



## **Trattamento degli aneurismi familiari sindromici e non sindromici dell'aorta toracica discendente e toraco-addominale**

Monica Vescovi, Marianna Carlino, Attilio Odero

*UO di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS  
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Trattamento degli aneurismi familiari sindromici e non sindromici dell'aorta toracica discendente e toraco-addominale***

Gli aneurismi rappresentano la principale patologia dell'aorta toracica, e la loro incidenza risulta difficile da determinare in studi clinici. Costituiscono la 13° causa di morte negli Stati Uniti, e, mentre in passato rappresentavano una patologia tipica dell'anziano, attualmente colpiscono fasce sempre più giovani di età. Il loro trattamento costituisce una sfida per il paziente e per il chirurgo. Infatti, mentre i risultati in termini di mortalità e morbilità in elezione sono migliorati negli ultimi decenni, altrettanto non si può affermare per il trattamento in urgenza. Pertanto, il fine ultimo del trattamento di queste patologie rimane la prevenzione della rottura. L'evoluzione delle conoscenze genetiche ha permesso di individuare una serie di mutazioni responsabili di forme familiari. Tali forme vengono classificate come familiari sindromiche, non sindromiche o sporadiche. Lo scopo di questo lavoro è analizzare le più recenti osservazioni relative alle aortopatie genetiche, in particolare nell'ambito patogenetico, diagnostico e terapeutico.

### ***Treatment of family syndromic and non syndromic aneurysms of descending thoracic aorta and thoraco-abdominal aorta***

Aneurysms are the main disease of the thoracic aorta and their incidence appears difficult to measure in clinic studies. These diseases represent the 13th cause of death in the USA and, while in the past they were typical to be found in elderly people, they are gradually increasing their occurrence in younger categories of patients. Their treatment represents a challenge both for the patient and for the surgeon. Indeed, while the mortality and morbidity results have improved in the last decades in the election treatments, the same cannot be said for the urgency treatments. Therefore, the ultimate aim while handling this kind of illnesses is still the prevention of the rupture of the aneurism. The acquisition of new genetic knowledge allowed to identify a series of mutations responsible for familiar forms. These latter are classified as familiar non-syndromic, familiar syndromic or sporadic. The aim of this work is to analyse the most recent observations on genetic aortopathies, particularly in the pathogenesis, diagnosis and therapy.

---

## Introduzione

### *Classificazione degli aneurismi toracici ereditari*

I TAA ereditari vengono classificati in familiari sindromici, familiari non sindromici e sporadici. Questa classificazione clinica ha facilitato l'identificazione di un gran numero di geni responsabili delle forme sindromiche e di alcuni geni associati a quelle non sindromiche (Figura 1).

### *Aneurismi toracici familiari sindromici*

I TAA sindromici sono definiti come aneurismi che si verificano in associazione ad altre anomalie interessanti diversi sistemi o organi, a costituire una sindrome. Di queste, le principali e più conosciute sono le sindromi di Marfan, Loeys-Dietz e Ehler-Danlos; in altri casi, come nella Bicuspidia Valvolare Aortica (BAV) e la sindrome di Turner, gli aneurismi possono esserne una possibile manifestazione

### *Sindrome di Marfan*

La Sindrome di Marfan (MFS) è una malattia genetica rara descritta clinicamente per la prima volta nel 1896 da Antoine Marfan e la cui mutazione genetica responsabile è stata individuata nel 1991 da Ramirez sul cromosoma 15 (15q21.1). Sono state descritte differenti mutazioni responsabili di tale sindrome. È familiare nel 75% dei casi e si trasmette con modalità autosomica dominante. Il rimanente 25% dei pazienti è costituito da casi sporadici portatori di una mutazione *de novo* [1].

