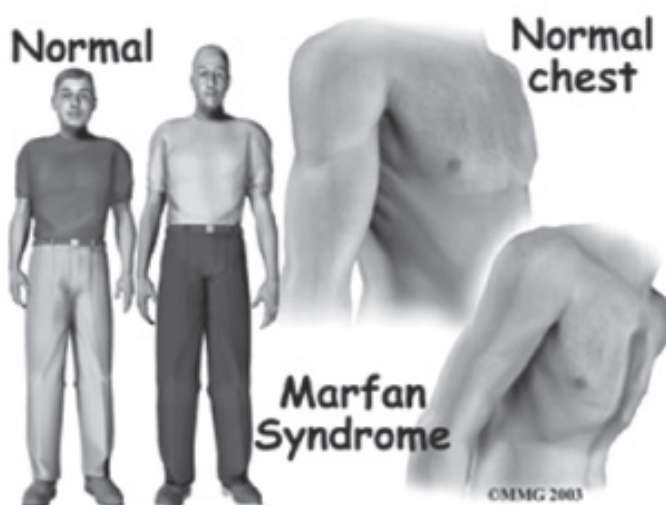




سندرم مارفان The Marfan Syndrome

سندرم مارفان یک نارسایی ژنتیکی بافت همبند انسان است. این نارسایی از خفیف تا شدید شامل عوارضی مانند: نقص فراگیر در دریچه قلب و آئورت است که در بیشتر نمونه ها به مرگ زودرس می انجامد. سندرم مارفان شاید به ریه ها، چشم ها، کیسه سخت شامه اطراف طناب نخاعی، اسکلت کام سخت نیز آسیب وارد کند. بیماران دچار به این سندرم دارای قامت بلند، اندام های کشیده و بلند و انگشتان نازک دارند.

ژن مرتبط با این بیماری برای اولین بار توسط هال دیتز و فرانچسکو رامیرز در سال ۱۹۹۱ شناسایی شد. سندرم مارفان به افتخار نام آنتوان مارفان پزشک اطفال فرانسوی که در سال ۱۸۹۶ پی به این بیماری برده بود نامگذاری شد البته آنتوان مارفان در آن زمان علت بیماری را اختلال در خون رسانی و خون مردگی تلقی کرده بود و پی به جهش ژنتیکی در این بیماری نبرده بود شکل (۳).



نشانه های سندرم مارفان

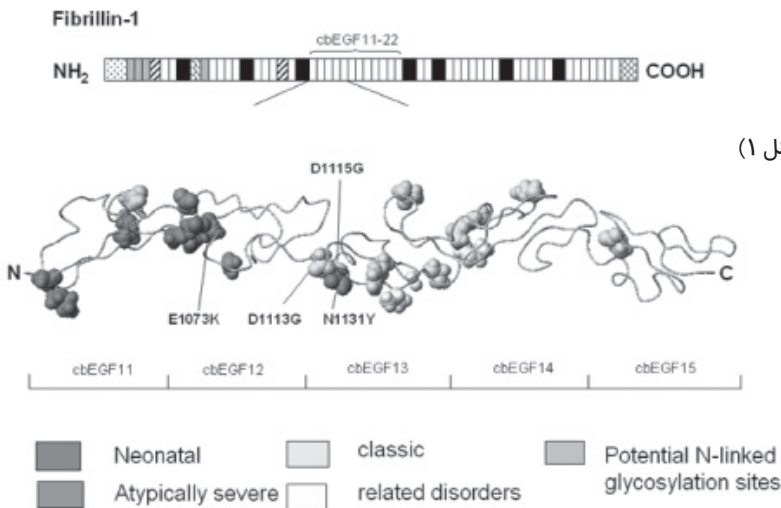
بیش از ۳۰ نشانه ی گوناگون پیوسته به سندرم مارفان وجود دارند. مهم ترین آنها اختلال در سیستم اسکلتی است. بنابراین می توان سندرم مارفان را به سادگی با ظاهر استخوانبندی شخص تشخیص داد. اما تشخیص دقیق سندرم مارفان از مارفانوئید نیاز به تست DNA و همچنین ارزیابی یافته های بالینی و آزمایشگاهی غیر اسکلتی به ویژه از چشم ها و دریچه آئورت و عضلات قلبی دارد شکل (۴).

