

دکتر علیرضا فرخ^۱، دکتر هادی فرخ^۲، پروین آقازادگان^۳، دکتر محمد رضا فرخ^۴، آیشن آقازادگان^۵، مهدی فرخ^۶، سیده صدیقه سازگاری^۷، مهندس جمال الدین آقازادگان^۸، مهندس حسین آقازادگان^۹، سیروس فرخ^{۱۰}، بابک فرخ^{۱۱}، بهارک فرخ^{۱۲}، یدالله زاهدی^{۱۳}، ناهید زنبوری^{۱۴}، رباب امیدیان^{۱۵}، مرضیه علی دوست ملسکامی^{۱۶}، سیده سپینود میرمعزی^{۱۷}

۱- دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، دانشکده فناوریهای نوین، بیوشیمی
 ۲- پزشکی، ریاست سابق شبکه بهداشت شهرستان قومن، استان گیلان
 ۳- نویسنده همکار
 ۴- پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران
 ۵- کارشناس بیولوژی

سندرم مارفان (MSF)

تعریف بیماری

علت این ناهنجاری، جهش در کروموزوم ۱۵ است. تکه FBN1، بخشی از کروموزوم ۱۵ است که دچار اختلال می‌گردد. وظیفه این تکه بیان دستورالعمل ساخت فیبریلین است. زمانی که این ژن به درستی بیان نشود دستور ساخت فیبریلین به درستی بیان نشده و پروتئین ساختار اصلی خود را نخواهد داشت. این پروتئین نقش مهمی در ساختار بافت های پیوندی دارد. سراسر بدن از بافت های پیوندی تشکیل شده است. بنابراین ابتلا به این سندرم، بسیاری از ارگان ها را درگیر می کند مانند دستگاه اسکلتی، چشم، قلب، آئورت، عروق خونی، سیستم عصبی، پوست و ریه. در حال حاضر هیچ روش تشخیصی قبل از تولد در مورد این بیماری وجود ندارد. در صورت مبتلا بودن یکی از والدین، احتمال درگیری هریک از فرزندان ۵۰:۵۰ خواهد بود. البته با توجه به متغیر بودن شدت علائم این بیماری در بیماران مختلف، شدت علائم در فرزندان مبتلا ممکن است بیشتر یا کمتر از والدین باشد. در صورتی که دچار این بیماری بوده یا سابقه خانوادگی آن را دارید قبل از ازدواج؛ مشاوره ژنتیک را حتما مدنظر داشته باشید. تا آن جا که علائم بیماری به شما اجازه می دهد فعال باشید. افراد دچار این اختلال به علت احتمال خطر بروز مرگ ناگهانی باید از شرکت در ورزش های هوازی خودداری کنند. رژیم غذایی خاصی نیاز نیست.

پیش آگهی

عوارض قلبی-عروقی این بیماری می تواند تهدیدکننده حیات باشد. قبل از پیدایش جراحی اصلاحی بیشتر بیماران دچار این بیماری تا قبل از سن ۳۵ سالگی فوت می کردند. با مداخله جراحی، بیشتر بیماران طول عمر طبیعی خواهند

