

Σύνδρομο Marfan σε παιδί 5 ετών

Μοριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης

A. Γιαννόπουλος¹, M. Κούρτη¹, N. Ζιάκας², Φ. Αθανασιάδου¹

¹ Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

² Α' Οφθαλμολογική Κλινική ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Giannopoulos A, Kourti M, Ziakas N, Athanasiadou F. Marfan syndrome in a 5 year old child. 2nd Paediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, 1st Department of Ophthalmology, Aristotle University of Thessaloniki, Greece. *Paediatr N Gr* 2010, 22: 242-246.

Περίληψη. Το σύνδρομο Marfan (ΣΜ) είναι μια συχνή κληρονομική διαταραχή του συνδετικού ιστού με ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά που οφείλεται σε έλλειψη της δομικής πρωτεΐνης φιβριλλίνης 1 (Fibrillin 1, FBN1). Περιγράφεται περίπτωση πεντάχρονου κοριτσιού με εκτοπία φακών, αραχνοδακτυλία, διάταση της αορτικής ρίζας με ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό παθήσεων του συνδετικού ιστού ή κλινικών σημείων και συμπτωμάτων του ΣΜ. Στην ασθενή ανευρέθηκε η μετάλλαξη c.5788+5g>a του υπεύθυνου γονιδίου FBN1, και συνεπώς επιβεβαιώθηκε η διάγνωση του ΣΜ. Η ασθενής είναι υπό καρδιολογική παρακολούθηση. Η έγκαιρη αναγνώριση και η σωστή παρακολούθηση και αντιμετώπιση βελτιώνει την πρόγνωση αυτών των ασθενών οι οποίοι είναι επιρρεπείς σε απειλητικές για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές. Συνεπώς, οι γενικοί παιδίατροι θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι για το ευρύ κλινικό φάσμα του συνδρόμου, ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη αναγνώρισή του και η αποφυγή των σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών του.

Λέξεις-κλειδιά: φιβριλλίνη-1, σύνδρομο Marfan, εκτοπία φακού, αραχνοδακτυλία

Abstract. Marfan syndrome (MFS) is a common inherited disorder of connective tissue with distinct physical characteristics, caused by deficiency of the matrix protein fibrillin-1 (FBN1). We report a case of a 5-year-old girl with lens dislocation (ectopia lentis), arachnodactily and aortic root dilatation, without family history of connective tissue diseases or signs of MFS. The patient harboured the heterozygous mutation c.5788+5g>a in the FBN1 which confirmed the diagnosis. Early identification and appropriate management improves the prognosis of patients with MFS who are prone to life-threatening cardiovascular complications.

Key words: Marfan syndrome, fibrillin-1, ectopia lentis, arachnodactily

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Marfan (ΣΜ) είναι μια πολυσυστηματική πάθηση που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από υπέρταση των μακρών οστών και άλλες σκελετικές ανωμαλίες, εκτοπία φακών, πνευμοθώρακα, ελαττωμένη

μυϊκή μάζα των σκελετικών μυών, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας και διάταση της ανιούσας αορτής και του αορτικού τόξου. Ο Antoine Bernard-Jean Marfan πρώτος περιέγραψε το σύνδρομο το 1896 σε μια πεντάχρονη ασθενή με μακρά και λεπτά δάκτυλα (αραχνοδακτυλία), επιμηκυσμένους μηρούς (δολιχοστενομελία), και κυφωσκολίωση¹. Η συμμετοχή της αορ-

τής αναγνωρίστηκε ως στοιχείο του συνδρόμου το 1943 και ο ρόλος της διάτασης της αορτής ως παράγοντα περιορισμού του προσδόκιμου επιβίωσης το 1972².

Ο ρόλος της φιμπριλίνης (fibrillin) στην παθογένεση του συνδρόμου περιγράφηκε από τους Hollister και συν. το 1990 και το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 15q21.1³. Οι Dietz και συν. το 1991 παρείχαν αποδείξεις ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιμπριλίνης-1 (FBN1) μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο Marfan⁴. Αξίζει να σημειώσουμε ότι το ΣΜ είναι μια πλειοτροπική διαταραχή με εκτεταμένη κληνική ποικιλομορφία και η διάγνωση δεν είναι πάντα απλή, βασίζεται όμως σε αποδεκτά κληνικά κριτήρια (κριτήρια Ghent)⁵. Τα κριτήρια αυτά διαχωρίζονται σε μείζονα και ελάσσονα και συνοψίζονται στον πίνακα 1. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 5 ετών με ΣΜ η οποία διαγνώσθηκε σε ηλικία 4 ετών από οφθαλμίατρο με αφορμή έλεγχο για ελαττωμένη οπτική οξύτητα προκειμένου να ευαισθητοποιηθεί ο κληνικός παιδίατρος για το κληνικό φάσμα του συνδρόμου.