La prevalenza è equamente distribuita tra maschi e femmine, e non si evidenziano differenze nella distribuzione geografica. La MFS colpisce il tessuto connettivo la cui integrità è essenziale per la struttura e la funzione di molti tessuti dell'organismo. In più del 90% dei casi la MFS è causata da mutazioni del gene della fibrillina 1 (FBN1, situato sul cromosoma 15q15-31)[2-6]. La proteina prodotta su informazione di questo gene è un importante costituente del tessuto connettivo delle articolazioni delle ossa, delle valvole cardiache, dei legamenti che mantengono nella giusta posizione il cristallino e delle pareti dei grossi vasi sanguigni. La diagnosi di MFS si basa su criteri precisi (sono definiti criteri nosologici di Ghent, da De Paepe *et al* 1996) [7] che combinano tra loro la presenza contemporanea di elementi di interessamento maggiore e coinvolgimento di diversi organi/apparati. Il quadro classico della malattia include: lussazione del cristallino, dilatazione della radice aortica, elevata statura con estremità lunghe e sottili associate a cifoscoliosi, alterazioni ossee del torace, ectasia (allargamento) e/o cisti durali, storia familiare positiva per MFS. La gravità delle manifestazioni cliniche della MFS varia da persona a persona (anche nell'ambito della stessa famiglia): alcuni individui presentano sintomi lievi, mentre altri possono avere disturbi più importanti che devono essere presi in corretta considerazione per il monitoraggio e l'eventuale trattamento [8]. Si ritiene che il meccanismo patogenetico sia da correlare ad un accumulo di TGF-β1, evidenziando il ruolo di controllo svolto su di esso dalla fibrillina 1. In particolare, l'accumulo di TGF-β1 sarebbe responsabile della frammentazione dell'elastina, dell'apoptosi delle VSMCs, della chemiotassi dei macrofagi e dell'incremento della concentrazione locale di metallo proteinasi [9-13].

### *Sindrome di Loeys-Dietz*

La sindrome di Loeys-Dietz (LDS) è una rara malattia autosomica dominante che coinvolge la cute, il sistema cardiovascolare, il sistema cranio-facciale e il sistema scheletrico. In particolare i pazienti con sindrome di Loeys-Dietz mostrano tortuosità delle arterie con elevata incidenza di aneurismi, e presentano un alto rischio di dissezione o rottura aortica in età precoce e con diametri dell'aorta che di solito non sono predittivi di questi eventi. Recentemente, la sindrome di Loeys-Dietz è stata suddivisa in LDS di tipo I (LDS I) e di tipo II (LDS II) sulla base, rispettivamente, della presenza o assenza di

coinvolgimento cranio-facciale (Figura 2). La sindrome di Loeys-Dietz è causata da mutazioni dei geni ( TGF-beta 1 e 2 ) [14]. La sindrome è stata collegata alle mutazioni dei geni dei recettori del fattore di crescita trasformante-beta 1 e 2 (TGFBR1 e TGFBR2). La maggior parte delle mutazioni riguardano un dominio chinasi del recettore che determina la riduzione della risposta dei recettori al TGF-β1. Le cellule ottenute dalla parete aortica dei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz presentano un' aumentata concentrazione di collagene, fattore di crescita del tessuto connettivo ed un aumento della fosforilazione nucleare di Smad2, indicando un incremento dell'attività del TGF-β1. Quindi, lo stesso meccanismo correlato all'incremento del TGF-β1 evidenziato nei pazienti con sindrome di Marfan è presente anche in quelli con sindrome di Loeys-Dietz, mettendo in evidenza il ruolo centrale della aumentata concentrazione e della deregolazione del TGF-β1 nella degenerazione aneurismatica [15]. Nel complesso, non ci sono evidenti differenze nella presentazione clinica tra i pazienti con mutazione del TGFBR1 o TGFBR2. L'età media di insorgenza di un primo importante evento vascolare nella sindrome Loeys-Dietz è 30 anni. La storia naturale della malattia, caratterizzata dal coinvolgimento di diversi distretti nella degenerazione aneurismatica, è diversa da quella di altre malattie del tessuto connettivo, con una sopravvivenza media dei pazienti con sindrome Loeys-Dietz di 37 anni, rispetto a 48 anni e 70 anni per i pazienti con Ehler-Danlos tipo IV e sindrome di Marfan in trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARBs), che neutralizzano gli effetti dell'eccesso di segnale di TGF-β1 [16].

