

**MARFAN, SINDROME DI**  
**Codice di esenzione RN1320**

## **Definizione**

### **PATOLOGIA**

La sindrome di Marfan -MFS- (MIM#154700) è una malattia rara (prevalenza 3:10.000) causata da mutazioni del gene FBN1 che codifica per la proteina fibrillina 1.

Il problema clinico più importante è costituito dall'aneurisma aortico, con rischio di dissecazione quando il diametro del bulbo aortico raggiunga o superi il valore di 5 cm. Oltre al sistema cardiovascolare, la sindrome presenta manifestazioni patologiche a carico dei sistemi scheletrico, oculare, nervoso, tegumentario e respiratorio (vedi criteri nosologici riportati in Appendice I).

### **Popolazione a cui rivolgersi (criteri d' ingresso)**

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99*

1. NEONATO/BAMBINO ( = 16 anni):uno o più dei criteri diagnostici (anche in assenza di familiarità)a. Fenotipo neonatale de novob. Neonato o bambino figlio di coppia con genitore MFS non genotipizzatoc. Neonato o bambino figlio di coppia con genitore MFS genotipizzato e con diagnosi prenatale positivad. Neonato o bambino figlio di coppia con genitore MFS a genotipo noto, ma senza diagnosi prenatale2. ADULTOI pazienti da considerare per lo screening devono presentare tratti fenotipici suggestivi per sindrome di Marfan, sia completi che incompleti anche in rapporto all'età in quanto l'espressione fenotipica può essere età-dipendente. Sono pazienti che presentano uno o più tratti che rientrano nei criteri di Ghent (vedere Appendice I).I caratteri che più frequentemente portano per la prima volta un paziente con familiarità negativa all'attenzione del medico per sospetta sindrome di Marfan sono i seguenti:- Apparato scheletrico: la lunghezza prevalente degli arti rispetto al tronco, l'aracnodattilia, la lassità legamentosa, la scoliosi (più o meno severa)- Apparato oculare: presenza di ectopia lentis o miopia severa- Apparato cardiovascolare: dilatazione della radice aortica o prolasso valvolare mitralico, emersi durante esame ecocardiografico effettuato per altro motivo- Apparato respiratorio: pneumotorace spontaneoPiù raramente il paziente viene indirizzato al sospetto di sindrome di Marfan per un riscontro occasionale di ectasia durale o per la presenza di strie atrofiche cutanee.In pazienti con familiarità positiva, l'attenzione clinica può essere nel contesto dello studio/screening della famiglia.

## **Criteria diagnostici**

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

### **ELEMENTI CLINICI**

I criteri clinici di diagnosi di sindrome di Marfan sono i criteri di Ghent [Am J Med Genet 1996;62:417-26] (vedere Appendice I). Secondo la nosologia di Ghent, la diagnosi clinica di sindrome di Marfan è definita dalla presenza di:- 2 criteri maggiori in due apparati differenti in aggiunta al coinvolgimento di un terzo apparato, nei casi sporadici- nei casi con familiarità per sindrome di Marfan, è sufficiente la presenza di 1 criterio maggiore per la diagnosi- la dimostrazione della presenza di mutazione sul gene FBN1 costituisce di per sé un criterio maggiore. A livello cardiovascolare, l'unico criterio maggiore è rappresentato dall'aneurisma della radice aortica (eventualmente complicato da dissecazione di tipo A). Il coinvolgimento invece può essere diagnosticato quando per esempio sia presente un prolasso valvolare mitralico. A livello scheletrico, il criterio maggiore è definito dalla presenza di almeno quattro dei segni elencati come maggiori; si definisce invece coinvolgimento scheletrico la presenza di due segni maggiori oppure un segno maggiore e due segni minori. A livello oculare l'ectopia lentis costituisce l'unico criterio maggiore; il coinvolgimento oculare è definito dalla presenza di due segni minori. A livello nervoso, l'unico criterio maggiore è definito dalla presenza di ectasia durale, diagnosticabile con Risonanza Magnetica Nucleare - RMN lombo-sacrale (misurabile anche con Tomografia Assiale Computerizzata - TAC eseguita per valutazione vascolare se la regione lombo-sacrale è inclusa nell'esame). A livello polmonare, non esistono criteri maggiori; per esempio lo pneumotorace (PNX) è tratto fenotipico che viene riconosciuto come coinvolgimento. A livello integumentale, non esistono segni maggiori; le ernie o le smagliature, in sedi non correlabili a quelle dello sviluppo, possono costituire evidenza di coinvolgimento.

### **DATI LABORATORISTICI**

Non applicabile.

