

La sindrome di Marfan

Laurea magistrale in scienze dello sport e della prestazione fisica

Laurea magistrale in scienze delle attività motorie preventive ed adattate

Corso di genetica dell'apparato muscolo-scheletrico

Introduzione

- La sindrome di Marfan è una patologia genetica rara di tipo autosomico dominante caratterizzata da una grande penetranza che colpisce il tessuto connettivo
- Il nome della sindrome deriva dal nome del pediatra francese Antoine Bernard Jean Marfan che nel 1896 descrisse il caso di una bambina di 5 anni che aveva uno specifico fenotipo scheletrico associato a dolicoostenomelia e aracnodattilia in cui le dita, le ossa e i piedi erano lunghi e sottili, lo sviluppo muscolare era scarso. In seguito furono rilevati altri aspetti di questa patologia che coinvolgono vari distretti come l'occhio e l'aorta

Epidemiologia

- è una delle più comuni patologie ereditarie potenzialmente letali.
- é difficile determinarne la vera incidenza poiché molte delle sue manifestazioni diventano più evidenti con l'età e alcune sono comunemente viste nella popolazione generale
- la frequenza con cui si manifesta nella popolazione è di circa 3-5/10000 (in una città come Verona ci sono circa 75-125 persone affette)
- La sindrome di Marfan colpisce sia maschi che femmine in egual misura in tutto il mondo e il genitore malato ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli, il 20% dei malati non ha ereditato la patologia dai genitori ma è risultato affetto a causa di una nuova mutazione.

Introduzione

- La sindrome di Marfan è riferibile nella maggior parte dei casi alla mutazione del gene che esprime la fibrillina-1 (*FBN1*) situato sul cromosoma 15(15q21.1)
- sono state identificate mutazioni a carico di altri due geni, chiamati *TGFRB1* e *TGFRB2*, i pazienti portatori di mutazioni in questi geni sono affetti da una sindrome che può somigliare alla sindrome di Marfan, ma che si chiama sindrome di Marfan di tipo 2 o sindrome di Loeys-Dietz

Fibrillina-1

- È una glicoproteina costituita da 1973 amminoacidi ampiamente distribuita in tutti i tessuti tra i quali la pelle, i polmoni, i reni, la cartilagine, i tendini e il rivestimento dei vasi sanguigni
- è la proteina adesiva più importante che costituisce le microfibrille delle fibre elastiche, presenti con le fibre collagene nel tessuto connettivo
- i monomeri di fibrillina-1 si associano formando complessi macroaggregati chiamati microfibrille che formano parte delle fibre elastiche della matrice extracellulare

Fibrillina-1

- Durante lo sviluppo, le microfibrille svolgono un ruolo importante nell'aggregazione delle fibre elastiche della matrice extracellulare; esse compaiono prima dell'elastina durante lo sviluppo e formano uno scheletro su cui le molecole di elastina secrete vengono depositate. Successivamente, le microfibrille vengono spostate alla periferia della fibra in crescita e formano una guaina intorno all'elastina delle fibre elastiche.

Fibrillina-1

- Mutazioni del gene che codifica la fibrillina determinano debolezza tessutale poiché conducono alla produzione di fibre più corte e più deboli che non funzionano nel modo normale.
- la maggior parte delle mutazioni coinvolgono un solo amminoacido della proteina anche se in letteratura sono state descritte oltre 1000 mutazioni diverse del gene della fibrillina-1 (FBN1)

Fibrillina-1 e mutazioni

- La fibrillina-1 forma insieme ad altre proteine (quale 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 e 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

Manifestazioni della sindrome

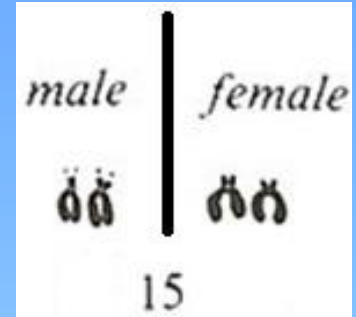
- Dal momento che tutti gli organi contengono tessuto connettivo, le manifestazioni della sindrome di Marfan interessano molte parti del corpo, in particolare il sistema scheletrico, gli occhi, il cuore, la valvola mitrale e i vasi sanguigni, i polmoni, gli epiteli, la pelle e le membrane fibrose che ricoprono il cervello e la colonna vertebrale.
- Tali alterazioni appaiono e evolvono con l'età a causa dell'alterata resistenza dei tessuti.
- Lo stesso difetto genetico può portare a diverse conseguenze in diverse persone

Eziologia

- Mutazione cromosoma 15(15q21.1)