#### Sindrome di Ehlers-Danlos

La sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) raccorpa una serie di patologie ereditarie contraddistinte da lassità dei legamenti e iperelasticità della cute. Tale sindrome, infatti, colpisce prevalentemente il tessuto connettivo, con la presenza di un collagene mutato. Tuttavia, ciascun tipo ha caratteristiche specifiche, che coinvolgono altri organi ed apparati. Le forme più comuni sono: Classica ( riconosciute come tipo I e tipo II, rispettivamente gravis e mitis), Ipermobilità (o tipo III ipermobile), Vascolare (o tipo IV arterioso o ecchimotico), Cifoscoliosi (o VI tipo oculare o scoliotico), Artroclasia (in passato incluso nel tipo VII, come VIIA e VIIB), Dermatosparassi (anch'esso precedentemente incluso nel tipo VII, come VIIC). La sindrome di Ehlers-Danlos vascolare (tipo IV) è una malattia autosomica dominante che si può manifestare con aneurismi, rotture e dissezioni arteriose associati a cute sottile e traslucida. La diagnosi viene confermata dalla dimostrazione di produzione di procollagene di tipo III anomalo da parte di fibroblasti in coltura o attraverso screening genetico. La sindrome di Ehlers-Danlos vascolare è dovuta alla mutazione del gene COL3A1, che codifica per il collagene di tipo III [17]. Più di 70 diverse mutazioni sono state identificate nei pazienti con la malattia. Data l'estrema fragilità del tessuto aortico, i pazienti con sindrome di Ehler-Danlos di tipo IV sono a maggior rischio di eventi avversi in corso di chirurgia vascolare, rispetto a pazienti affetti da altre patologie del tessuto connettivo. La sopravvivenza media dei pazienti con sindrome di Ehlers-Danlos vascolare è di 48 anni circa [18-19].

#### Aneurismi toracici familiari non sindromici

L'esistenza di TAA familiari, ma non sindromici, è stata individuata nel 1980. Questi TAA si presentano come unica manifestazione patologica, svincolati da altre anomalie fenotipiche, ma seguono uno schema ereditario familiare, spesso autosomico dominante, con penetranza ridotta (in particolare nei familiari di sesso femminile) ed espressione variabile. L'incidenza di TAA nei pazienti con parenti di primo grado affetti da TAA familiari è del 11-19% [20-21].

Sei *loci* genici diversi sono stati riconosciuti in famiglie con TAA familiari non sindromici, ma solo tre geni sono stati identificati: TGFBR2 in TAA2, ACTA2 in TAA4 e MYH11 in TAA familiare con dotto arterioso pervio. Altri *loci* sono 5q13-14 (TAA1, in circa il 10-30% di TAA familiari non sindromici), 11q23.3-24 (FAA1, meno del 5% dei TAA familiari non sindromici) e 15q24-26 (TAA3, circa il 10-20% dei TAA familiari non sindromici).

### *Aneurismi toracici sporadici*

I TAA sporadici si manifestano come evento isolato non associato ad altre anomalie fenotipiche e svincolati da qualsiasi trasmissione familiare. Essi comprendono una vasta gamma di agenti eziologici, ma i precisi meccanismi patogenetici, cellulari e molecolari, rimangono poco chiari.

I TAA possono essere secondari a forme degenerative, infiammatorie (arterite di Horton), autoimmuni (Takayasu, artrite reumatoide o sindrome di Reiter), infettive (sifilide o tubercolosi) o traumatiche. La maggior parte di questi aneurismi è caratterizzata da infiltrati di cellule infiammatorie e immunitarie nella parete aortica, accompagnati da degenerazione e frammentazione dell'elastina.

### *Trattamento farmacologico*

La terapia farmacologica della Sindrome di Marfan e delle aortopatie genetiche in genere è mirata a ridurre il più possibile il rischio dell'evento più pericoloso che si possa manifestare nella storia naturale della malattia: la rottura di un aneurisma della radice aortica o l'evoluzione in dissecazione aortica acuta. Tali eventi sono direttamente proporzionali alle dimensioni del bulbo aortico [22]. È infatti dimostrato come la sopravvivenza di pazienti affetti da sindrome di Marfan diminuisca progressivamente con il diametro aortico e con la crescita annua della radice aortica. Per tale motivo vengono utilizzati di scelta farmaci beta-bloccanti in grado di ridurre lo stress di parete aortica agendo a livello cardiaco con effetto cronotropo negativo. In questo modo si ottiene un effetto protettivo sulla radice dell'aorta. Tutti i pazienti con sindrome di Marfan che tollerano la terapia beta-bloccante devono assumerla a prescindere dalla presenza o assenza di dilatazione aortica [23-27]. Il dosaggio deve essere tale da ottenere il massimo effetto, in genere a una frequenza cardiaca a riposo di 60 bpm.