### **ELEMENTI STRUMENTALI**

1. Ecocardiografia: misurazione della radice aortica (Am J Cardiol. 1989; 64:507-12), valutazione dell'eventuale presenza di rigurgito aortico; valutazione di eventuale prolasso mitralico e insufficienza mitralica. 2. Esami radiologici (RMN, AngioTAC) a. Nel bambino:- la RNM lombosacrale nel bambino richiede la sedazione e quindi si tende a non eseguirla di routine se non clinicamente indicata o essenziale per il completamento del workup diagnostico. b. Nell'adulto:- RMN lombo-sacrale o TAC: valutazione di eventuale ectasia durale e cisti radicolari.- Se necessario: valutazione mediante AngioTAC delle dimensioni della radice aortica e dei tratti di aorta non altrimenti esplorabili. 3. Rx rachide e bacino per la definizione della scoliosi e protrusio acetabuli (specie se non altrimenti raggiunti i criteri scheletrici maggiori) 4. Valutazione oculistica con lampada a fessura per la diagnosi di ectopia lentis.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La mutazione documentata del gene FBN1 costituisce di per sé un criterio maggiore per la diagnosi.

### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"*

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

Riferirsi ai criteri minori di Ghent (coinvolgimento di organi e apparati; tra questi il PNX, isolato o ricorrente, merita una considerazione maggiore).

Programmare eventuali altri test genetici per diagnosi differenziale con patologie ereditarie del collagene a fenotipo Marfan-simile su valutazioni cliniche dei singoli pazienti/famiglie.

### **Criteria Terapeutici**

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".*

*Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:*

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

## TERAPIE MEDICHE

### Premessa

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 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 (ACE-inibitori, sartani) 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.

Recenti acquisizioni scientifiche hanno evidenziato in modelli sperimentali animali l'efficacia di farmaci inibitori del recettore II dell'angiotensina 1 (sartani o ARB = Angiotensin Receptor Blockers). La potenziale efficacia di questi farmaci, emersa da studi sperimentali su modello murino [Habashi JP et al. Science 2006;312:117-21], è spiegata dall'interferenza del sistema renina-angiotensina-aldosterone con il sistema del TGF-beta. L'inibizione del recettore II dell'Angiotensina 1 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.

La somministrazione attuale di sartani in pazienti affetti da sindrome di Marfan, in assenza di indicazioni specifiche quali per esempio la contemporanea presenza di ipertensione arteriosa, è possibile nell'ambito di trials clinici controllati e registrati (AIFA, WHO, altri organismi riconosciuti).

Si precisa che l'eventuale fornitura/somministrazione di trattamenti fuori indicazione, deve essere effettuata secondo le modalità dell'impiego off-label di un farmaco per pazienti affetti da malattia rara condivise a livello regionale (vedi link all'inizio del paragrafo).

## Obiettivi della terapia farmacologica

### Adulto

- nell'adulto che giunge alla diagnosi di sindrome di Marfan in presenza di aneurisma della radice aortica, la terapia farmacologica è volta al controllo dei valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca allo scopo di rallentare la progressione ulteriore delle dimensioni dell'aneurisma
- nell'adulto che ha già interventi chirurgici in anamnesi (correzione di aneurisma aortico dissecante, correzione di valvulopatia aortica e/o mitralica, chirurgia vascolare maggiore) la terapia è mirata a proteggere le grandi arterie native residue (prevenzione dell'insorgenza di nuovi aneurismi, controllo delle dimensioni degli aneurismi eventualmente esistenti) ed a contrastare il rimodellamento cardiaco negativo che si può essere instaurato nei mesi ed anni precedenti all'intervento.

### Bambino

- nel bambino con diagnosi di sindrome di Marfan accertata in assenza di ectasia della radice aortica (z score = 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 terapia farmacologica con lo scopo di arrestare o rallentare la crescita 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, sia con lo scopo di attuare un'azione che contrasti il rimodellamento cardiaco, sulla base delle vigenti indicazioni terapeutiche nelle valvulopatie o in altri casi particolari.

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
ACE-INIBITORI	- Enalapril, Ramipril, Perindopril ecc.: per ciascuno di questi non esiste indicazione posologica specifica per il paziente con sindrome di Marfan; si applicano i dosaggi comunemente usati per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco.	Presenza di aneurisma del bulbo aortico definito da z score $\geq 2,5$ (calcolato in base ad età e superficie corporea del paziente). Presenza di ipertensione arteriosa contemporaneamente a ectasia del bulbo aortico (z score tra 2 e 2,5).	Come sopra
SARTANI	- Losartan Adulto: dose massima teorica 100 mg/die; Bambino: dose massima teorica 1,6 mg/kg/die, comunque non superiore alla dose massima teorica dell'adulto.	Presenza di aneurisma del bulbo aortico definito da z score $\geq 2,5$ (calcolato in base ad età e superficie corporea del paziente). Presenza di ipertensione arteriosa contemporaneamente a ectasia del bulbo aortico (z score tra 2 e 2,5).	Come sopra