سیستم اسکلتی

بسیاری از نشانه ها در سیستم استخوانی دیده می شود. بسیاری از افراد مبتلا به سندرم مارفان دارای رشد بالاتر

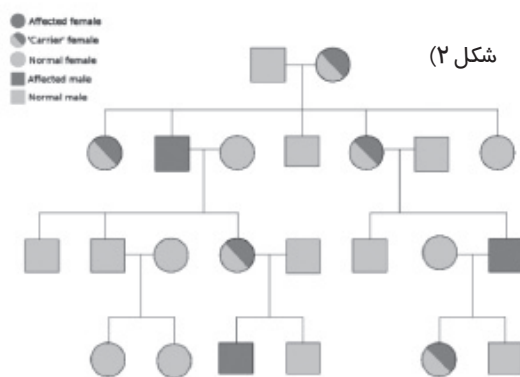
سندرم مارفان از ناهنجاری (misfolding) پروتئین fibrillin-۱ ایجاد می شود. پروتئین fibrillin-۱ با ژن FBN۱ کد می شود. این پروتئین موجب تشکیل الیاف در بافت همبند می شود. افزون بر این، پروتئین FBN۱ به فعالیت های سیگنالینگ سلولی و تشکیل فاکتور رشد بتا ($TGF-\beta$) کمک می کند. تنظیم اشتباه ($TGF-\beta$) دارای اثرات مضر بر توسعه عروق عضله صاف و یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی است. شکل (۱).

ژنتیکدانان اکنون باور دارند که جهش در ژن FBN۱ باعث تضعیف بافت همبند و دریچه های قلبی و عروقی و همچنین باعث تضعیف بیش از حد $TGF-\beta$ در ریه ها می شود که از ویژگی های سندرم مارفان به شمار می آید. این بیماری از الگوی توارث اتوزومال غالب پیروی می کند به این معنی که افرادی که فقط یک کپی از ژن جهش یافته مارفان FBN۱ را از هر پدر و مادر بیمار به ارث ببرند این اختلال قادر به انتقال به فرزندان به میزان ۵۰ درصد خواهد بود شکل (۲).



(شکل ۱)

پرولاپس میترال و دریچه آئورت از نشانه های سندرم مارفان است. با این حال شاخص اصلی که پاتولوژیست برای سندرم مارفان در نظر می گیرد وضعیت های زمینه ای که منجر به گشاد شدن دریچه آئورت و یا آنوریسم آئورت شده است، است. گاهی اوقات مشکلات قلبی آشکار است تا زمانی که تضعیف بافت همبند (دژنراسیون داخلی کستیک) در آئورت صعودی باعث آنوریسم آئورت یا دیسکسیون آئورت می شود که بایستی به موقع مورد جراحی اورژانسی قرار گیرد که در غیر این صورت منجر به مرگ خواهد شد. در طول بارداری حتی در صورت عدم وجود ناهنجاری های قلبی و عروقی زنان مبتلا



از میانگین دارند. برخی آنها قد بلند و اندام بلند و باریک با انگشتان دست و پای بلند دارند. آلت تناسلی فرد ممکن است بطور نامتناسب طولانی و باریک باشد و همچنین میچ دست نیز بسیار نازک است. نشانه های دیگر شامل انعطاف پذیری غیرطبیعی مشترک به کام بالا، پاها صاف، انگشتان چکشی، شانه ها به صورت خمیده و نشانه های کشش غیرقابل توضیح بر روی پوست. همچنین می تواند به درد در مفاصل، استخوان ها و عضلات در بعضی از بیماران شوند. برخی از افراد با مارفان دارای اختلالات گفتاری ناشی از کام علامت بالا و فک کوچک هستند. آرتروز زودرس ممکن است رخ دهد. دیگر علائم شامل دامنه حرکت محدود در باسن به دلیل سراسر استخوان ران بیرون زده و غیر طبیعی بودن عمق لگن است.

چشم ها

سندرم مارفان همچنین می تواند به طور جدی چشم ها را تحت تاثیر قرار دهد. در سندرم مارفان نزدیک بینی و استیگماتیسم شایع است و ممکن در رفتگی لنز چشم رخ دهد که در ۸۰ درصد بیماران در رفتگی لنز چشم دیده می شود.

