosi clinica o diagnosi differenziale.*

### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

Oculistica pediatrica e adulti  
Fisiatria pediatrica e adulti  
Cardiologia pediatrica e adulti  
Reumatologia pediatrica e adulti  
Neurologia pediatrica e adulti  
Pneumologia pediatrica e adulti  
Odontoiatria pediatrica e adulti  
Medicina dello Sport  
Audiologia pediatrica e adulti  
Cardiochirurgia pediatrica e adulti  
Chirurgia vascolare pediatrica e adulti  
Chirurgia ortopedica pediatrica e adulti  
Chirurgia oculistica pediatrica e adulti  
Chirurgia toracica pediatrica e adulti  
Chirurgia d’urgenza  
Neurochirurgia pediatrica e adulti  
Interventistica vascolare  
Chirurgia toracica pediatrica/ AOU Meyer/Messineo Antonio





## 6. Controlli/monitoraggio

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

I controlli richiesti dipendono dalla malattia diagnosticata e dalle manifestazioni cliniche presenti in ciascun paziente. Nel caso della sindrome di Marfan le visite principali di controllo richieste sono: internistica, cardiologica, oculistica, fisiatrica, in altre patologie e più di rado nei Marfan, possono essere necessarie anche visita ortopedica, reumatologica, dermatologica, audiologica, pneumologica, odontoiatrica, psichiatrica.

#### Esame/procedura

Ecocolordoppler cardiaco

AngioRM aorta toracica

TC aorta in toto

Cine cuore

Campo visivo, slitlamp, fondo oculare

Rx torace, Rx piedi, RX bacino, Rx ginocchio, ecografia muscolo tendinea o muscolo scheletrica

ECG, Holter 24h

Ecodoppler, ultrasonografia muscolo-tendinea

Spirometria

Ecodoppler venoso

Da completare fisiatria e reumatologia

Rx articolazioni tutte

Ecodoppler articolazioni

Rx rachide

Rx piede

RM rachide

Rx mascellare superiore, mandibola inferiore, articolazione temporomandibolare, ecografia temporomandibolare

Rx colonna, arti superiori e inferiori

Ultrasonografia

Ecodoppler

Rx bacino

Elettromiografia, TAC cerebrale

#### Indicazioni

Diametrie e aspetto dell' aorta e funzionalità e aspetto delle valvole cardiache

Morfologia e diametrie dell' aorta toracica

Morfologia e diametrie dell' aorta toracico-addominale

Funzionalità cardiaca

Sublussazione e lussazione del cristallino, gradi di miopia, aspetto retina e vitreo, cataratta, glaucoma

Deformità petto, alterazioni della colonna, piede piatto, alterazioni dell' anca e del ginocchio, contratture muscolotendinee

Aritmie

Poliartralgie

Pneumotorace, compressione gabbia toracica, allergie

Vene varicose, flebiti, tromboflebiti, trombosi, i

Fratture, distorsioni, sublussazioni, lussazioni, traumi

Fratture, distorsioni, sublussazioni, lussazioni, traumi

Scoliosi, cifosi

Piede Piatto, retropiede valgo, alluce valgo

Ectasia durale, cisti radicolari, scoliosi, cifosi

Palato ogivale, affollamento dentario, gengive recessive, malocclusione, sublussazione temporomandibolare, infiammazione temporomandibolare

Distorsioni caviglia, fratture ossee

Tendiniti, borsiti articolazioni

Tendiniti, borsiti articolazioni

Coxartrosi

Parestesie, ischemie



## ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

### **Visita specialistica**

*Visita oculistica*

*Visita fisiatrica*

*Visita cardiologica*

*Visita cardiologica, aritmologia*

*Visita reumatologica*

*Visita pneumologica*

*Visita specialistica malattie aterotrombotiche*

*Visita odontoiatrica*

*Visita ortopedica*

*Visita neurologica*

### **Indicazioni**

*Sublussazione e lussazione del cristallino, gradi di miopia, aspetto retina e vitreo, cataratta, glaucoma*

*Deformità petto, alterazioni della colonna, piede piatto, alterazioni dell' anca e del ginocchio, contratture muscolotendinee*