بافت های همبند در سرتاسر بدن یافت می شود و به اندام های مختلف از جمله قلب، رگ های خونی، استخوان ها و چشم ها قدرت و قابلیت ارتجاعی می دهد. سندروم مارفان روی این بافت ها تاثیر می گذارد. این سندروم به دلیل جهش در ژن FBN1 ایجاد می شود که مسئول تولید فیبریلین-۱ است، پروتئینی که به ساخت بافت های همبند کمک می کند. هنگامی که ژن FBN1 جهش پیدا کند، می تواند منجر به تولید فیبریلین-۱ غیرطبیعی شود که باعث ضعیف شدن و کشیدگی بافت های همبند شده و منجر به انواع مشکلات سلامتی شود. شدت علائم در این بیماری می تواند به طور گسترده ای بین افراد متفاوت باشد، حتی در میان افرادی که جهش ژنتیکی مشابهی دارند. برخی از افراد ممکن است علائم خفیفی داشته باشند که مورد توجه قرار نگیرد؛ در حالی که برخی دیگر ممکن است علائم شدیدی داشته باشند که نیاز به مدیریت مادام العمر دارد. سندرم مارفان یک اختلال ژنتیکی می باشد و این ناهنجاری به علت جهش در کروموزوم ۱۵ رخ می دهد. وظیفه این ژن بیان دستورالعمل ساخت فیبریلین است. سندرم مارفان نوعی اختلال وراثتی است که در اصل بافت همبندی بدن را هدف قرار می دهد و بیماران مبتلا به این سندرم دارای استخوان های بلندتر و عضلاتی شل تر از حد طبیعی هستند. در چشم ها و دستگاه قلب و عروق آنان اختلالات زیادی به وجود می آید. marfan شیوع و همه گیری شناسی این بیماری معمولا در هر ۱۰۰۰۰ نفر یک مورد ممکن است وجود داشته باشد ولی گفته شده ممکن است بین ۳۰۰۰-۵۰۰۰ هم وجود داشته باشد. هم اکنون در آمریکا ۲۰۰ هزار بیمار دچار سندرم مارفان وجود دارد. هم در کودکان و هم در بالغین و در زن و مرد ممکن است رخ دهد. این اختلال از ابتدای تولد وجود داشته و گاهی در نوزادان قابل تشخیص است. با این حال، علائم آن گاهی تا نوجوانی یا جوانی ظاهر نشده و شدت علائم نیز بسیار متغیر است. شیوع آن در خانم ها و آقایان برابر است.

داشت. سندرم مارفان یک اختلال مادام‌العمر است. پیش‌آگهی بیماری در سال‌های اخیر بیشتر شده است. تشخیص زودرس و پیشرفت تکنولوژی پزشکی کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشیده است. شاید پیش‌گیری از اتساع بیش از حد آئورت و گسیختگی آن توجیهی برای افزایش طول عمر بیماران باشد.

علائم سندروم مارفان

علائم سندرم مارفان حتی در میان اعضای خانواده با جهش ژنتیکی یکسان می‌تواند بسیار متفاوت باشد. برخی از افراد مبتلا به سندرم مارفان ممکن است علائم خفیف داشته باشند، در حالی که برخی دیگر ممکن است علائم شدید را تجربه کنند. برخی از علائم رایج سندروم مارفان عبارتند از:

- اندامی بلند و لاغر
- دست‌ها، پاها و انگشتان بلند
- کام بلند و باریک و دندان‌های شلوغ
- ستون فقرات خمیده (اسکولیوز) یا سایر ناهنجاری‌های ستون فقرات
- بدشکلی‌های قفسه سینه، مانند پکتوس کاوشگر یا پکتوس کاریناتوم
- مفاصل‌های پرموتحرک
- ترک‌های پوستی که بدون افزایش یا کاهش وزن قابل توجه ظاهر می‌شوند.
- کف پای صاف
- نزدیک‌بینی، دررفتگی عدسی‌ها، آب‌مروارید، گلوکوم، شروع زودرس آب‌مروارید یا سایر مشکلات بینایی
- سوفل قلب، آنوریسم آئورت، افتادگی دریچه میترال، نارسایی یا سایر مشکلات قلبی-عروقی
- فروپاشی خودبه‌خودی ریه یا سایر مشکلات تنفسی
- علائم سندرم مارفان در افراد مختلف بسیار متفاوت است و می‌تواند قسمت‌های مختلف بدن را تحت تأثیر قرار دهد.
- سایر علائم: کیود شدن آسان پوست (ناشایع)، خونریزی بیش از حد معمول (ناشایع).

• سندرم Marfanoid-progeroid-lipodystrophy: این یک شکل نادر و شدید از بیماری است که با پیری زودرس، لیپودیستروفی و ناهنجاری‌های اسکلتی مشخص می‌شود.