سیستم قلبی-عروقی

جدی ترین نشانه های سندرم مارفان در ارتباط با سیستم قلبی-عروقی شامل: خستگی، تنگی نفس، تپش قلب، نامناسب بودن ضربان قلب، آنژیین صدری به همراه درد در بازوها و شانه ها و دست ها و پاها که اکثر این نشانه ها با گردش خون ناکافی همراه است.

مورمور شدن قلب و غیر طبیعی خواندن در نوار قلب و همچنین نارسایی

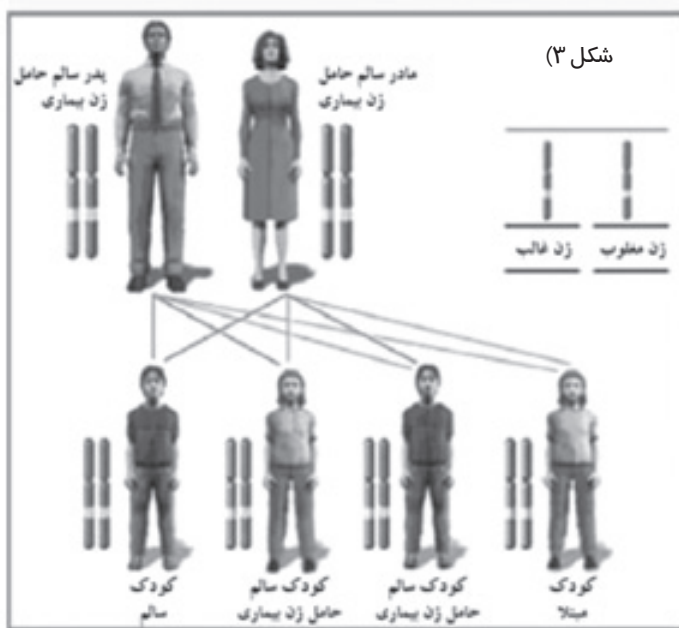


شکل (۴)

یا فرو رفته می شود. همین امر می تواند منجر به درد، تنگی نفس، یا سیانوز شود و اگر درمان نشود ممکن است منجر به مرگ شود.

سایر تظاهرات ریوی در سندرم مارفان شامل بیماری انسدادی

ریوی ایدیوپاتیک و یا تغییرات پاتولوژیک در ریه مانند تغییرات کیستی، آمفیوزم، پنومونی، برونشکتازی، تاول، فیروز آپیکال و ناهنجاری های مادرزادی هیپوپلازی است. شکل (۶).

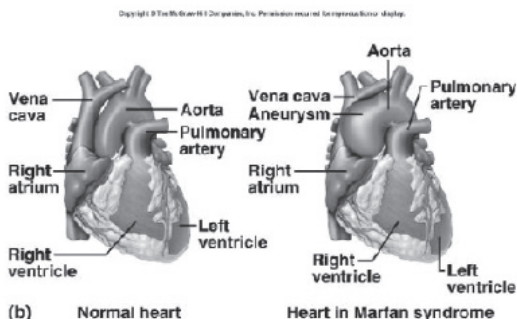


به سندرم مارفان در معرض خطر قابل توجهی از دیسکسیون آئورت هستند که اغلب منجر به مرگ خواهد شد. بنابراین زنان مبتلا به سندرم مارفان باید یک ارزیابی کامل پیش از بارداری دریافت و اکوکاردیوگرافی باید هر شش تا ده هفته در طول دوران بارداری انجام شود و برای ارزیابی از قطر ریشه آئورت استفاده می شود.

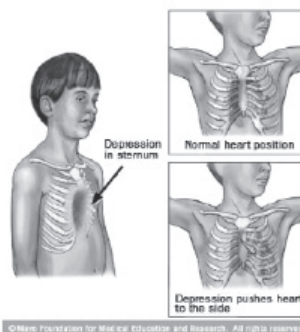
برای بسیاری از زنان مبتلا به سندرم مارفان در صورت رعایت رهنمودهای مذکور زایمان طبیعی، امن و امکان پذیر است. شکل (۵).