*Aneurismi e dissecazioni dell' aorta, prolapsi e insufficienze valvolari, valvola aortica bicuspidale, ipertensione arteriosa, diabete, aterosclerosi*

*Aritmie*

*Poliartralgie*

*Pneumotorace, compressione gabbia toracica, allergie*

*Vene varicose, flebiti, tromboflebiti, trombosi, iperomocisteinemia*

*Palato ogivale, affollamento dentario, gengive recessive, malocclusione, sublussazione temporomandibolare*

*Distorsioni caviglia, fratture ossee, contratture, crampi*

*Parestesie, ischemie*

## ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

Riabilitazione, Fisiatria/AOUC/Pratelli Elisa  
Oculistica/AOUC/Sodi Andrea  
Cardiologia/AOUC/Olivotto Iacopo  
Reumatologia/AOUC/Melchiorre Daniela  
Elettrofisiologia/AOUC/ Pieragnoli Paolo  
Radiodiagnostica/AOUC/Acquafresca Manlio  
Malattie Aterotrombotiche/AOUC/Marcucci Rossella  
Genetica clinica/AOUC/Pelo Elisabetta  
Odontoiatria/AOUC/Tonelli Paolo  
cardiologia pediatrica/ AOU Meyer  
Interventistica vascolare/AOUC/Mangiafico Salvatore  
Oculistica/AOUC/Rizzo Stanislao  
Ortopedia pediatrica/AOU Meyer  
Chirurgia toracica pediatrica/ AOU Meyer/Messineo Antonio  
Neurochirurgia 1/AOUC/Ammannati Franco  
Cardiochirurgia/AOUC/Stefano Pierluigi  
Chirurgia vascolare/AOUC/Pratesi Carlo  
Chirurgia d'urgenza/AOUC/Valeri Andrea  
Chirurgia toracica/pneumologia Voltolini Luca  
Chirurgia ortopedica/AOUC/Massimo Innocenti



## SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

### **Dati anamnestici e di base**

*Ad esempio:*

*Trasporto di carichi eccessivi che causano sforzi isometrici*

*Sport di contatto e di intensità moderata-severa*

*Fumo dannoso per i vasi*

*Familiarità positiva*

*Bruciore al petto e sul dorso, immagini che si muovono, flash luminosi*

## ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Gli indicatori per il PDTA sulla sindrome di Marfan includono:

1. Indicatori di appropriatezza del percorso Numero di casi accettati per valutazione clinica multidisciplinare sulle informative pre-inoltrate (fax, e-mail, posta) relative al materiale documentale esistente/numero di accessi appropriati al centro per MFS - Tipo indicatore: Rapporto Numero di diagnosi formulate su criteri di Ghent sicure o con dubbie diagnosi differenziali / numero diagnosi confermate con test genetico –
2. Tipo indicatore: Rapporto 2. Indicatori di outcome Numero di pazienti con diagnosi di MFS e aneurisma della radice aortica/ numero di pazienti posti in terapia medica appropriata (sartani e/o beta- bloccanti) - Tipo indicatore: Rapporto Numero di pazienti con diagnosi di MFS ed aneurisma aortico in monitoraggio e trattamento/numero pazienti che sviluppano dissecazione aortica - Tipo di indicatore: Rapporto
3. Percorsi diagnostici effettuati in 1 anno
4. Numero di pazienti diagnosticati MF in un anno
5. Numero valutazioni annue di follow up per pazienti MF
6. Numero totale in un anno di valutazioni molecolari
7. Numero pazienti seguite per gravidanza a rischio in un anno
8. Numero totale sottoposto ad intervento

## **7. Associazioni coinvolte**

Associazione Vittorio <http://www.marfan.info/> - Associazione Toscana sindrome di Marfan e patologie correlate (Mondo Marfan)



## 8. Ulteriori informazioni

### **CRR/Ambulatori dedicati**

*CRR sindrome di Marfan e patologie correlate/SOD Malattie Aterotrombotiche/AOUC/Pepe Guglielmina/ /Dirigente del Centro,Dirigente Medico SOD Malattie Aterotrombotiche, P.A. di Patologia Clinica UNIFI.*