اندام‌های تحت تأثیر سندروم مارفان

سندرم مارفان می‌تواند چندین اندام بدن را تحت تأثیر قرار دهد، از جمله:

- سیستم قلبی-عروقی: مهم‌ترین خطر ابتلا به این بیماری مربوط به سیستم قلبی-عروقی است. این عارضه می‌تواند باعث کشیده شدن و ضعیف شدن آئورت (شریان بزرگی که خون را از قلب به سایر قسمت‌های بدن می‌برد)، آنوریسم آئورت یا دیسکسیون آئورت شود که ممکن است تهدیدکننده زندگی باشند. سندروم مارفان همچنین می‌تواند باعث افتادگی دریچه میترال شود. در نتیجه دریچه بین اتاقک فوقانی و پایینی سمت چپ قلب به درستی بسته نمی‌شود.
- سیستم اسکلتی: سندروم مارفان می‌تواند باعث مشکلات اسکلتی متعددی شود. از جمله اسکولیوز که یک انحنای جانبی ستون فقرات است و پکتوس اکاواتوم که در این وضعیت استخوان سینه در قفسه سینه فرو می‌رود. هیکل بلند و لاغر و دست‌ها و پاها بلند از دیگر ناهنجاری‌های اسکلتی هستند.
- چشم‌ها: این سندروم می‌تواند با ایجاد نزدیک‌بینی، دررفتگی عدسی و جداشدگی شبکیه، چشم‌ها را تحت تأثیر قرار دهد که همگی می‌توانند منجر به کاهش بینایی شوند.
- سیستم تنفسی: می‌تواند باعث مشکلات تنفسی مانند فروپاشی خود به خود ریه شود.
- پوست: ممکن است باعث ناهنجاری‌های پوستی شود، مانند ترک‌هایی که بدون افزایش یا کاهش وزن ظاهر می‌شوند.

توارث سندرم مارفان /FSM

سندرم مارفان (MSF) از الگوی توارث اتوزومی غالب پیروی می‌کند. انتقال غالب یک بیماری ژنتیکی به این مفهوم است که اگر فردی دارای یک نسخه از ژن معیوب باشد بیماری را

انواع سندروم مارفان

سه نوع سندرم مارفان وجود دارد که براساس شدت و علائم آن‌ها طبقه‌بندی می‌شوند:

- سندرم کلاسیک مارفان: این شایع‌ترین نوع سندروم است

نشان خواهد داد و نیاز به داشتن دو نسخه معیوب ژن فوق نیست. این در حالی است که در مورد بیماری های مغلوب فقط هنگامی بیماری ظاهر می شود که دو نسخه معیوب از یک ژن در فرد وجود داشته باشد و با داشتن یک ژن معیوب بیماری در فرد به صورت مخفی خواهد بود (ناقل یا نهفته). به این ترتیب برای ایجاد بیماری هایی نظیر مارفان کافی است یکی از والدین این بیماری را داشته باشد. البته بسیاری اوقات والدین سالم هستند و بیماری در اثر جهش جدید در فرد ظاهر می شود که در اکثر موارد در ارتباط با ژن بزرگی مانند FBN1 این گونه می باشد. این ژن روی کروموزوم Q2115 با ۶۵ آگزون می باشد، که حدود ۲۰۰۰۰۰ جفت باز را در بر می گیرد. یافتن موتاسیون های عامل بیماری در افراد مبتلا در ابتدا بسیار مشکل بود، اما صدها مورد اکنون گزارش شده اند.

علت سندروم مارفان

این اختلال به دلیل نقص ژنتیکی ایجاد می شود. ژنی که مربوط به تولید پروتئین در بافت همبند است، تحت تاثیر قرار گرفته و خاصیت ارتجاعی و استحکام بافت همبند دچار مشکل می شود. در بیشتر این بیماران ژن غیرطبیعی از والدین به ارث رسیده است. احتمال انتقال این ژن از والدین به فرزند ۵۰٪ است. حدود ۲۵٪ از بیماران ژن معیوب را از والدین به ارث نبرده و جهش ژنتیکی جدید علت آن است.

تشخیص سندروم مارفان

این بیماری را می توان از طریق ترکیبی از ارزیابی بالینی و آزمایشات ژنتیکی تشخیص داد. پزشک معمولاً ویژگی های فیزیکی و سابقه پزشکی بیمار را ارزیابی می کند تا مشخص کند که آیا معیارهای تشخیصی سندروم مارفان را دارد یا خیر. معاینه فیزیکی ممکن است ناهنجاری های اسکلتی مانند هیکل بلند و لاغر، دست ها و پاهای بلند، ستون فقرات خمیده (اسکولیوز) و قفسه سینه ای که به داخل فرو رفته یا بیرون زده را نشان دهد.