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
BETA BLOCCANTI	<p>- Atenololo (classicamente utilizzato)            Adulto: si prescrive la dose massima tollerata, non superiore comunque a 100 mg/die;            Bambino: dose massima teorica pari a 1,4 mg/kg/die, comunque non superiore alla dose massima teorica dell'adulto;            Donna in gravidanza: minima dose efficace al controllo di frequenza cardiaca e valori pressori, con verifica periodica di adeguato accrescimento fetale.</p> <p>- Carvedilolo: come per Atenololo, non esiste per la sindrome di Marfan indicazione a dosaggio specifico.</p> <p>Si usano i criteri di dosaggio utilizzati in genere negli altri ambiti di applicazione del farmaco, come per esempio lo scompenso cardiaco.</p> <p>- Metoprololo, Propranololo: dosaggio come per i precedenti.</p> <p>- Nebivololo (non ci sono ancora dati pubblicati nel bambino):            Adulto: dose massima teorica 10 mg/die;            Bambino: dose massima teorica 0,16 mg/kg/die, comunque non superiore alla dose massima teorica dell'adulto.</p>	<p>Presenza di aneurisma del bulbo aortico definito da z score <math>&gt; = 2,5</math> (calcolato in base ad età e superficie corporea del paziente).</p> <p>Presenza di aritmie cardiache ipercinetiche.</p> <p>Presenza di ipertensione arteriosa contemporaneamente a ectasia del bulbo aortico (z score tra 2 e 2,5).</p>	<p>La terapia farmacologica preventiva dello sviluppo e ulteriore crescita di aneurisma del bulbo aortico non deve essere sospesa, soprattutto se in presenza di diagnosi molecolare di sindrome di Marfan, per la presenza costante durante la vita del soggetto di rischio di sviluppare aneurisma aortico e conseguente dissecazione.</p>

## TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

*In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.*

## INTERVENTI CHIRURGICI

<b>Tipo di Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Interventi odontostomatologici	Su indicazione clinica
Interventi otorinolaringoiatrici	Su indicazione clinica

<b>Tipo di Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Interventi neurochirurgici	<ul style="list-style-type: none"> <li>- correzione di ectasia durale/cisti radicolari:</li> <li>- in caso di dolore non altrimenti trattabile</li> <li>- in caso di deficit neurologici (incontinenza)</li> <li>- eventuali aneurismi intracranici secondo le comuni indicazioni: calibro &gt;5 mm, emorragia, compressione</li> </ul>
Interventi oculistici - conservativi - non conservativi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- correzione dell'ectopia lentis</li> <li>- correzione della miopia severa mediante laser corneale</li> </ul>
Interventi ortopedici: gli interventi sono indicati per patologia e non richiedono trattamenti specifici per la sindrome di Marfan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- piede piatto</li> <li>- sterno incavato di grado severo</li> <li>- articolazioni anche, ginocchia</li> <li>- scoliosi di grado severo</li> </ul>
Reintervento di correzione di aneurisma aortico	<p>In pazienti precedentemente operati in presenza di evidenza di ulteriore progressione dell'aneurisma dei tessuti nativi lasciati in sede in base a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- entità della dilatazione aneurismatica</li> <li>- velocità di progressione della dilatazione (stabilità nel tempo o progressione &gt;2 mm/anno)</li> <li>- potenziali rischi presenti nel caso specifico</li> <li>- reintervento in paziente precedentemente operato, con successivo sviluppo di pseudoaneurisma arterioso, generalmente nella sede delle anastomosi del primo intervento: le indicazioni si valutano nel caso specifico considerati i possibili rischi presenti, la stabilità della lesione nel tempo</li> </ul>
Correzione chirurgica di aneurisma aortico o di altro distretto arterioso di pertinenza della chirurgia vascolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dilatazione aneurismatica del segmento aortico o arterioso in questione (indicazione elettiva)</li> </ul> <p>oppure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dissecazione aortica di tipo B (indicazione da valutare da caso a caso, essendo possibile a volte la scelta di lasciar cronicizzare la dissecazione di questo tipo)</li> </ul> <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dissecazione arteriosa in altri distretti (indicazione in urgenza da valutare nel caso specifico)</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- valvola mitralica distrofica con prolasso e rigurgito di grado severo</li> <li>- eventuale rottura di corda/e tendinea/e</li> <li>- rigurgito mitralico di entità meno che severa (moderato-severa o moderata) nei seguenti casi:</li> <li>- insorgenza di fibrillazione atriale</li> <li>- insorgenza di episodio di scompenso acuto</li> <li>- concomitante disfunzione valvolare aortica in presenza di dilatazione ventricolare sinistra</li> <li>- presenza di aneurisma della radice aortica richiedente correzione chirurgica</li> </ul>

### **Tipo di Intervento**

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

### **Indicazioni**

Indicazione in elezione:

- 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)