## 9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Prof.ssa Guglielmina Pepe *AOU Careggi* \_\_\_\_\_  
Dr.ssa Elisa Pratelli *AOU Careggi* \_\_\_\_\_  
Dr. Andrea Sodi *AOU Careggi* \_\_\_\_\_  
Dr. Iacopo Olivotto *AOU Careggi* \_\_\_\_\_  
Dr. Manlio Acquafresca *AOU Careggi* \_\_\_\_\_  
Prof.ssa Betti Giusti *AOU Careggi* \_\_\_\_\_



## 10. Algoritmo

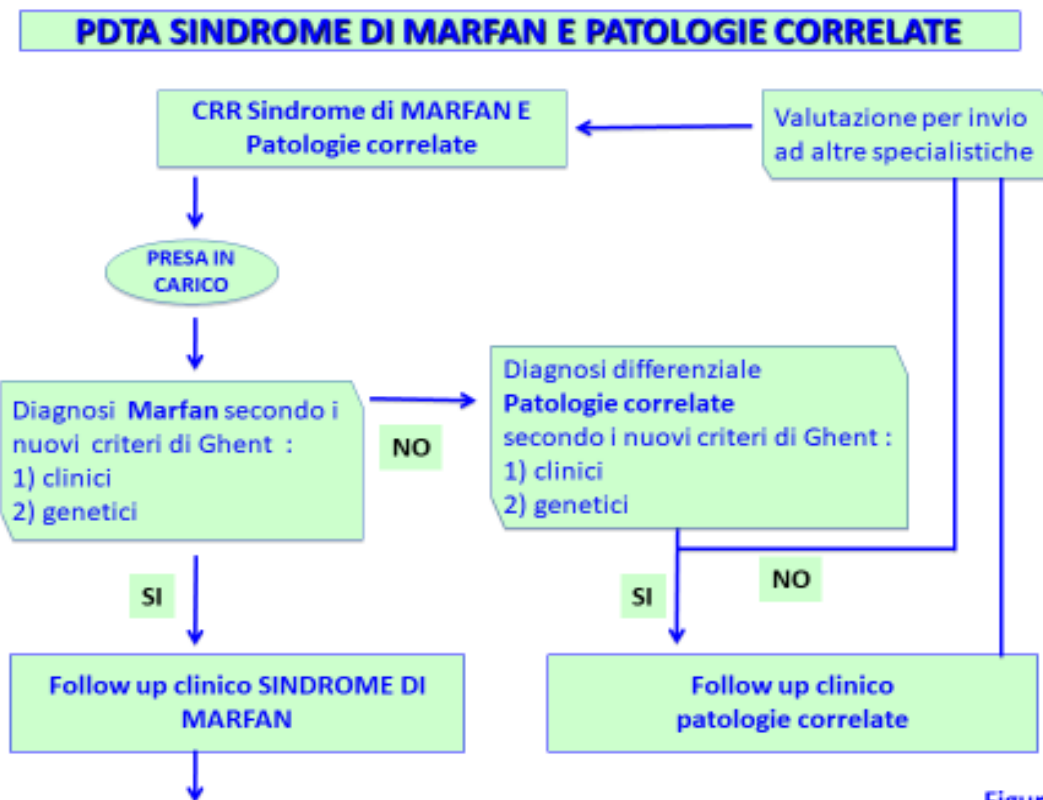


Figura 1

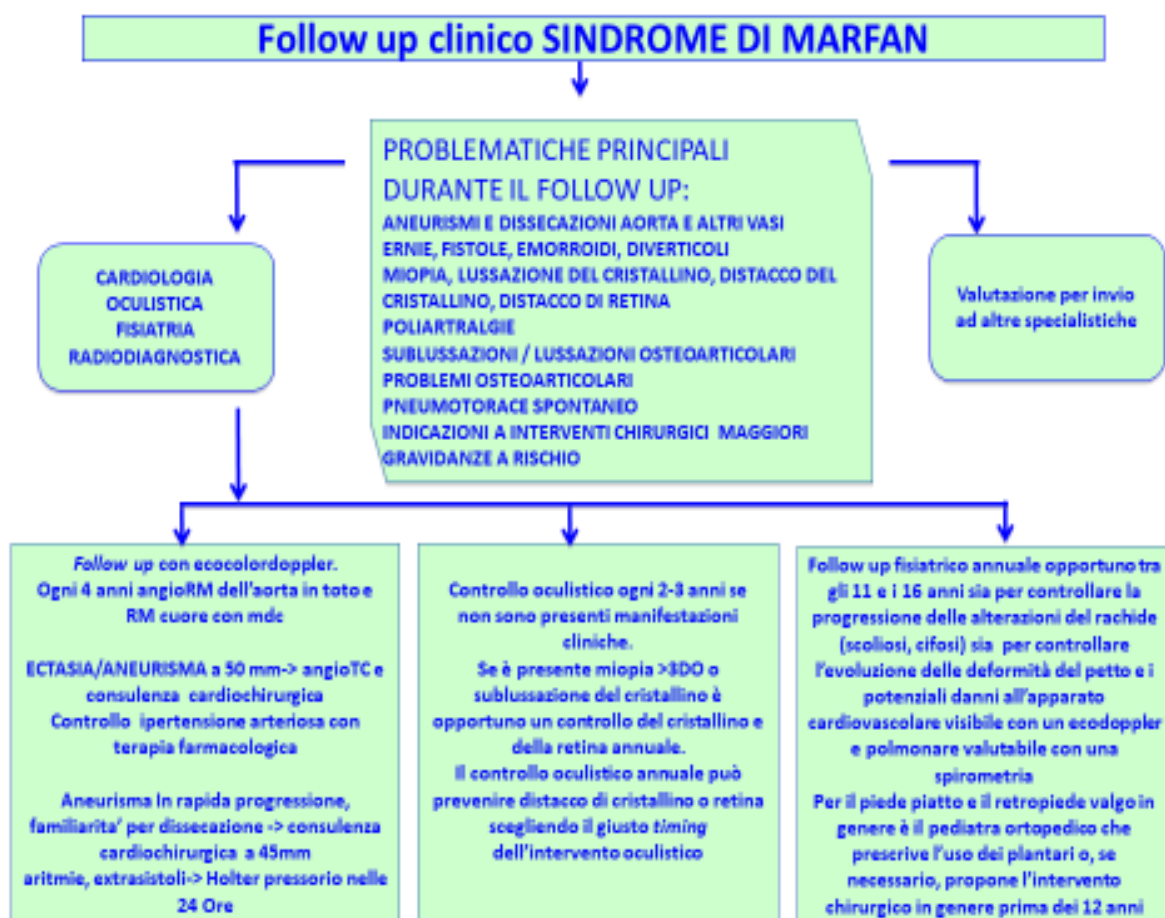


Figura 2



**DIAGNOSI DIFFERENZIALE PATOLOGIE CORRELATE SINDROME DI MARFAN:  
TGFβETAPATIE, FIBRILLINOPATIE, COLLAGENOPATIE**

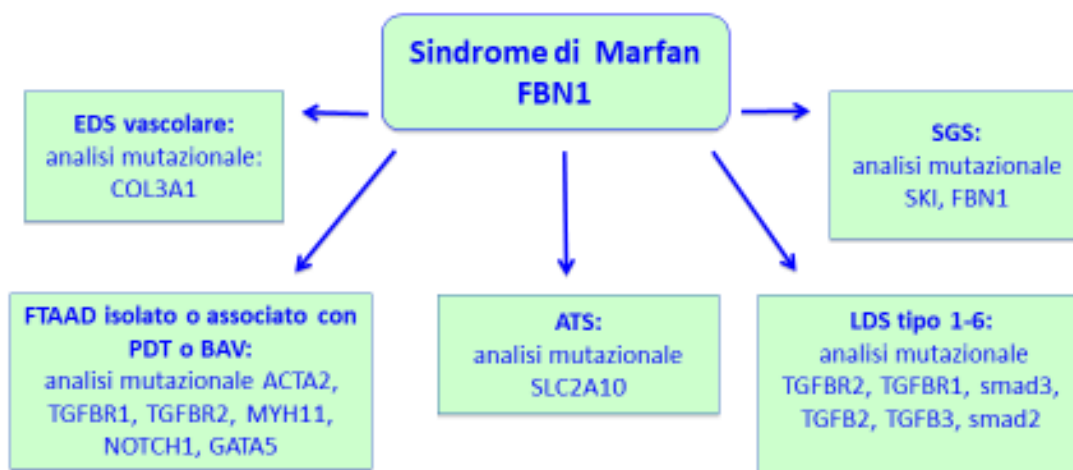


Figura 3



**DIAGNOSI DIFFERENZIALE PATOLOGIE CORRELATE SINDROME DI MARFAN:  
ARTROOFTALMOPATIE**