Περιγραφή περίπτωσης

Κορίτσι ηλικίας 5 ετών επισκέφθηκε οφθαλμίατρο εξαιτίας ελάττωσης της οπτικής οξύτητας. Κατά τον οφθαλμολογικό έλεγχο προέκυψε εκτοπία φακών. Με βάση αυτό το εύρημα σε συνδυασμό με το υψηλό ανάστημα της και τα λεπτά δάκτυλά της ζητήθηκε καρδιολογική εκτίμηση για πιθανό σύνδρομο Marfan καθώς και έλεγχος για ομοκυστινουρία. Στη συνέχεια παραπέμφθηκε στη Β' Παν/κή παιδιατρική κληνική για περαιτέρω διερεύνηση και επιβεβαίωση της κληνικής διάγνωσης. Από τη λήψη του ιστορικού προέκυψαν τα εξής: Πρόκειται για το πρώτο παιδί φαινομενικά υγιών γονέων χωρίς συγγένεια μεταξύ τους. Γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό με βάρος γέννησης 3600 γρ. (75nΕΘ), μήκος 52 εκ. (75nΕΘ), και περίμετρο κεφαλής 34 εκ. (50nΕΘ). Κατά τον έλεγχο εξόδου από το μαιευτήριο σημειώνεται στο βιβλιάριο υγείας της ένα θετικό σημείο Ortolani και Barlow άμφω για το οποίο δεν έγινε περαιτέρω διερεύνηση. Το οικογενειακό ιστορικό της ήταν ελεύθερο. Κατά την εισαγωγή της για διερεύνηση είχε βάρος σώματος 22 κιλά (75nΕΘ) και ύψος 122 εκ. (>97nΕΘ). Εμφάνιζε θετικό το σημείο του αντίχειρα (Εικ. 1), δολιχοκεφαλία καθώς και θολωτή υπερώρα με πυκνά δόντια. Από τον καρδιολογικό της έλεγχο κληνικά είχε ήσυχο προκάρδιο με ευκρινείς καρδιακούς τόνους, δεν εμφάνιζε ακουστό οργανικό φύσημα και ψηλαφητές μηριαίες αρτηρίες αμφοτερόπλευρα. Από το ηλεκτροκαρδιογράφημά της



Εικ. 1. Θετικό σημείο αντίχειρα (αραχνοδακτυλία).

εμφάνιζε οριακό 1^{ου} βαθμού κοιλποκοιλιακό αποκλεισμό (PR=0,18 ms). Στο δισδιάστατο έγχρωμο Doppler ηχοκαρδιογράφημα παρουσίαζε διάταση της αορτικής ρίζας με διαστάσεις διπλάσιες για την ηλικία της (διάμετρος αορτική ρίζας=2,3-2,4 εκ.) καθώς και πεπαχυμένη προπίπτουσα μιτροειδή βαλβίδα χωρίς στένωση ή ανεπάρκεια. Τα υπόλοιπα καρδιολογικά ευρήματα ήταν φυσιολογικά με καλή συστατικότητα καρδιάς.

Με βάση τα κληνικά ευρήματα, δηλαδή δύο πρωτεύοντα κριτήρια από δύο οργανικά συστήματα (διάταση αορτικού τόξου και εκτοπία φακών) σε συνδυασμό με την συμμετοχή του σκελετικού συστήματος με αραχνοδακτυλία τέθηκε κληνικά η διάγνωση του συνδρόμου Marfan. Στη συνέχεια η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με την ανίχνευση της μετάλλαξης c.5788+5g>a** με το γενετικό έλεγχο της μοριακής ανάλυσης του γονιδίου της φιμπριλίνης-1 (FBN1) σε γενωμικό DNA με τη μέθοδο HRM (High Resolution Melting) και στη συνέχεια ταυτοποίηση των αποκλεισόμενων αλληλομορφιών. Στην ασθενή συστήθηκε καρδιολογική εκτίμηση ανά εξάμηνο. Στον τελευταίο επανέλεγχο έξι μήνες μετά, παρουσιάζει τα ίδια καρδιολογικά ευρήματα χωρίς επιδείνωση και παραμένει υπό καρδιολογική παρακολούθηση ανά εξάμηνο χωρίς φαρμακευτική αγωγή.