- cuspidi aortiche rimaneggiate o retratte o con lesioni organiche significative non suscettibili di riparazione

Indicazione in urgenza:

- dissecazione aortica tipo A con indicazioni specifiche

Riparazione di radice aortica aneurismatica (sostituzione protesica dell'aorta tubulare ascendente) con preservazione della valvola aortica nativa (valve sparing surgery)

Indicazione in elezione:

- 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) 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)

- assenza o presenza di rigurgito aortico significativo in assenza di lesioni delle cuspidi aortiche non suscettibili di riparazione

Indicazione in urgenza:

- dissecazione aortica tipo A con indicazioni specifiche

## **PIANO RIABILITATIVO**

*Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).*

### **Tipo di Intervento**

Fisioterapico

### **Indicazioni**

- Si può rendere necessario o utile su basi cliniche individuali

- E' sicuramente da prevedere nella riabilitazione post-chirurgica

- Non sono previste azioni malattia-specifiche

<b>Tipo di Intervento</b>	<b>Indicazioni</b>
Logopedico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazienti che presentino specifiche necessità in età pediatrica o adulta</li> <li>- Pazienti sottoposti ad intervento chirurgico che abbiano sofferto di complicanze chirurgiche alle corde vocali</li> <li>- Non sono previste azioni malattia-specifiche</li> </ul>
Supporto psicologico	<p>Particolarmente importante per:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- genitori di figli affetti, quando il genitore portatore della malattia venga informato del fatto che la malattia è stata trasmessa al discendente</li> <li>- donne gravide, quando vogliano o debbano decidere in merito alla diagnosi prenatale</li> <li>- pazienti che siano prossimi all'intervento chirurgico elettivo di sostituzione della radice aortica</li> <li>- pazienti che abbiano sofferto di dissecazione aortica senza essere a conoscenza del loro stato di malattia</li> <li>- bambini/adolescenti cui non venga riconosciuta l'idoneità allo sport agonistico, specie se già intrapreso prima di venire a conoscenza della diagnosi</li> <li>- pazienti e famiglie in cui la diagnosi di certezza comporti l'insorgere di situazioni conflittuali nell'ambito della coppia e/o con il resto della famiglia</li> <li>- ogni paziente che per sua fragilità psicologica richieda l'intervento</li> </ul>

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 cardiocirurgico 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 ad 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 per i pazienti affetti da Sindrome di Marfan.

### **Aspetti assistenziali**

L'invalidità civile è prevista non già per la sindrome in sé, ma per le complicanze legate ai diversi coinvolgimenti di organi/tessuti.

In rapporto alle complicanze legate alla Sindrome di Marfan, prevedere i provvedimenti della Legge 104/1992.

#### *Certificazione per la pratica sportiva*

Ci si riferisce alle linee guida societarie cardiologiche dell'European Society of Cardiology (Pelliccia A et al. Eur Heart J. 2005;26:1422-45).

- Attività sportiva di tipo amatoriale: il certificato di sana e robusta costituzione che in genere viene richiesto,

viene redatto dal medico di Medicina Generale per il paziente che ne faccia richiesta, esibendo documentazione medica completa

- Attività sportiva di tipo agonistico: l'idoneità alla pratica sportiva viene espressa dal medico Specialista in Medicina dello Sport per il paziente che esibisca la documentazione completa del work-up diagnostico.

#### *Idoneità all'attività lavorativa e alla pratica di specifiche mansioni*

Il medico specialista in Medicina del Lavoro effettua una valutazione delle capacità lavorative di questi pazienti in relazione all'attività professionale svolta o che dovranno svolgere. Si rende pertanto necessaria una conoscenza approfondita della patologia di base, una precisa valutazione dello stadio della malattia ed un approfondimento dei rischi lavorativi connessi alla mansione, onde potere individuare soluzioni che possano permettere al paziente di continuare a svolgere un'attività lavorativa proficua, ma compatibile con le proprie condizioni di salute anche alla luce del DL 81/2008 e della Legge 68/1999.

Il medico specialista in Medicina del Lavoro fornisce indicazioni sull'inserimento lavorativo o sulla ricollocazione lavorativa, con eventuali limitazioni o prescrizioni ad uso del paziente e/o del Medico del Lavoro Aziendale.

#### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta:*

- Sito web Regione Lombardia - sezione dedicata alle [Disabilità](#)
- Guida " [Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari](#) " - Sportello Legale OMAR, Novembre 2020
- Sito web Agenzia delle Entrate - [Agevolazioni per le persone con disabilità](#)

## **Monitoraggio**

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

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
AngioRMN altri distretti	Qualora sia necessario valutare l'eventuale presenza di aneurismi e/o malformazioni vascolari extraaortiche
AngioRMN torace	Qualora sia necessario monitorare unicamente la situazione a carico della radice aortica e aorta toracica

## Esame/Procedura

## Indicazioni

AngioTAC

Nei casi di diagnosi ecocardiografica di aneurisma della radice aortica:

- per il follow-up delle dimensioni dell'aneurisma, a cadenza annuale, biennale o triennale a seconda delle dimensioni, evolutività e caratteristiche dell'aneurisma stesso
- per l'indicazione chirurgica alla correzione in elezione di aneurisma aortico (aorta toracica o aorta addominale), allo scopo di definire i dettagli anatomici e morfologici in sede preoperatoria
- nel postoperatorio dopo intervento di correzione dell'aneurisma, elettivo o in urgenza: per il follow-up postoperatorio a distanza variabile dall'intervento stesso a seconda del tipo di intervento, di eventuali complicanze intercorse ecc.; successivi controlli AngioTC saranno effettuati sulla base delle necessità contingenti del caso.

RMN lombo-sacrale

All'inizio del percorso di screening nell'adulto per la ricerca di ectasia durale; in seguito, in base alla necessità clinica.  
Nel bambino sono necessarie valutazioni caso specifiche, anche per la necessità di sedazione.

ECG dinamico di Holter

Nel paziente in terapia beta-bloccante: esecuzione di Holter al termine del periodo di titolazione del farmaco per escludere eccessiva bradicardizzazione notturna e/o presenza di pause patologiche; inoltre, in seguito, Holter a cadenza annuale.

Nel paziente con valvulopatia mitralica esecuzione di ECG Holter annuale (anche in assenza di terapia beta-bloccante) per escludere l'insorgere di aritmie ipercinetiche ed eccessiva extrasistolia ventricolare.

Doppler Carotideo

- Valutazione basale all'inizio dello screening
- Successiva ripetizione dell'esame sulla base delle necessità cliniche, siano esse non necessariamente correlate alla sindrome di Marfan (es. ateromasia carotidea ecc.) oppure strettamente connesse alla sindrome di Marfan (es. aneurisma della carotide, dissecazione arteriosa nei tronchi sovraortici ecc.)

NELLA DONNA IN GRAVIDANZA:

ECG

Ecocardiogramma

Visita cardiologica

- Diametro del bulbo aortico  $\leq 40$  mm, stabile nei controlli:  
controllo bimestrale nei primi due trimestri di gravidanza  
controllo mensile nell'ultimo trimestre
- Diametro del bulbo aortico  $> 40$  mm:  
controllo mensile nei primi due trimestri di gravidanza  
controllo quindicinale nel terzo trimestre
- Risccontro di crescita delle dimensioni della radice aortica durante il follow-up e/o presenza di insufficienza valvolare aortica e/o prolasso severo della mitrale con insufficienza emodinamicamente significativa:  
controlli secondo necessità clinica fino all'eventuale ricovero ospedaliero, se indicato.

## **Esame/Procedura**

NEL BAMBINO:  
ECG  
Ecocardiogramma  
Visita cardiologica

## **Indicazioni**

- Dimensioni normali della radice aortica in bambino <12 anni con diagnosi accertata di sindrome di Marfan: controlli biennali
- Ectasia della radice aortica con z score <2,5 stabile o in miglioramento nei controlli precedenti in bambino <12 anni: controlli annuali
- Dimensioni della radice aortica in crescita  $\leq 2$  mm/anno o z score in aumento: controllo semestrale
- Bambino alle soglie dell'età puberale anche in presenza di dimensioni normali della radice aortica o stabilità dello z score: controlli semestrali
- Cadenza trimestrale o inferiore a seconda delle necessità cliniche dettate dalle dimensioni della radice aortica, dalla velocità di progressione, dalla presenza di altra valvulopatia (prolasso mitralico, insufficienza mitralica, insufficienza aortica) o per comparsa di comorbidità e/o comparsa di sintomatologia

NELL'ADULTO:  
Elettrocardiogramma - ECG  
Ecocardiogramma  
Visita cardiologica

- Ectasia della radice aortica o aneurisma < 45 mm con dimensioni stabili nei controlli precedenti: controllo annuale
- Dimensioni della radice aortica aumentate ( $\leq 2$  mm/anno) nei controlli precedenti: controllo semestrale
- Cadenza trimestrale o inferiore a seconda delle necessità cliniche dettate dalle dimensioni della radice aortica, dalla velocità di progressione, dalla presenza di altra valvulopatia (prolasso mitralico, insufficienza mitralica, insufficienza aortica) o per comparsa di comorbidità e/o comparsa di sintomatologia

Spirometria

Su indicazione clinica

## **ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE**

### **Visita specialistica**

Odontoiatra

Per l'elevata prevalenza di palato ogivale ed affollamento dentario, malocclusione e patologia dell'articolazione temporo-mandibolare.