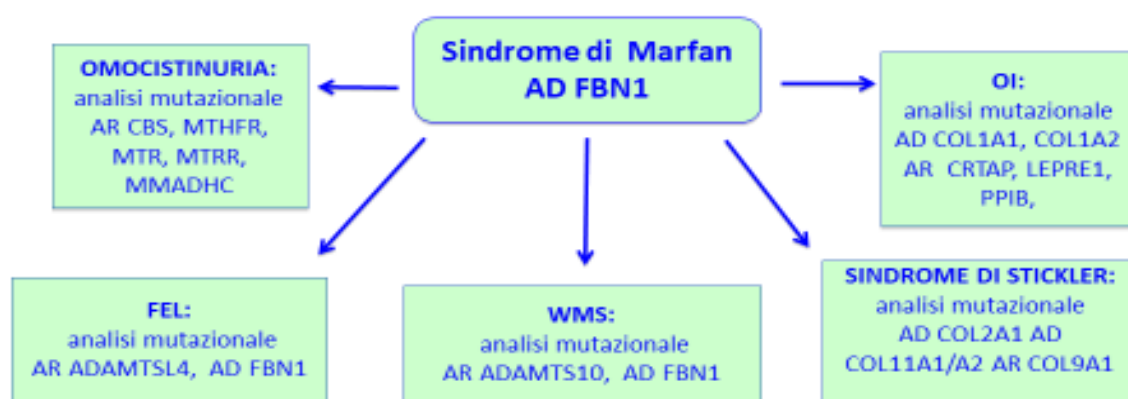


Figura 4





## Appendice 1

### CRITERI NOSOLOGICI DI GHENT

#### *SISTEMA/APPARATO – manifestazione clinica*

1. Cardiovascolare: aneurisma radice aorta toracica e/o dissezione aorta toracica
2. Oculare- lussazione o sublussazione del cristallino
3. Manifestazioni sistemiche con punteggio = > 7
4. Presenza di mutazione patogenetica nel gene FBN1
5. Familiarità (1 parente di primo grado affetto da sindrome di Marfan con i seguenti criteri per la diagnosi)

#### *CRITERI PER LA DIAGNOSI*

- A. **PRESENZA DI 2 MANIFESTAZIONI CLINICHE**
- B. **PRESENZA DI 1 MANIFESTAZIONE CLINICA + 1 MANIFESTAZIONE GENETICA**

## Appendice 2

#### *Manifestazioni sistemiche*

- Segno del polso + segno del pollice – 3 (del polso o del pollice - 1)
- Deformità del petto: carenato- 2; scavato e/o asimmetrico-1
- Retropiede valgo - 2; piede piatto - 1
- Pneumotorace spontaneo – 2
- Ectasia durale – 2
- Protrusione acetabolare – 2
- Ridotto rapporto tra segmento corporeo superiore e inferiore (US<LS) +aumentato rapporto tra apertura alare e altezza - 1
- Scoliosis cifosi toracolombare – 1
- Gomito valgo – 1
- Caratteristiche faciali (3/5) – 1 (dolicocefalia, enoftalmo, fessura palpebrale cadente, ipoplasia malare, retrognazia) - 1
- Strie cutanee (dorso, glutei, spalle, petto) - 1
- Miopia > 3DO - 1
- Prolasso della valvola mitrale (tutti i tipi) – 1
- Massimo totale 20 punti; positivo: =/> 7