» Gene *FBN1* codificante la Fibrillina 1



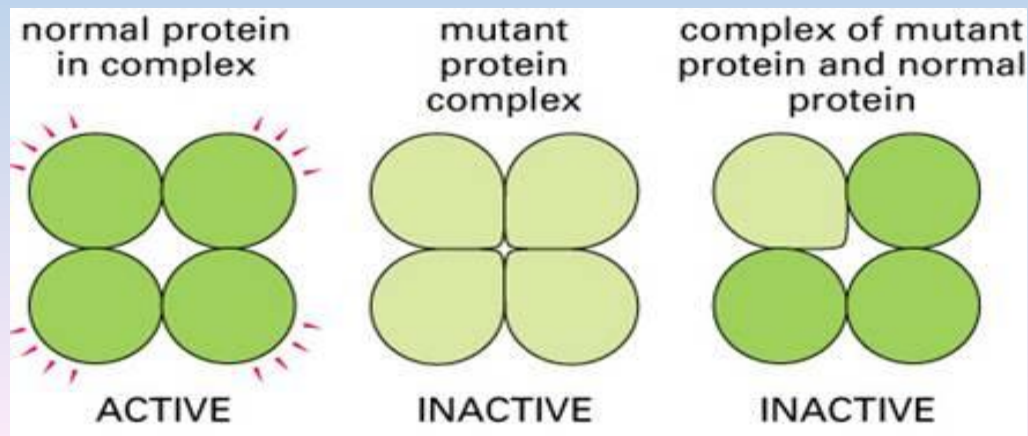
- 2 ipotesi —————> Haplo – insufficiency
- > Mutazione Dominante negativa

Haplo –insufficiency [insufficienza semplice, dal greco απλόος, όη, όον]

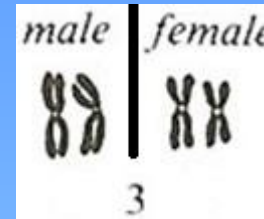
- La fibrillina denaturata non viene sintetizzata
- Il livello di fibrillina totale risulta perciò molto basso

Mutazione Dominante Negativa [mutazione antimorfica perché opposta al Wild Tipe]

- La fibrillina denaturata agisce antagonisticamente
- I polimeri di microfibrille non funzionano correttamente



MFS II

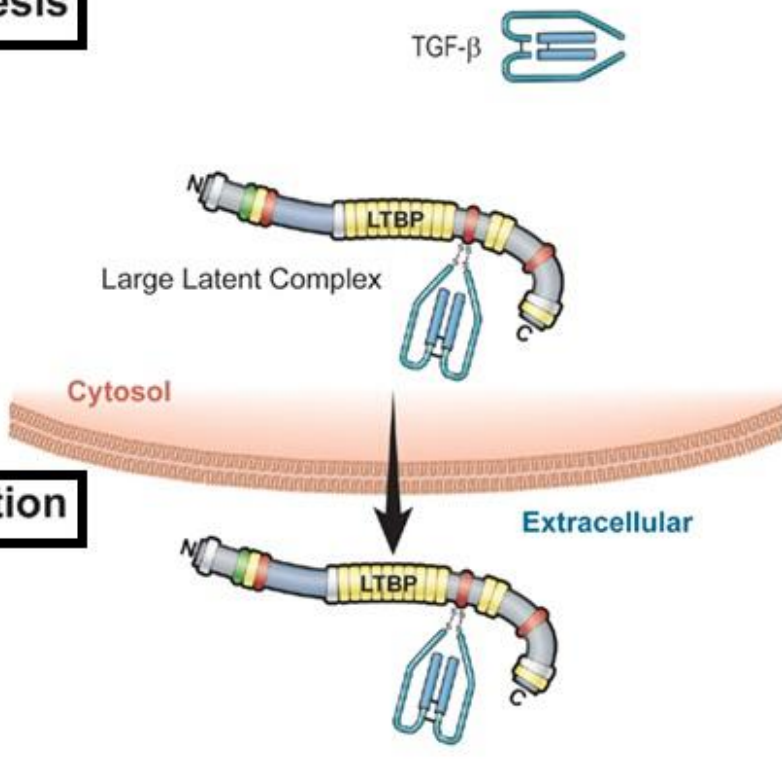


- Mutazione cromosoma 3 (3p24.2-25)