### *Trattamento chirurgico*

La radice aortica tende a crescere progressivamente nel tempo, e questo avviene più rapidamente quando non sia stata instaurata una terapia farmacologica. Tuttavia, anche assumendo regolarmente i farmaci è possibile che le dimensioni della radice aortica continuino ad aumentare, anche se più lentamente. Quando la dilatazione aortica raggiunge dimensioni a rischio possono rendersi necessari interventi chirurgici. In particolare, l'intervento chirurgico si rende necessario se:

- diametro massimo della dilatazione della radice aortica >55 mm;
- dilatazione massima dell'aorta >50 mm nei pazienti con storie familiari di dissezione, veloce aumento della dilatazione dell'aorta >2 mm all'anno, o rigurgito severo aortico e/o mitralico che richiedono l'intervento chirurgico;
- diametro massimo della dilatazione della radice aortica >45-50 mm se il chirurgo ritiene che la valvola aortica possa essere risparmiata;
- dilatazione massima dell'aorta >44 mm se si desidera una gravidanza;
- dilatazione progressiva o diametro >50 mm di altre parti dell'aorta;
- rigurgito mitrale grave associato a sintomi o progressiva dilatazione/disfunzione del ventricolo sinistro.

Il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti dopo la sostituzione della radice aortica ha portato ad un aumento del numero di pazienti con patologia dell'aorta distale che necessita di attento monitoraggio. Le indicazioni al trattamento chirurgico sono più aggressive rispetto agli aneurismi a patogenesi aterosclerotica, in relazione al maggior rischio di rottura. Pertanto, facendo riferimento alle linee guida del "7° Simposio Internazionale sulla Sindrome di Marfan" sussiste indicazione per diametri dell'aorta toracica discendente o toraco-addominale superiori a 55 mm (50 mm in caso di sindrome di Leoy-Dietz) o in rapido accrescimento (>5 mm/anno). Viceversa, rimangono conservate le indicazioni per il trattamento delle dissecazioni acute di tipo B, proposte da Borst nel 1996 (ipertensione o do-

lore toracico intrattabile, o comparsa di complicanze d'organo). In relazione alle maggiori lassità e fragilità della parete aortica di questi pazienti, si rendono necessari accorgimenti chirurgici atti a rinforzare la sede delle anastomosi (*soft pladget*) ed a risparmiare la minor quantità di tessuto aortico nativo mediante ricostruzioni toraco-addominali estese con reimpianto dei singoli vasi splancnici (protesi di Coselli) per prevenire la formazione di pseudoaneurismi anastomotici e/o dilatazioni metacrone. Inoltre, la presenza di deformità della gabbia toracica (*pectus excavatum o carinatum*) e la marcata scoliosi, determinano un ulteriore fattore di rischio per disequilibri emodinamici intraoperatori e insufficienza respiratoria perioperatoria con necessità di intubazioni oro-tracheale (IOT) prolungata (>96 ore). Anche il tasso di paraplegia perioperatoria in questi pazienti appare più elevato rispetto agli aneurismi aterosclerotici, a causa delle possibili difficoltà tecniche intraoperatorie con allungamento del tempo di clampaggio, alla frequente presentazione in urgenza (per dissecazione e/o rottura) e per le possibili anomalie anatomiche di origine dell'arteria di Adamkiewicz.

### **Trattamento endovascolare**

Le attuali esperienze nel trattamento endovascolare delle patologie dell'aorta toracica (TEVAR) in pazienti con aortopatia genetica sono limitate. I dati disponibili in Letteratura indicano che la TEVAR può essere effettuata in modo sicuro, con poche complicazioni e bassa mortalità perioperatorie. Tuttavia, soprattutto in relazione alla giovane età dei pazienti, il vantaggio della minor invasività rispetto all'*open surgery* è meno evidente nei Centri specializzati ad elevati volumi operatori. Le problematiche maggiori, tuttavia, si riscontrano nei *follow up*, in relazione alla maggiore sopravvivenza di questi pazienti. Queste osservazioni sono sostenute dall'elevato tasso di reinterventi mediante *open surgery*. Pertanto, è ancora in discussione che la TEVAR si possa rivelare una soluzione a lungo termine alla luce della letteratura corrente. Rimane indubbia la sua utilità in emergenza, dove viene a costituire una vera e propria tecnica "salva-vita" anche se "ponte" [28-30].