ریه ها

یکی از ویژگی های عمده سندرم مارفان نشانه ی ها ریوی هستند اما پنوموتوراکس خودبخودی شایع است. در پنوموتوراکس خودبخودی هوا به طور یک طرفه از ریه گریخته و فضای جنب بین دیواره ریه و قفسه سینه را اشغال می کند بنابراین ریه تا حدی فشرده



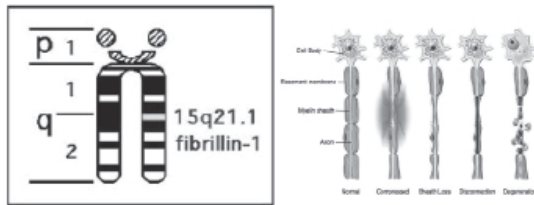
شکل (۵)



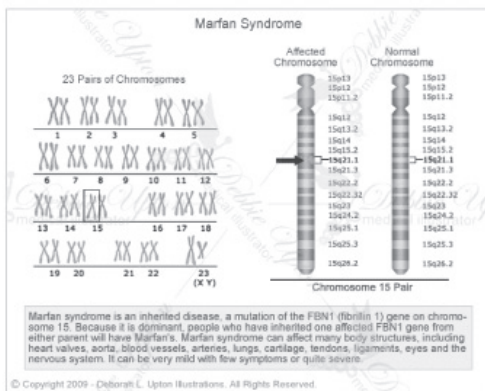
شکل (۶)

سیستم عصب مرکزی

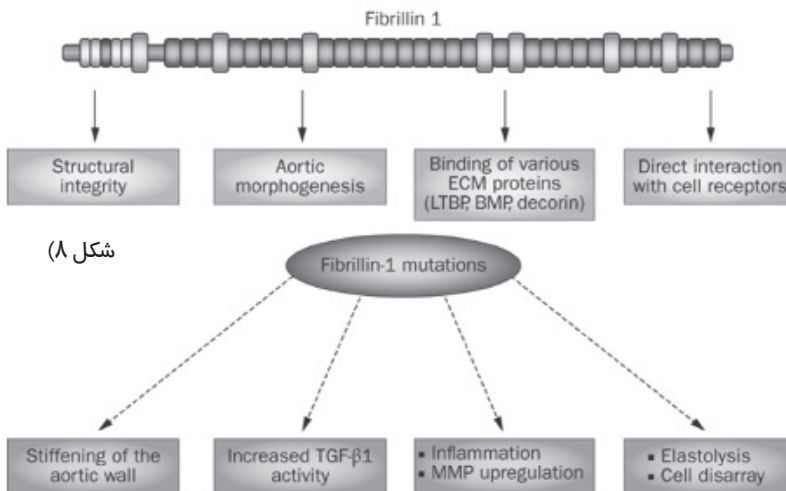
گشاد شدن سخت شامه، تضعیف بافت همبند از کیسه سخت شامه متصل به طناب نخاعی، می تواند کیفیت زندگی فرد را کاهش دهد که همه این موارد از نشانه های سندرم مارفان هستند. همین فاکتورها می توانند بدون ایجاد هرگونه نشانه های قابل توجهی برای مدت طولانی در فرد مبتلا به سندرم مارفان باقی بمانند اما اگر منجر به نشانه های بالینی شوند می توانند باعث کمر درد، درد ساق پا، درد شکم، سردرد یا اختلال در عصب اندام تحتانی باشند. سایر مسائل مرتبط با سندرم مارفان شامل بیماری دژنراتیو دیسک، کیست نخاعی و اختلال در عملکرد سیستم عصبی خودکار است. شکل (۷).



شکل (۷)



شکل (۸)



پاتوژنز سندرم مارفان

سندرم مارفان با جهش در ژن $FBN1$ روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۵ بصورت $15q21.1$ که کد کننده گلیکوپروتئین fibrillin-۱ است ایجاد می شود. این پروتئین جزئی از ماتریکس خارج سلولی است که برای نگهداری از فیبرهای الاستیک ضروری است. ماتریکس خارج سلولی برای پایدار نگهداشتن ساختار بافت همبند بسیار مهم است و همچنین به عنوان یک مخزن برای فاکتور رشد ($TGF-\beta$) عمل می کند.

فاکتور رشد تغییر دهنده بتا ($TGF-\beta$) نقش مهمی در سندرم مارفان دارد. $Fibrillin-1$ به طور مستقیم به صورت نهفته به $TGF-\beta$ متصل می شود. ساده ترین حالت نشانگان مارفان بیان کننده کاهش سطح $fibrillin-1$ است که خود باعث افزایش سطح $TGF-\beta$ خواهد شد.