Συζήτηση

Το ΣΜ είναι αποτέλεσμα γενετικής μετάλλαξης στο χρωμόσωμα 15 που επηρεάζει το γονίδιο FBN1 που κωδικοποιεί τη φιμπριλίνη⁴. Η φιμπριλίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη απαραίτητη για τη διατήρηση του εξωκυττάρου στρώματος που είναι υπεύθυνο για την ελα-

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου Marfan

Σκελετικό σύστημα**Μείζονα κριτήρια:** (παρουσία τουλάχιστο 4 από τα παρακάτω)

- Πτηνοειδής θώρακας (Pectus carinatum)
- Σκαφοειδής θώρακας (Pectus excavatum) που να χρήζει χειρουργείου
- Ελαττωμένο (<0.85 στην καυκάσια φυλή) ηθλικό μήκους άνω προς κάτω κορμού ή μεγαλύτερο >1,05 ηθλικό εύρους άνω άκρων προς ύψος, σκολίωση $\geq 20^\circ$ ή σπονδυλολίθσηση
- Θετικά τα σημεία αντίχειρα και καρπού
- Ελαττωμένη έκταση αγκώνων (<170°)
- Πλάτυποδία (Pes planus)
- Αρθροκατάδυση (Protrusio acetabulae)

Ελάσσονα κριτήρια

- Pectus excavatum με μέτρια βαρύτητα
- Υπερκινητικότητα αρθρώσεων
- Θολωτή υπερωία με πυκνά δόντια
- Τυπικό προσωπείο: α) δολιχοκεφαλία β) υποπλασία παρειάς γ) ενόφθαλμος δ) ρετρογναθία

Για τη συμμετοχή του σκελετικού συστήματος χρειάζονται 2 μείζονα κριτήρια ή 1 μείζον και 2 ελάσσονα κριτήρια

Οφθαλμοί**Μείζονα κριτήρια**

- Εκτοπία φακών

Ελάσσονα κριτήρια

- Ανώμαλος επίπεδος κερατοειδής
- Υποπλαστική ίριδα ή υποπλαστικό μυ του ακτινωτού σώματος με αποτέλεσμα ελαττωμένη μύση
- Αυξημένο αξονικό μήκος βολβού με αποτέλεσμα μυωπία

Για τη συμμετοχή από τους οφθαλμούς χρειάζονται 1 μείζον ή τουλάχιστον 2 ελάσσονα κριτήρια

Καρδιαγγειακό σύστημα**Μείζονα κριτήρια**

- Διάταση της ανιούσας αορτής με ή χωρίς ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας περιλαμβανοντας τουλάχιστο τους κόλπους του Valsava
- Διαχωρισμός ανιούσας αορτής

Ελάσσονα κριτήρια

- Πρόπτωση μιτροειδούς με ή χωρίς ανεπάρκεια της μιτροειδούς, διάταση της πνευμονικής αρτηρίας με απουσία βαλβιδικής ή περιφερικής στένωσης ή άλλης εμφανούς αιτίας σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών
- Ασβεστοποίηση του μιτροειδικού δακτυλίου σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών
- Διάταση ή ρήξη της θωρακικής ή καπούσας θωρακικής αορτής σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 50 ετών

Για τη συμμετοχή από το καρδιαγγειακό σύστημα χρειάζονται 1 μείζον ή 1 έλασσον κριτήριο

Αναπνευστικό σύστημα**Μείζονα κριτήρια**

Κανένα

Ελάσσονα κριτήρια

- Αυτόματος πνευμοθώρακας
- Φυσαλίδες στην κορυφή του πνεύμονα (Α/α θώρακα)