## **Materiali e metodi**

Presso la Divisione di Chirurgia Vascolare della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo nel periodo compreso tra ottobre 2008 e giugno 2010, abbiamo trattato 11 pazienti affetti da aortopatia genetica. Si è trattato di 8 maschi e 3 femmine, con età media di 38 anni (*range* 15-51 anni). Tutti e 11 i pazienti erano affetti da una forma familiare sindromica quali la sindrome di Marfan (5 pazienti) e la sindrome di Loey-Dietz (6 pazienti). Si è trattato di 9 dissecazioni croniche di tipo B (in 4 casi residue da precedente dissecazione acuta di tipo A trattata chirurgicamente con sostituzione dell'aorta ascendente tipo *Bentall* in 2 casi e mediante *Elephant Trunk* in altri 2 casi) e di 2 aneurismi toraco-addominale di tipo II sec. Crawford. In tutti i casi di dissecazione cronica di tipo B l'indicazione chirurgica è stata per progressiva dilatazione (Tabella 1), in 2 pazienti >1 cm in 6 mesi. In 3 pazienti il trattamento è stato eseguito in urgenza, per toracoalgie in 2 casi e per segni di fissurazione alla TC in 1 caso. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad angio TC toraco-addominale; in 8 casi, trattandosi di pazienti afferenti al GISM (Gruppo Interdisciplinare per la Sindrome di Marfan), si è proceduto ad inquadramento diagnostico mediante: *counseling* genetico, valutazioni ortopedica, cardiologica (con ecocardiogramma), chirurgica vascolare, neurochirurgica, pediatrica (se paziente <16 anni), *angio TC total body*, RMN del rachide, prelievo ematico per DNA. Sulla base di queste valutazioni è stato possibile evidenziare la presenza di criteri diagnostici maggiori e minori (Tabella 2), ed individuare la mutazione genetica responsabile.

## Risultati

Tutti gli 11 pazienti sono stati sottoposti a trattamento chirurgico (10 *open surgery* e 1 TEVAR). Il paziente trattato mediante metodica endovascolare è stato sottoposto a posizionamento di *stentgraft* TX2 Cook per via femorale chirurgica bilaterale. Viceversa, i restanti 10 pazienti sono stati sottoposti a sostituzione dell'aorta toraco-addominale attraverso toraco-freno-laparotomia. In 6 casi è stata utilizzata la tecnica di Crawford (reimpianto dei vasi splancnici in unico *patch* e della renale sinistra separatamente), mentre negli altri 4 si è ricorso all'utilizzo di protesi multi-branche di Coselli. In tutti i casi si è proceduto all'utilizzo di perfusione aortica distale mediante CEC femoro-femorale sinistra e monitoraggio della pressione liquorale in continuo ed eventuale drenaggio mediante catetere subaracnoideo. Il paziente sottoposto a TEVAR ha presentato perioperatoriamente la comparsa di addome acuto secondario a perforazione intestinale per la quale è stato sottoposto a resezione ed ileo-ileostomia. Al controllo angioTC a 30 giorni ha presentato inoltre la presenza di *endoleak* di tipo I distale da riperfusione del falso lume, per il quale è stato sottoposto a posizionamento di cuffia distale ed embolizzazione della falsa camera con spirali metalliche ed iniezione di trombina. Nel gruppo sottoposto ad *open surgery* la mortalità intraoperatoria è stata nulla. Viceversa, la mortalità perioperatoria globale è stata del 30% (3 pazienti, di cui 2 pazienti trattati in regime di urgenza). La mortalità perioperatoria in elezione è stata del 10% (1 paziente). Il tasso di paraplegia/paraparesi è stato del 20% (2 pazienti); in un caso si è verificato un parziale recupero della motilità degli arti. La complicanza più frequente è stata quella respiratoria (con necessità di intubazione oro-tracheale >96 ore) che si è verificata nel 40% dei casi (4 pazienti). Nel *follow up* solo un paziente ha presentato un'evoluzione aneurismatica a valle dell'innesto aortico per il quale è stato successivamente posizionato uno *stentgraft*.