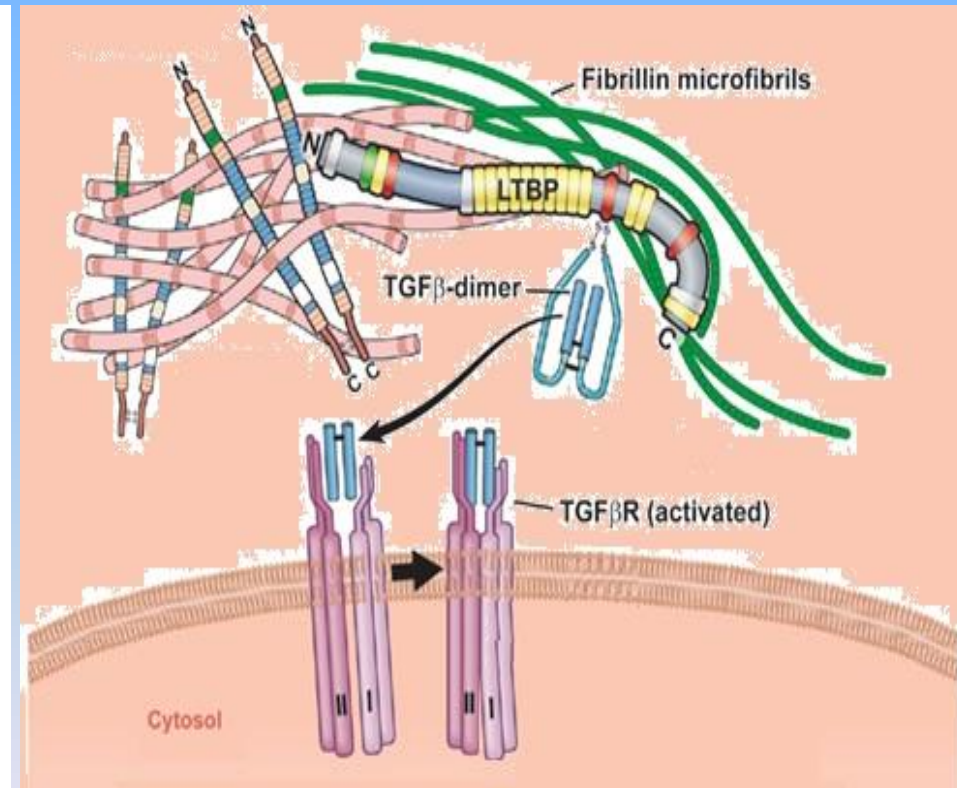


Gene *TGFBR2* codificante la fattore trasformante di crescita β (TGF - β)

Synthesis



Secretion



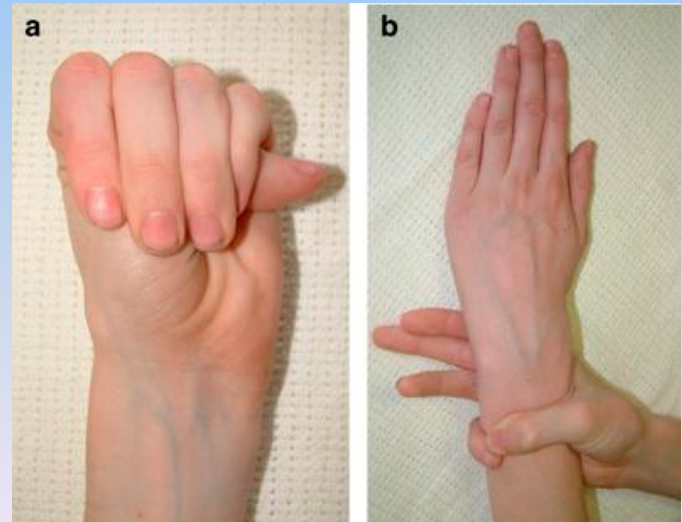
Fenotipicamente indistinguibile dalla MFS I

Diagnosi Genetica?

- Il 90-95 % degli affetti di sindrome di Marfan presenta mutazioni del gene *FBN1*, ma di questa percentuale il 90% sono mutazioni uniche.
- Il rapporto genotipo mutato e fenotipo corrispondente non è ancora univocamente stato delineato.
- MA è comunque una strada percorribile...

DIAGNOSI

- Individuazione della eventuale familiarità
- Criteri di Ghent (aggiornati 2010)
- Diagnosi clinica
- Diagnosi genetica