Για τη συμμετοχή από το αναπνευστικό σύστημα χρειάζεται 1 έλασσον κριτήριο

Δέρμα-Βλεννογόνοι**Μείζονα κριτήρια**

- Οσφυοϊερή εκτασία της σκληράς μήνιγγας με CT ή MRI

Ελάσσονα κριτήρια

- Ραγάδες που η εμφάνισή τους δε σχετίζεται με αυξομειώσεις βάρους, κύηση
- Εμφανίζονται στους ώμους, πλάτη, και μηρούς
- Υποτροπιάζουσες κήλες

Για τη συμμετοχή του δέρματος χρειάζεται το μείζον ή 1 έλασσον κριτήριο

Οικογενειακό ιστορικό**Μείζονα κριτήρια**

- Η ύπαρξη γονέα, παιδιού ή αδελφού που πληρεί τα διαγνωστικά κριτήρια ανεξάρτητα
- Η ύπαρξη της μετάλλαξης FBN1 που προκαλεί το ΣΜ
- Η παρουσία απλότυπου γύρω από το FBN1, που κληρονομείται από καταγωγή και που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με τη διάγνωση ΣΜ στην οικογένεια

Ελάσσονα κριτήρια

Κανένα

Για τη συμμετοχή του οικογενειακού ιστορικού θα πρέπει να πληρείται 1 μείζον κριτήριο

στικότητα και αντοχή του συνδετικού ιστού του σώματος. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο FBN1 σχετίζονται με το 90% των περιπτώσεων του συνδρόμου⁷. Στο υπόλοιπο 10% με φαινότυπο Marfan δεν ανευρίσκεται η μετάλλαξη του FBN1 γονιδίου. Μερικοί ασθενείς με ΣΜ εμφανίζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο της φιμπριλίνης 2 (FBN2) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 5. Πρόσφατα, μεταλλάξεις στο γονίδιο του μεταγραφικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor, TGF-β) και στα γονίδια TGFBR1 και TGFBR2 έχουν συσχετιστεί με το ΣΜ⁷. Υπάρχουν παραπάνω από 800 αναγνωρισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο FBN1 σε ασθενείς με ΣΜ⁷. Οι περισσότερες μεταλλάξεις κληρονομούνται και μπορούν να συνδεθούν με ένα προσβεβλημένο μέλος της οικογένειας. Παρόλα αυτά, 25-30% είναι νέες γενετικές μεταλλάξεις.

Το σύνδρομο Marfan είναι το πιο γνωστό παράδειγμα αυτών των διαταραχών, που αποτελούν σήμερα πάνω από 200 ξεχωριστές κλινικές οντότητες. Τα τελευταία χρόνια φάνηκε ότι το ΣΜ αποτελεί μια ομάδα σχετιζόμενων διαταραχών που οφείλονται σε πλήθος γονιδίων με τυπικό παράδειγμα το γονίδιο FBN1. Λαμβάνοντας υπόψη το ευρύ κλινικό φάσμα της πάθησης έχει προταθεί ο όρος μικροφιμπριλλινοπάθειες (microfibrillaropathies) για την πλήρη περιγραφή του ευρέος αυτού φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων. Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με πλήρη διεισδυτικότητα, αλλά με σημαντική κλινική ποικιλομορφία με εύρος από ήπιες μυοσκελετικές ή οφθαλμικές εκδηλώσεις μέχρι την πολύ σοβαρή νεογνική μορφή. Οι πιο ήπιες περιπτώσεις περιλαμβάνουν μεμονωμένη εκτοπία φακών ή σκελετικές ανωμαλίες, χωρίς διάταση της αορτής, ενώ η πιο σοβαρή μορφή είναι η νεογνική, της οποίας ο φαινότυπος περιλαμβάνει συγκάμψεις των αρθρώσεων, χαλαρό δέρμα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οφειλόμενη σε ανεπάρκεια της μιτροειδούς ή τριγλώχινιας βαλβίδας που αποτελεί και την κύρια αιτία θανάτου, ενώ ο διαχωρισμός της αορτής είναι σπάνιος. Στη μορφή αυτή η επιβίωση δεν ξεπερνά τους 24 μήνες⁶. Η επίπτωση του ΣΜ υπολογίζεται σε μία περίπτωση ανά 5.000-10.000 άτομα.⁷ Δεν παρατηρείται φυλετική προτίμηση ή εθνική επικράτηση.