معاینه چشم ممکن است نزدیک بینی، دررفتگی عدسی ها، آب مروارید، گلوکوم و شروع زودرس آب مروارید را نشان دهد. همچنین ممکن است پزشک برای ارزیابی عملکرد قلب و آئورت بیمار، اکوکاردیوگرام تجویز کند. آزمایش ژنتیکی می تواند با شناسایی جهش در ژن FBN1، تشخیص سندروم مارفان را تایید کند.

ارزیابی های معمول عبارتند از:

- آزمایش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، اسکن توموگرافی یا اشعه ایکس، که می تواند در برخی افراد برای بررسی انجام شود.
- اکوکاردیوگرام، که برای بررسی آئورت شما از نظر بزرگ شدن، پارگی یا آنوریسم (تورم حباب مانند به دلیل ضعف در دیواره شریان) استفاده می شود.
- الکتروکاردیوگرام (EKG)، که برای بررسی ضربان و ریتم قلب استفاده می شود.
- ارزیابی چشمی، که برای بررسی سلامت چشم از نظر آب مروارید و آب سیاه انجام می شود.

درمان سندروم مارفان

هدف درمان ثابت نگه داشتن روند بیماری قبل از این که به مراحل حاد رسیده و عوارض خطرناکی را ایجاد نماید. برخی از افراد دارو تجویز می نمایند که استفاده از این داروها نیز خود یک بحث چالش انگیز است. بتابلوکرها فرآیند دیلاتاسیون را به تاخیر می اندازند. آنتی کوآگولانت از قبیل وارفارین پس از جایگزینی در پیچه قلب مصنوعی ضرورت می یابد. آنتی بیوتیک تراپی داخل وریدی در طی روش های قلبی برای جلوگیری از آندوکاردیت باکتریال ضروری است. جراحی های قلبی - عروقی امکان بقا بیشتر بیمار را فراهم می آورد. در برخی موارد اسکلیوز شدید نیز نیاز به مداخله شدید جراحی دارد. استفاده از لیزر نیز برای درمان کندگی شبکه مفید است. معمولاً درمان خاصی برای این سندرم وجود ندارد، بنابراین درمان بر مدیریت علائم و کاهش خطر عوارض تمرکز دارد. از آن جایی که سندرم مارفان چندین قسمت مختلف بدن را تحت تاثیر قرار می دهد، توسط تیمی از پزشکان متخصص درمان می شود.

اگر قلب و آئورت، شریان اصلی بدن، به طور قابل توجهی تحت تاثیر قرار گیرند، ممکن است یک مشکل جدی ناشی از سندرم مارفان رخ دهد. این می تواند منجر به کاهش امید به زندگی شود. درمان بستگی به این دارد که کدام قسمت از بدن تحت تاثیر قرار گرفته است. آنوریسم آئورت ممکن است با دارو یا دارو به علاوه جراحی درمان شود. از دارو برای کاهش فشار خون برای کمک به جلوگیری از پارگی آنوریسم و ایجاد تشریح آئورت استفاده می شود. اسکولیوز شدید و مشکلات استخوان سینه ممکن

است نیاز به جراحی داشته باشد. بیماری های چشمی نیز ممکن است نیاز به جراحی داشته باشند.

سایر موارد درمان عبارتند از:

- اکوکاردیوگرام سالانه برای نظارت بر اندازه و عملکرد قلب و آئورت
- معاینه اولیه چشم بالامپ شکاف برای تشخیص دررفتگی عدسی، همراه با پیگیری دوره ای
- نظارت دقیق بر سیستم اسکلتی به ویژه در دوران کودکی و نوجوانی
- داروهای مسدودکننده بتا برای کاهش فشار خون و کاهش استرس روی آئورت
- آنتی بیوتیک ها و سایر داروها ممکن است قبل از هر گونه عمل دندانپزشکی یا اداری تناسلی برای کاهش خطر عفونت در افرادی که دچار افتادگی دریچه میترال هستند یا دارای دریچه های مصنوعی قلب هستند، ضروری باشد.

مدیریت سندرم مارفان

برای مدیریت سندرم مارفان باید بیمار داروهایی مصرف کند و سبک زندگی خود را تغییر دهد.