Pneumologo

Su indicazione clinica

Neurochirurgo/neurologo

- In caso di presenza di ectasia durale con necessità di valutazione in vista di eventuale intervento chirurgico, specie qualora (raro) sussistano segni di incontinenza urinaria
- In caso di evidenza di dilatazione aneurismatica a carico dei vasi intracranici

Dermatologo

Controllo basale e controlli successivi secondo indicazione clinica

Visita auxologica pediatrica

Da consigliare nel caso di alterazioni di modalità di crescita diverse dall'atteso o di sviluppo puberale precoce o ritardato (vedere Appendice III)

## **Visita specialistica**

Oculista

## **Indicazioni**

Nell'adulto:

- controllo basale nel corso della prima valutazione (verifica della presenza dei criteri di Ghent)
- controlli successivi con cadenza annuale o biennale

Nel bambino:

- età scolare: controlli annuali
- età puberale: controlli semestrali

Ortopedico

Nell'adulto: controlli annuali o biennali

Nel bambino:

- età < 12 anni in assenza di problemi ortopedici significativi: controllo annuale
- età puberale: controllo semestrale

In casi particolari: in presenza di problemi scheletrici che necessitano di follow-up specifico (scoliosi, piede piatto, petto scavato severo, ecc.): controllo secondo indicazione clinica

Cardiologo

Vedi tabella precedente

Genetista

Counselling alla diagnosi

Otorinolaringoiatra

Su indicazione clinica

## **Sviluppo di dataset minimo di dati**

*Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up*

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

1. Familiarità per morte improvvisa/dissecazione aortica/chirurgia elettiva per aneurisma aortico
2. Lunghezza e peso alla nascita
3. Riscontro presso altra sede di aneurisma aortico e/o prolasso valvolare mitralico
4. Presenza di segni ortopedici secondo la nosologia di Ghent. Età del primo riscontro
5. Presenza di ectopia lentis e/o miopia. Età alla prima diagnosi
6. Ectasia durale. Età al primo riscontro
7. Strie atrofiche cutanee. Sede e localizzazione. Età al primo riscontro
8. Pregressi episodi di pneumotorace spontaneo. Presenza di enfisema apicale già diagnosticato: età al primo riscontro
9. Valori pressori mediamente riscontrati
10. Terapia in atto e pregressa

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

---

#### VALUTAZIONE BASALE:

11. Pressione arteriosa
  12. Peso
  13. Altezza
  14. Calibri aorta:
    - a. Annulus
    - b. Seni di Valsalva
    - c. Giunzione sinotubulare
    - d. Aorta tubulare a 3 cm dall'anello
    - e. Arco porzione trasversa
    - f. Aorta diaframmatica
    - g. Aorta addominale
  15. Funzione della valvola aortica e continenza
  16. Dati ecocardiografici standard relativi a ventricolo sinistro e destro, funzione delle restanti valvole
  17. Elettrocardiogramma; frequenza cardiaca, intervallo PQ, orientamento asse elettrico, eventuali anomalie della ripolarizzazione, eventuale extrasistolia
  18. Terapia in corso/eventuali effetti collaterali
  19. Sintomi: dispnea, cardiopalmo, astenia, dolori agli arti, dolori al rachide
  20. Grado di miopia/valutazione ectopia lentis
  21. Dati ortopedici: aracnodattilia, segno del polso/pollice, rapporto SPAN/altezza, pectus carenatum/excavatum, grado di scoliosi, estensione del gomito <170°, piede piatto, palato ogivale, anamnesi di correzione ortodontica per affollamento dentario
- 

### ***Dati legati al singolo controllo clinico***

---

1. Pressione arteriosa
  2. Peso
  3. Altezza
  4. Calibri aorta:
    - a. Annulus
    - b. Seni di Valsalva
    - c. Giunzione sinotubulare
    - d. Aorta tubulare a 3 cm dall'anello
    - e. Arco porzione trasversa
    - f. Aorta diaframmatica
    - g. Aorta addominale
  5. Funzione della valvola aortica e continenza
  6. Dati ecocardiografici standard relativi a ventricolo sinistro e destro, funzione delle restanti valvole
  7. Elettrocardiogramma; frequenza cardiaca, intervallo PQ, orientamento asse elettrico, eventuali anomalie della ripolarizzazione, eventuale extrasistolia
  8. Terapia in corso/eventuali effetti collaterali
  9. Sintomi: dispnea, cardiopalmo, astenia, dolori agli arti, dolori al rachide
  10. Grado di miopia/valutazione ectopia lentis
  11. Dati ortopedici: aracnodattilia, segno del polso/pollice, rapporto SPAN/altezza, pectus carenatum/excavatum, grado di scoliosi, estensione del gomito <170°, piede piatto, palato ogivale
-

## INDICI DI OUTCOME PROPOSTI

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 / numero diagnosi confermate con test genetico