Το ΣΜ μπορεί να εμφανιστεί με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις με άλλες νοσολογικές οντότητες από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί όπως το σύνδρομο Ehlers-Danlos, ο γιγαντισμός, η ακρομεγαλία, ο υπερυποφυσισμός, ο υπερθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Klinefelter, η συγγενής αραχνοδακτυλία, το σύνδρομο Loeys Deitz, η ομοκυστινουρία, ο οικογε-

νής διαχωρισμός της θωρακικής αορτής, το σύνδρομο MASS (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin), το σύνδρομο πρόπτωσης μιτροειδούς, η οικογενής εκτοπία φακών καθώς και τα σύνδρομα Weill-Marchesani και Shprintzen-Goldberg⁷. Ένας άλλος όρος που χρησιμοποιείται διεθνώς είναι ο όρος «μαρφανοειδής» ("marfanoid") που αντιστοιχεί σε λεπτόσωμο σωματότυπο με ψηλόλιγνο ανάστημα και μακριά χέρια. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να είναι οικογενή ή παθολογικά όπως στην ομοκυστινουρία και στο σύνδρομο MEN τύπου ΙΙβ και μιμούνται χαρακτηριστικά του ΣΜ, αλλά δεν συνοδεύονται από εκτοπία φακών, πτηνοειδή θώρακα και διαχωριστικό ανεύρυσμα της αορτής⁷. Εφόσον η διάγνωση του ΣΜ γίνεται με κλινικά κριτήρια τα οποία είναι παρεμφερή και σε άλλες παθήσεις, η μοριακή επιβεβαίωση της διάγνωσης είναι σημαντική για τη βέλτιστη θεραπεία και πρόγνωση. Το 1995 μια ομάδα ειδικών συναντήθηκε στη Γάνδη του Βελγίου και πρότεινε μια κατάταξη με πρωτεύοντα και ελάσσονα κριτήρια με το συνδυασμό των οποίων τίθεται η διάγνωση του ΣΜ⁴.

Τα διαγνωστικά κριτήρια ns Γάνδης συνοψίζονται στον πίνακα 1. Εφόσον δεν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να πληρούνται μείζονα κριτήρια από δύο οργανικά συστήματα και συμμετοχή ενός τρίτου οργάνου. Αν το οικογενειακό ιστορικό είναι θετικό θα πρέπει να υπάρχει συμμετοχή δύο οργανικών συστημάτων εκ των οποίων το ένα με μείζον κριτήριο. Σε περίπτωση αναγνώρισης της υπεύθυνης γενετικής μετάλλαξης θα πρέπει να πληρούται ένα πρωτεύον κριτήριο με συμμετοχή και ενός δευτέρου οργανικού συστήματος.

Στην ασθενή που περιγράψαμε αναγνωρίστηκε η υπεύθυνη γενετική μετάλλαξη του γονιδίου FBN1 και υπήρχαν 2 μείζονα κριτήρια και ένα έλασσον, οπότε η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη και αδιαμφισβήτητη.

Αναφορικά με την πρόγνωση του συνδρόμου, προς το παρόν δεν υπάρχει θεραπεία. Χωρίς παρέμβαση το προσδόκιμο επιβίωσης είναι περίπου 37 χρόνια.⁸ Με παρέμβαση όμως και τακτικούς επανελέγχους μπορεί να φτάσει το προσδόκιμο επιβίωσης του γενικού πληθυσμού.⁸ Τυπικά το εύρος συμμετοχής και η βαρύτητα από το καρδιαγγειακό καθορίζει την πρόγνωση αυτών των ασθενών. Οι Judge και Dietz προτείνουν πέντε κατηγορίες θεραπευτικής προσέγγισης σε αυτούς τους ασθενείς: (α) περιορισμό δραστηριότητας, (β) φαρμακευτική θεραπεία (γ) χειρουργική θεραπεία (δ) προφύλαξη από ενδοκαρδίτιδα και (ε) αναδυόμενες νέες θεραπείες.⁸ Πιο συγκεκριμένα, προτείνεται περιορισμός εντατικής και ισομετρικής άσκησης,