DIAGNOSI CLINICA

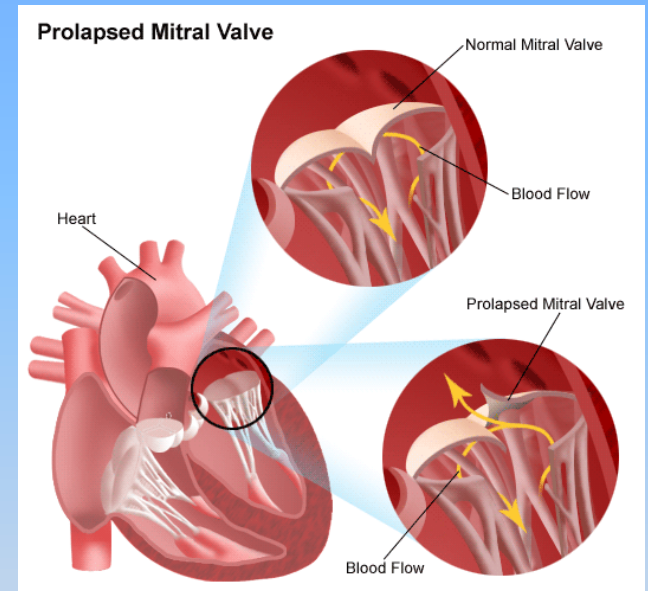
Apparato scheletrico

- Dolicostenomelia (arti superiori e inferiori più lunghi del tronco)
- Scoliosi
- Cifosi
- Aracnodattilia (lunghezza esagerata delle dita)
- Petto carenato o scavato
- Piede piatto, deformità del retro piede
- Ridotta estensione del gomito (< 170)
- Ipermobilità articolare
- Alterazioni facciali (palato ogivale, dolicocefalia, retrognazia mandibolare)

Apparato cardiovascolare

- Dilatazione/Rottura/Dissezione del bulbo aortico
- Prolasso valvola mitrale
- Aritmie sopraventricolari

Apparato visivo



- Ectopia lentis (lussazione o sub lussazione del cristallino)
- Miopia > 3 diottrie

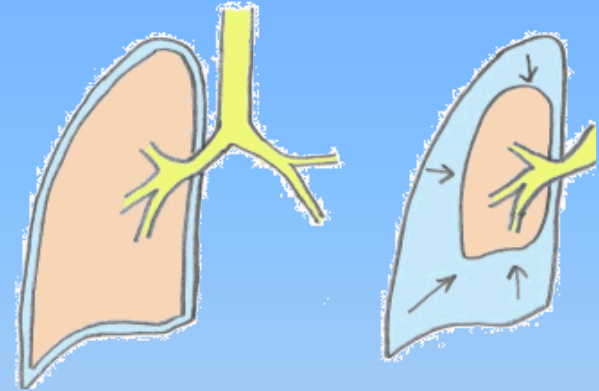
Altri apparati coinvolti

➤ Polmoni

- Pneumotorace spontaneo
- Dispnea

➤ Cute

- Strie atrofiche in zone atipiche

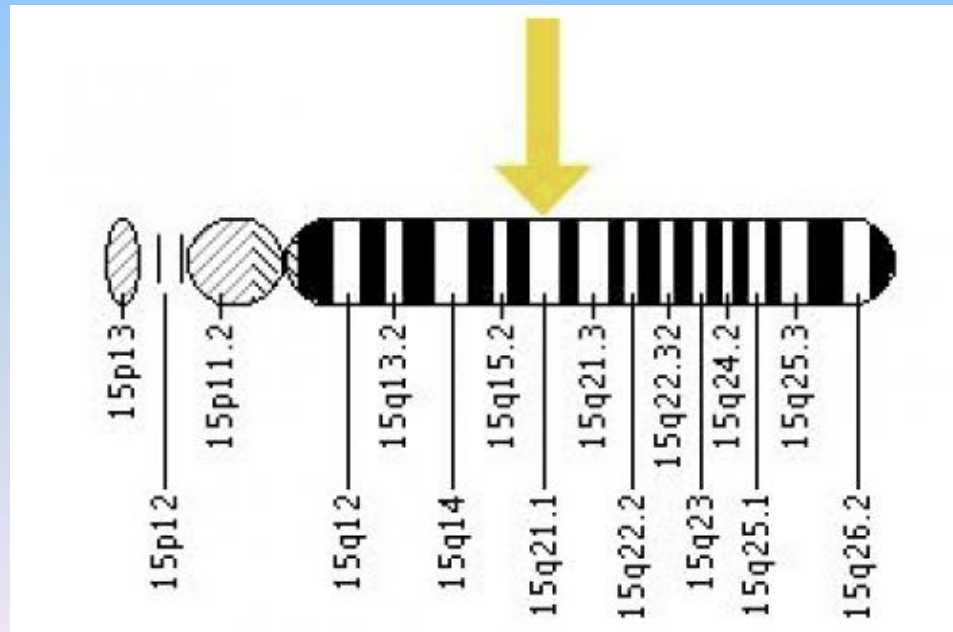


DIAGNOSI GENETICA

Ricerca di mutazioni sul gene FBN1 del cromosoma 15 (ad oggi oltre 1000)

Due ipotesi patogenetiche :

- Aploinsufficienza
- Dominanza negativa



TRATTAMENTO

Terapia farmacologica apparato cardiovascolare

- Betabloccanti
- Losartan (famiglia dei sartani)

Interventi chirurgici (sist. Cardiovascolare,es : sostituzione aorta)

Cure specifiche (scoliosi,glaucoma etc..)