- 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

## **Caratteristiche della Rete Regionale**

*Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.*

*Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.*

*Sin dall'inizio delle attività della Rete nazionale delle malattie rare, l'individuazione dei Centri di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni e Province Autonome. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.*

*Successivamente, in attuazione dell'art. 9 della [Legge 175/2021](#), il documento di [Riordino della Rete Nazionale delle Malattie Rare](#) ha disciplinato i compiti e le funzioni dei Centri di Coordinamento, dei Centri di Riferimento (Presidi) e dei Centri di Eccellenza che partecipano allo sviluppo delle [Reti di Riferimento](#)*

[Europee](#) 

*Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della [Rete regionale malattie rare](#).*

*Le Disposizioni Nazionali e Regionali per l'organizzazione, il monitoraggio e l'aggiornamento della Rete per le malattie rare, sono consultabili attraverso l'area dedicata alle [Norme di Riferimento](#).*

## Appendice Appendice I

### CRITERI NOSOLOGICI DI GHENT

<b>SISTEMA/APPARATO</b>	<b>CRITERI MAGGIORI</b>	<b>CRITERI MINORI</b>
Polmonare	(Nessuno)	- Pneumotorace spontaneo - Enfisema apicale
Cute e tegumenti	(Nessuno)	- Strie atrofiche non correlate a variazioni ponderali importanti o gravidanza - Ernie recidivanti o ernie incisionali
Nervoso	- Ectasia durale	(Nessuno)
Oculare	- Ectopia lentis	- Allungamento del globo oculare - Cornea piatta - Ipoplasia dei muscoli ciliari
Scheletrico	- Pectus excavatum severo (richiede intervento chirurgico) - Pectus carenatum - Rapporto tra segmento corporeo superiore e segmento inferiore <0,86 opp arm span/h >1.05 - Segno polso/pollice - Scoliosi >20° o spondilolistesi - Estensione del gomito < 170° - Dislocazione malleolo mediale /pes planus - Protrusio acetabuli	- Pectus excavatum non severo - Iperlassità legamentosa - Palato ogivale e affollamento dentario - Facies caratteristica (dolicocefalia, ipoplasia malare, enoftalmo, retrognazia, palpebre oblique lateralmente verso il basso)
Cardiovascolare	- Dilatazione aorta ascendente - Dissezione aorta ascendente	- Prolasso valvolare mitralico - Dilatazione dell'arteria polmonare ad età <40 anni, in assenza di patologia valvolare o stenosi polmonare periferica - Calcificazione dell'anello mitralico (età <40 anni) - Dilatazione o dissecazione dell'aorta toracica discendente o addominale prima dei 50 anni
Famigliarità	- Familiare di I grado di paziente con diagnosi clinica - Mutazione documentata di FBN1	

### INDICAZIONI E APPROPRIATEZZA DELL'ESECUZIONE DEL TEST GENETICO

Il test genetico è indicato:- in fase prenatale, su richiesta della coppia o della madre, quando il difetto sia stato identificato nel/la probando/a futuro genitore- in età pediatrica quando questo costituisca l'elemento diagnostico conclusivo in pazienti con fenotipi incompleti e la diagnosi conclusiva consenta di programmare un percorso di monitoraggio specifico del paziente, di fornire suggerimenti ed indicazioni rispetto allo sport agonistico, o indicazioni terapeutiche (per es. uno z score tra 2 e 2,5 in un bambino con fenotipo incompleto e senza test genetico può non bastare per avviare la terapia medica; se il test genetico è positivo l'indicazione alla terapia assume un sicuro livello di appropriatezza)- In età adulta (giovane adulta in particolare) in pazienti con fenotipo incompleto che non raggiungano i criteri di Ghent e che non dispongano di dati sull'ectasia durale per non esecuzione della risonanza magnetica motivata da claustrofobia, presenza di devices/protesi incompatibili, o impossibilità (intolleranza al mezzo di contrasto) o per rifiuto all'esecuzione di un'indagine TC- In età fertile quando il probando intenda poi avvalersi della possibilità di diagnosi prenatale- In età adulta quando il test genetico consenta al probando di estendere l'informazione circa la disponibilità o la possibilità di eseguire il test a parenti con fenotipo sospetto ma non sottoposti a valutazione per motivi geografici (genitori di figli che vivono all'estero) o altre motivazioni famiglia-specifiche- Ogni qualvolta sussistano comunque problemi di diagnosi differenziali con patologie MFS-simili ed il test genetico positivo concluda il work-up diagnostico anche ai fini dell'assegnazione del codice RN1320, non assegnabile prima della diagnosi conclusiva.