اهمیت فاکتور رشد $TGF-\beta$ در اختلال ژنتیکی دیگری بنام سندرم لوییز-دیتز که ژن جهش یافته آن روی کروموزوم شماره ۳ قرار دارد اثبات شده است به خاطر همین سندرم مارفان اغلب با سندرم لوییز-دیتز از

progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome". Am J Med Genet C Semin Med Genet 139C (1): 4-9. doi:10.1002/ajmg.c.30068. PMID 16273535.

[3]. Pyeritz RE (June 2008). "A small molecule for a large disease". N. Engl. J. Med. 358 (26): 2829-31. doi:10.1056/NEJMe0804008. PMID 18579819.

[4]. (French) Marfan, Antoine (1896). "Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement [A case of congenital deformation of the four limbs, more pronounced at the extremities, characterized by elongation of the bones with some degree of thinning]". Bulletins et memoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris 13 (3rd series): 220-226.

[5]. Van de Velde, S; Fillman, R; Yandow, S (March 2006). "Protrusion acetabuli in Marfan syndrome. History, diagnosis, and treatment.". The Journal of bone and joint surgery. American volume 88 (3): 639-46. doi:10.2106/JBJS.E.00567. PMID 16510833.

[6]. Zipes, Libby Bonow Braunwald (2005). Braunwald's Heart Disease ~ A Textbook of Cardiovascular Medicine, Seventh Edition. United States of America: Elsevier Saunders. p. 1894. ISBN 0-7216-0509-5.

[7]. Dyhdalo, K; Farver, C (December 2011). "Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review.". American journal of clinical pathology 136 (6): 857-63. doi:10.1309/AJCP79SNDHGKQFIN. PMID 22095370.

[8]. Siepe, M; Löffelbein, F (June 2009). "[The Marfan syndrome and related connective tissue disorders]". Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten 32 (6): 213-9. PMID 19554831.

[9]. McKusick V (1991). "The defect in Marfan syndrome". Nature 352 (6333): 279-81. Bibcode:1991Natur.352..279M. doi:10.1038/352279a0. PMID 1852198.

[10]. Cotran; Kumar, Collins (1998). Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: W.B Saunders Company. ISBN 0-7216-7335-X.

[11]. Sotos JG (2008). The Physical Lincoln Sourcebook. Mt. Vernon, VA: Mt. Vernon Book Systems. p. 29. ISBN 978-0-9818193-3-4.

[12]. Northwestern Memorial Center for Heart Valve Disease. Marfan [syndrome].

نظر شباهت پاتولوژی و همپوشانی بالینی اشتباه گرفته می شود. شکل (۸).

تشخیص

معیارهای تشخیصی سندرم مارفان به صورت بین المللی در سال ۱۹۹۶ مورد توافق سازمان بهداشت جهانی قرار گرفت. تشخیص سندرم مارفان همان طور که ذکر شد بر پایه تظاهرات بالینی مانند نمای ساختاری اسکلت بدن یا چشم های غیرطبیعی یا اندام طولانی با قامتی غیرمعمول دست و پا و انگشتان باریک و میچ دست بسیار باریک و انعطاف غیرمعمول میچ دست و اختلال قلبی و کرونری و سیستم عصبی مرکزی استوار است. تا به حال درمانی برای سندرم مارفان ارائه نشده است اما امید است ژن درمانی در آینده بتواند این اختلال ژنتیکی را درمان کند.

منابع:

- [1]. Kainulainen K, Karttunen L, Puhakka L, Sakai L, Peltonen L (January 1994). "Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome". Nat. Genet. 6 (1): 64-9. doi:10.1038/ng0194-64. PMID 8136837.
- [2]. Dietz HC, Loeys B, Carta L, Ramirez F (November 2005). "Recent

نمایشگاه تجهیزات پزشکی اهواز

ستاد برگزاری نمایشگاه: تلفن: ۸۸۹۸۲۱۰۰ - ۴۲۹۱۷۰۰۰ نمابر: ۸۸۹۸۲۰۹۸ ۳۰ بهمن الی ۳ اسفند ماه ۱۳۹۳