καθώς και αθλήματα επαφής αντίθετα όμως συστήνονται ήπια φυσική δραστηριότητα, όπως περπάτημα για τη διατήρηση ενός υγιούς τρόπου ζωής. Η φαρμακολογική παρέμβαση στοχεύει στο να ελαττώσει τον κίνδυνο καταπόνησης της ευαίσθητης αορτής και συνεπώς να προλάβει την αύξηση των διαστάσεων των ανευρυσμάτων. Οι β-αποκλειστές έχουν ιστορικά χρησιμοποιηθεί διότι έχουν αρνητική ινότροπη και χρονότροπη δράση. Η χειρουργική διόρθωση της αορτής και του αορτικού τόξου φαίνεται ότι είναι ο μόνος σημαντικός παράγοντας που αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης στους ασθενείς με ΣΜ. Η πρώιμη παρέμβαση μπορεί να είναι επωφελής όταν συμβαίνει ταχεία αύξηση της διεύρυνσης του ανευρύσματος (>0,5-1 εκ./έτος) ή αν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό διαχωριστικού ανευρύσματος. Το ποσοστό επιβίωσης επί 10ετία των ασθενών που υποβάλλονται σε επιδιόρθωση της αορτής είναι μεγάλο και ανέρχεται στο 93%⁸.

Ο γενετικός έλεγχος στους ασθενείς με ΣΜ είναι σημαντικός για την αναγνώριση των μεταλλάξεων. Αν και υπάρχει πτωχή συσχέτιση μεταξύ φαινοτύπου και γονοτύπου, η αναγνώριση μιας μετάλλαξης του γονιδίου FBN1 που κληρονομείται είναι σημαντική για τη σωστή γενετική καθοδήγηση και τον προληπτικό έλεγχο σε όλα τα μέλη μιας οικογένειας για τις επιπλοκές του ΣΜ. Οι μελλοντικοί γονείς θα πρέπει να είναι ενήμεροι ότι ο κίνδυνος για προσβεβλημένο παιδί είναι 50% και η προγενετική διάγνωση είναι σημαντική. Επιπλέον, θα πρέπει να ενημερωθούν για τη δυνατότητα προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης.

Συμπερασματικά, το ΣΜ είναι μια γενετική διαταραχή που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με μικρή όμως συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου. Η διάγνωση τίθεται κλινικά με τη χρήση των κριτηρίων της Γάνδης και επιβεβαιώνεται με μοριακή ανάλυση (ανεύριση μεταλλάξεων στο γονίδιο FBN1). Οι ασθενείς με ΣΜ είναι σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα. Κατά συνέπεια η έγκαιρη διάγνωση η θεραπεία και τακτικοί επανέλεγχοι είναι απαραίτητοι. Οι ασθενείς με ΣΜ μπορεί να έχουν μια πλήρη καθημερινή δραστηριότητα με μικρές τροποποιήσεις του τρόπου ζωής. Η γενετική καθοδήγηση θα πρέπει να συστήνεται όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και για τα άλλα μέλη της οικογένειας. Ο γενικός παιδίατρος θα πρέπει να έχει αυξημένη κλινική υποψία για την έγκαι-

ρη αναγνώριση του συνδρόμου αυτού καθώς η έγκαιρη διάγνωση του συμβάλλει σημαντικά στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. *Marfan MA-B*. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des avec un certain degré d'amincissement. Bull Mem Soc Med Hop Paris 1896, 13: 220-6.
2. *Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA*. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. N Engl J Med 1972, 286: 804-8.
3. *Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila J, Peltonen L*. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. N Engl J Med 1990, 323: 935-9.
4. *Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al*. Defects in the fibrillin gene cause the Marfan syndrome, linkage evidence and identification of a missense mutation. Nature 1991, 352: 337-9.
5. *DePaepe A, Deitz HC, Devereux RB, Hennekem R, Pyeritz RE*. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996, 62: 417-26.
6. *Tiecke F, Katzke S, Booms P, Robinson PN, Neumann L, Godfrey M, et al*. Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24-40. Eur J Hum Genet 2001, 9: 13-21.
7. *Dietz HC, Loeys B, Carta L, Ramirez F*. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. Am J Med Genet 2005, 139: 4-9.
8. *Judge DP, Dietz HC*. Therapy of Marfan syndrome. Annu Rev Med. 2008, 59: 43-59.

Αλληλογραφία:

Μ. Κούρτι
Σακελλαρίδη 25
542 48 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310329729
Fax: 2310329729
E-mail: makourti@med.auth.gr

Correspondence author:

Μ. Kourti
Sakellariði 25
542 48 Thessaloniki, Greece
Tel: 2310329729
Fax: 2310329729
E-mail: makourti@med.auth.gr