### AUXOLOGIA / SINDROME DI MARFAN: COME E QUANDO SEGUIRE IL PAZIENTE

Lo Specialista Pediatra-Auxologo può assumere un ruolo importante nel coordinare le varie consulenze specialistiche e nell'affrontare con il paziente le problematiche connesse alla patologia, alla prognosi e al trattamento. In quest'ottica, può essere utile un controllo ambulatoriale annuale. Durante il periodo puberale i controlli devono avere una cadenza semestrale al fine di identificare aspetti patologici legati all'aumento della velocità di crescita tipico di tale periodo: in particolare la comparsa o il peggioramento del quadro di scoliosi. È utile che il Pediatra-Auxologo conosca le caratteristiche delle carte di crescita della sindrome di Marfan (Erkula G et al. Am J Med Genet 2002;109:100-15) al fine di monitorare l'accrescimento staturale e ponderale in funzione della prognosi staturale. - Parametri auxologici neonatali: - lunghezza media alla nascita:  $53 \pm 4,4$  cm nel maschio,  $52,5 \pm 3,5$  cm nella femmina - peso medio alla nascita:  $3,51 \pm 0,74$  kg per i maschi e  $3,48 \pm 0,68$  kg per le femmine- Accrescimento staturo-ponderale marcatamente superiore alla norma nei primi 3 anni di vita al termine dei quali il bambino affetto da sindrome di Marfan raggiunge mediamente una statura compresa tra il 50° e il 95° p.le rispetto alla popolazione generale- Spurt puberale anticipato di 2,4 anni rispetto alla popolazione generale nel maschio e di 2,2 nella femmina. In quest'ultima, l'età del menarca è mediamente  $11,7 \pm 2$  anni- Statura definitiva media:  $191,3 \pm 9$  cm nel maschio e  $175,4 \pm 8,2$  cm nella femmina Tipicamente, in questi pazienti, le indagini diagnostiche ormonali risultano nella norma. L'età ossea corrisponde generalmente all'età cronologica ma risulta ritardata rispetto all'età staturale. Bibliografia: Raani E et al. Isr Med Assoc J 2008;10:171-4 Judge DP et al. Annu Rev Med 2008;59:43-59 Erkula G et al. Am J Med Genet 2002;109:100-15 Dean JC Heart 2002;88:97-103

## ***Bibliografia essenziale***

Caglayan AO, Dundar M. Inherited diseases and syndromes leading to aortic aneurysms and dissections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Jun;35(6):931-40.

Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008 May 27;117(21):2802-13.

Altman A, Uliel L, Caspi L. Dural ectasia as presenting symptom of Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2008 Mar;10(3):194-5.

Avivi E, Arzi H, Paz L, Caspi I, Chechik A. Skeletal manifestations of Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2008 Mar;10(3):186-8.

Motro M, Fisman EZ, Tenenbaum A. Cardiovascular management of Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2008 Mar;10(3):182-5.

Nahum Y, Spierer A. Ocular features of Marfan syndrome: diagnosis and management. *Isr Med Assoc J*. 2008 Mar;10(3):179-81.

Frydman M. The Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2008 Mar;10(3):175-8.

Raanani E, Ghosh P. The multidisciplinary approach to the Marfan patient. *Isr Med Assoc J*. 2008 Mar;10(3):171-4.

Midla GS. Diagnosis and management of patients with Marfan syndrome. *JAAPA*. 2008 Feb;21(2):21-5.

Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. 2008 Jan;33(1):7-39.

Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan syndrome. *Annu Rev Med*. 2008;59:43-59.

Fazel SS, David TE. Aortic valve-sparing operations for aortic root and ascending aortic aneurysms. *Curr Opin Cardiol*. 2007 Nov;22(6):497-503.

Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*. 2007 Jun;17(3):252-8.

von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. 2007 Jun;93(6):755-60.

Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007 Jul;15(7):724-33.

Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2007 Feb 1;99(3):406-9.

Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006 Apr 7;312(5770):117-21.

Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, et al. Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005 Jul;26(14):1422-45.

Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2005 May 1;95(9):1125-7.

Dean JC. Management of Marfan syndrome. *Heart.* 2002 Jul;88(1):97-103.

Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 2002 Apr 22;109(2):100-15.

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Apr 24;62(4):417-26.

Legget ME, Unger TA, O'Sullivan CK, Zwink TR, Bennett RL, Byers PH, et al. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart.* 1996 Apr;75(4):389-95.

Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1994 May 12;330(19):1335-41.

Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989 Sep 1;64(8):507-12.

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia**

**Data prima edizione Febbraio 2010**

**Ulteriori revisioni:**

**08-2016**

**03-2018**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento*

**" [Composizione Gruppo di lavoro](#) "**

*Per ulteriori informazioni:*

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)*

*Telefono: 035-4535304*

*Riferimenti bibliografici*

***I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:***

***Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:***

***MARFAN, SINDROME DI - RN1320***

***A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia***

***Data prima edizione Febbraio 2010***

***Ulteriori revisioni:***

***08-2016***

***03-2018***

***<https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede>***

Stampato il: 16/05/2024



*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*