## Conclusioni

Nell'ultimo decennio, grazie all'evoluzione delle tecniche diagnostiche e di biologia molecolare, si è giunti alla scoperta di informazioni preziose nella comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari che conducono alla formazione degli aneurismi e delle dissecazioni aortiche, e una continua attività di ricerca e sforzi congiunti porteranno a chiarire ulteriormente le forme ereditarie e sporadiche di questa malattia. Rimane di fondamentale importanza riconoscere i pazienti portatori di queste mutazioni genetiche, per la prevenzione di morti premature dovute alle aortopatie toraciche.

Nella tecnica chirurgica tradizionale è fondamentale in questi pazienti minimizzare la quantità di tessuto aortico residuo e ridurre lo stress meccanico a livello delle anastomosi, in particolare utilizzando rivascularizzazioni separate dei vasi viscerali.

L'utilizzo delle tecniche endovascolari nei pazienti con malattie del tessuto connettivo è fattibile, ma discutibile in relazione alla loro giovane età, al tasso di *endoleaks* e di reinterventi a causa della progressione della malattia. Le basse morbilità e mortalità possono giustificare l'utilizzo in situazioni di emergenza come metodo "ponte". Un attento *follow up* è comunque obbligatorio.

## Tabelle e figure

**Tabella 1. Anagrafica e diagnosi pazienti.**

ID	NOME	ETÀ (anni)	SESSO	DIAGNOSI	URGENZA
1	BF	21	M	Dissecazione cronica tipo B	
2	FM	55	M	Dissecazione cronica tipo B	X
3	CL	50	F	Dissecazione cronica tipo B	
4	VG	38	M	Dissecazione cronica tipo B	
5	OE	47	M	Dissecazione cronica tipo B	
6	ZA	24	M	Dissecazione cronica tipo B	
7	CS	15	F	Dissecazione cronica tipo B	X
8	RC	22	M	Dissecazione cronica tipo B	
9	CM	46	M	Dissecazione cronica tipo B	
10	VB	48	F	Aneurisma toracoaddominale tipo II	
11	RR	51	M	Aneurisma toracoaddominale tipo II	X

**Tabella 2. Criteri diagnostici evidenziati nei pazienti della nostra casistica.**

ID	SINDROME	CRITERI FENOTIPICI			
		Scheletrico	Oculare	Cardiovascolare	Meningeo (Dura)
1	Loeys-Dietz II	-	-	+	-
2	Marfan	+	+	+	-
3	Loeys-Dietz II	-	-	+	-
4	Loeys-Dietz II	+	-	+	-
5	Marfan	++	+	+	+
6	Loeys-Dietz I	++	-	+	-
7	Loeys-Dietz I	+	+	+	-
8	Marfan	++	+	+	+
9	Loeys-Dietz II	+	-	+	-
10	Marfan	++	+	+	+
11	Marfan	-	+	+	+

TAA classification	Chromosome	Gene	Protein	Location
<b>Syndromic</b>				
Marfan syndrome	15q21.1	<i>FBN1</i>	Fibrillin 1	ECM
Marfan-like syndrome	3p24-25	<i>TGFBR2</i>	TGF- $\beta$ 2	Cell surface
Loeys-Dietz syndrome	3p24-25 9q33-34	<i>TGFBR2</i> , <i>TGFBR1</i>	TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 1	Cell surface
Ehlers-Danlos syndrome	2q24.3-31	<i>COL3A1</i>	Type III collagen	ECM
BAV-TAA syndrome	9q34-35, others	<i>NOTCH1</i> Unidentified	Notch 1 Unidentified	Intracellular
Arterial tortuosity syndrome	20q13.1	<i>SLC2A10</i>	GLUT10	Intracellular
Turner syndrome	45,X0	Unidentified	Unidentified	Unidentified
Noonan syndrome	12q24.1	<i>PTPN11</i>	PTPN11 (SHP2)	Intracellular
	2p21-22 12p12.1	<i>SOS1</i> <i>KRAS</i>	SOS1 GTPase K-Ras Unidentified	Cell membrane Cell membrane
Polycystic kidney disease	16p13.3 4q21-22	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>	Polycystin 1 Polycystin 2	Cell membrane
<b>Nonsyndromic</b>				
TAAD1	5q13-14	Unidentified	Unidentified	Unidentified
FAA1	11q23-24	Unidentified	Unidentified	Unidentified
TAAD2	3p24-25	<i>TGFBR2</i>	TGF- $\beta$ 2	Cell surface
TAAD3	15q24-26	Unidentified	Unidentified	Unidentified
TAAD4	10q23-24	<i>ACTA2</i>	Smooth muscle actin	Intracellular
TAAD-patent ductus arteriosus	16p12-13	<i>MYH11</i>	$\beta$ -MHC	Intracellular
TAAD5	9q33-34	<i>TGFBR1</i>	TGF- $\beta$ 1	Cell surface