۱. داروها برای درمان سندرم مارفان

از داروها برای مدیریت علائم مرتبط با این بیماری استفاده می شود. به عنوان مثال، مسدودکننده های بتا می توانند به کاهش خطر تشریح آئورت کمک کنند که یک وضعیت تهدیدکننده زندگی است و ممکن است در افراد مبتلا به سندرم مارفان رخ دهد.

مسدودکننده های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) می توانند به کاهش اندازه آئورت و جلوگیری از پارگی آن کمک کنند. بیماران مبتلا به این سندروم در معرض افزایش خطر ابتلا به آریتمی (ضربان قلب نامنظم) هستند. برای درمان این علائم می توان از داروهایی مانند مسدودکننده های کانال کلسیم و داروهای ضد آریتمی استفاده کرد.

از داروها برای مدیریت علائم مرتبط با این بیماری استفاده می شود. به عنوان مثال، مسدودکننده های بتا می توانند به کاهش خطر تشریح آئورت کمک کنند.

۲. جراحی

ممکن است جراحی برای ترمیم یا جایگزینی آنوریسم آئورت یا سایر عوارض قلبی عروقی ضروری باشد. جایگزینی ریشه آئورت رایج ترین عمل جراحی است که در بیماران مبتلا به

سندرم مارفان انجام می شود. در این روش، بخش بزرگ شده آئورت با یک پیوند مصنوعی جایگزین می شود.

سایر گزینه های جراحی عبارتند از:

- تعمیر یا تعویض دریچه
 - بای پس شریانی
 - پیوند ریه در مواردی که فشار خون ریوی ایجاد می شود.
- #### ۳. اصلاح سبک زندگی

اصلاح سبک زندگی می تواند به مدیریت علائم کمک کند. بیماران باید از بلند کردن اجسام سنگین و ورزش های پرتحرک خودداری کنند. زیرا خطر دیسکسیون آئورت را افزایش می دهد. فعالیت بدنی منظم و رژیم غذایی سالم خطر ابتلا به بیماری های قلبی-عروقی را کاهش می دهد.

طول عمر بیماران سندرم مارفان

از اواخر دهه ۱۹۷۰ پیشرفت های پزشکی (به ویژه در جراحی قلب) موجب شده است که امید به زندگی در بیماران مبتلا به سندرم مارفان افزایش یابد. در گذشته امید به زندگی این بیماران ۳۲ سال بود، ولی امروزه بعضی از بیماران می توانند بیش از ۷۲ سال عمر کنند. تشخیص بیماری در سن کم بهتر است، زیرا بیماری با گذشت زمان پیشرفت می کند.

منابع

- 1-BOLLERO, P., ARCURI, L., MIRANDA, M., OTTRIA, L., FRANCO, R., and BARLATTANI JR, A. 2017. MARFAN SYNDROME: ORAL IMPLICATION AND MANAGEMENT. ORAL & Implantology.
- 2-Hao, W., Fang, Y., Lai, H., Shen, Y., Wang, H., Lin, M., and Tan, L. 2017. Marfan syndrome with pneumothorax: case report and review of literatures. Journal of thoracic disease 9, E1100.
- 3-Kainulainen, K., Pulkkinen, L., Savolainen, A., Kaitila, I., and Peltonen, L. 1990. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. New England Journal of Medicine 323, 935-939.
- 4-Pyeritz, R. E. 2017. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. Annals of cardiothoracicsurgery. 595, 6.
- 5-Wright, M. J., Connolly, H. M., Otto, C. M., Lockwood, C. J., and Yeon, S.B. 2014. Pregnancy and Marfan syndrome.
- 6-Zucker, E. J. 2018. Syndromes with aortic involvement: pictorial review. Cardiovascular diagnosis and therapy 8, S71.
- 7-Clevelandclinic.org.
- 8-Doctoreto.com.
- 9-Doctormirkazemi.com.
- 10-DrDr.ir.
- 11-Erythron-lab.com.
- 12-Farjadgorup.com.
- 13-Hopkinsmedicine.org.
- 14-Mayoclinic.org.
- 15-Mendel-lab.com.
- 16-Novingenetic.com.
- 17-Radoir.org.