Figura 1. Elenco delle forme familiari sindromiche e non sindromiche di aneurismi dell'aorta toracica.



Figura 2. Aspetti fenotipici della facies di pazienti affetti da sindrome di Loeys-Dietz tipo I (A) e tipo II (B).



## Bibliografia

1. Dietz HC. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* 2007;93(6):755-760.
2. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007;15(7):724-733.
3. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(3):252-258.
4. Ho NC, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366(9501):1978-1981.
5. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366(9501):1965-1976.
6. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-426.
7. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 2008;33(1):7-39.
8. Neptune ER. Dysregulation of TGF- $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-411.
9. Ng CM. TGF- $\beta$ -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1586-1592.
10. Guo G. Induction of macrophage chemotaxis by aortic extracts of the mgR Marfan mouse model and a GxxPG-containing fibrillin-1 fragment. *Circulation* 2006;114:1855-1862.
11. Colod G. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nat Genet* 1994;8:264-268.
12. Mizuguchi T. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004;36:855-860.
13. Loeys B, De Paepe A. New insights in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2008;70(2):69-84.
14. Choo JT, Tan TH, Lai AH et al. Loeys-Dietz syndrome: a Marfan-like syndrome associated with aggressive vasculopathy. *Singapore Med J* 2009;50(10):353-357.
15. Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355(8):788-798.
16. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *J Hum Genet* 2007;52(1):1-12.
17. Pearson GD, Devereux R, Loeys B et al. National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2008;118(7):785-791.
18. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32.
19. Watanabe A, Shimada T. Vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *J Nippon Med Sch* 2008;75(5):254-261.
20. Watanabe A, Kosho T, Wada T et al. Genetic aspects of the vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (vEDS, EDSIV) in Japan. *Circ J* 2007;71(2):261-265.
21. Milewicz DM. Reduced penetrance and variable expressivity of familial thoracic aortic aneurysms/dissections. *Am J Cardiol* 1998;82:474-479.
22. Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet Semin Med Genet* 2005;139:10-16.
23. Kim SY, Martin N, Hsia EC et al. Management of aortic disease in Marfan Syndrome: a decision analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(7):749-755.
24. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99(3):406-409.
25. Selamet Tierney ES, Feingold B, Printz BF et al. Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr* 2007;150(1):77-82.
26. Gersony DR, McCloughlin MA, Jin Z et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007;114(3):303-308.
27. Nollen GJ, Westerhof BE, Groenink M et al. Aortic pressure-area relation in Marfan patients with and without beta blocking agents: a new non-invasive approach. *Heart* 2004;90(3):314-318.
28. Rios AS, Silber EN, Bavishi N et al. Effect of long-term beta-blockade on aortic root compliance in patients with Marfan syndrome. *Am Heart J* 1999;137(6):1057-1061.
29. Fleck TM, Hutschala D, Tschernich H et al. Stent graft placement of the thoracoabdominal aorta in a patient with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1541-1543.
30. Beregi JP, Haulon S, Otal P et al. Endovascular treatment of acute complications associated with aortic dissection: midterm results from a multicenter study. *J Endovasc Ther* 2003;10:486-493.
31. Botta L, Russo V, Grigioni F et al. Unusual rapid evolution of type B aortic dissection in a Marfan patient following heart transplantation: successful endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:358-360.