



Marfanin oireyhtymä

Marfanin oireyhtymän etiologia ja patofysiologia ovat alkaneet selvitä. Ne ovat osoittautuneet biolääketieteellisesti mielenkiintoisiksi ja avaavat uusia lääkahoitomahdollisuuksia. Oireyhtymän tunnistamiseksi on vuonna 2010 hyväksytty uusittu diagnostinen kriteeristö, joka huomioi oireyhtymän muutkin kuin salakavalat kardiovaskulaaripiirteet. Oireyhtymää sairastavien varhainen diagnostiikka on tärkeää ja potilaiden ohjaaminen hoitoon ja seurantaan välttämätöntä. Suomessa potilaiden hoito ja seuranta olisi hyödyllistä keskittää.

Marfanin oireyhtymä (MFS) on salakavala perinnöllinen sidekudoksen sairaus. Tärkein siihen liittyvä terveysongelma on oireeton nousevan aortan laajentuma. Laajentuman dissektoituminen eli aortan sisäkalvon repeytyminen ja verenvuoto seinämän välikerrokseen tapahtuu usein ennakoimatta, ja seurauksena voi olla äkkikuolema. MFS:ään kuuluu myös silmien, luuston, hermoston, keuhkojen ja ihon ongelmia, jotka ovat eteneviä ja edellyttävät monialaista lääketieteellistä huomiota.

Tiedot MFS:n esiintyvyydestä ovat epävarmoja. Sen arvioidaan olevan 1:5 000–10 000, joten Suomessa olisi tämän mukaan 500–1 000 potilasta. Sukupuolieroa ei sairastavuudessa ole. 1970-luvun alussa MFS-potilaan keskimääräinen kuolinikä oli 32 vuotta ja elinajan odotteen mediaani 48 vuotta. Varhaisen diagnostiikan ja potilaiden seurannan sekä aortan laajentuman ja akuutin dissektoituman korjausleikkausten myötä elinajan odote on nykyisin lähes normaali (Murdoch ym. 1973, Silverman ym. 1995). Ennusteen paranemista osoittavat luvut perustunevat osittain valikoituneisiin potilasaineistoihin.

Kansainvälisten potilasrekisterien ansiosta ja molekyyli-genetiikan kehityksen seurauksena MFS:n ja muiden aortan sairauksien piirteet ovat rajautumassa ja käyttökelpoinen luokittelu muotoutumassa. Koe-eläinmallit antavat mahdollisuuksia patogeneesin ymmärtämiseen ja hoidon kehittämiseen.

Katsauksen tavoitteena on selostaa, mitkä ovat MFS:n kliiniset piirteet, diagnostiset kriteerit ja ongelmien hoitoperiaatteet. Ehdotamme myös, miten MFS-potilaiden hoito ja seuranta tulisi maassamme järjestää.

Marfanin oireyhtymän kliiniset piirteet

MFS:n kuvasi Antoine Marfan 1896. Hän kokosi vuosikymmenien kuluessa yli sadan potilaan aineiston ja huomasi MFS:n periytyvyyden. Sitten oireyhtymän kliiniset piirteet ovat vähitellen selkiytyneet. Erityisen hyödylliseksi on osoittautunut kansainvälinen UMD-FBNI-mutaatiorekisteri ja siihen koottu kliininen tietokanta (TAULUKKO 1) (Favre ym. 2007).

MFS:n keskeiset sairauspiirteet ilmenevät sydämessä ja verisuonistossa, silmissä, luustossa, keuhkoissa, selkäydinkanavassa sekä ihossa (KUVA 1). Piirteet vaihtelevat vähäisistä vaikeisiin. Koska MFS periytyy vallitsevasti, sukuselvitys voi paljastaa sairauden jo oireetomalla lapsella.

Sydän ja verisuonisto. Keskeisin ongelma on vuosien kuluessa tapahtuva nousevan aortan laajentuminen (KUVA 2), mutta muutkin aortan osat voivat laajentua (Mimoun ym. 2011). Genotyypin fenotyyppitutkimuksen mukaan yli 60-vuotiaista FBNI-mutaation kantajista 97 %:lla oli todettu aortan laajentuma ja 74 %:lla sydäntapahtuma (Detaint ym. 2010, Eleftheriades ja Farkas 2010). Laajentu-

HARVINAISET SAIRAUDET

TAULUKKO 1. *FBN1*-geenimutaatioiden kantajien kliiniset piirteet.*

Elinsysteemi/piirre	Todettu	Tutkittuja	%
Luusto			
Pitkäsormisuus	751	969	78
Pitkäraajaisuus	522	947	55
Nivelten ylitaipuisuus	600	956	63
Skolioosi	508	965	53
Rintakehän epämuotoisuus	570	962	59
Kyynärnivelen ojennusvaje	153	974	16
Lonkkamaljan protruusio	69	299	23
Talipes planus	402	864	47
Korkea suulaki	639	932	69
Leukojen purentavika	372	843	44
Kasvojen tyyppiirteet	443	913	49
<i>Ortopedisia leikkauksia</i>	<i>113</i>	<i>983</i>	<i>12</i>
Silmät			
Linssiluksaatio	542	1013	54
Likitaittoisuus	453	865	52
Kaihi	39	983	4
Verkkokalvon irtauma	65	980	7
Glaukooma	19	905	2
<i>Linssileikkauksia</i>	<i>122</i>	<i>910</i>	<i>13</i>
Sydän ja verisuonet			
Nousevan aortan laajentuma	775	1013	77
Nousevan aortan dissektoituma	145	1013	14
Laskevan aortan dissektoituma ennen 50 vuoden ikää	66	1013	2
Hiippaläpän prolapsi	533	983	54
Mitraalinen regurgitaatio	313	599	33
Aorttaläpän vuoto	205	975	21
<i>Aorttaleikkauksia</i>	<i>282</i>	<i>1011</i>	<i>21</i>
<i>Pelkkiä läppäleikkauksia</i>	<i>45</i>	<i>1004</i>	<i>4</i>
Iho, tukikalvot			
Ihon venytysjuovat	444	945	47
Tyriä	96	988	10
Keuhkot			
Ilmarinta	73	1002	7
Keskushermosto			
Duuran ektasia	154	292	53

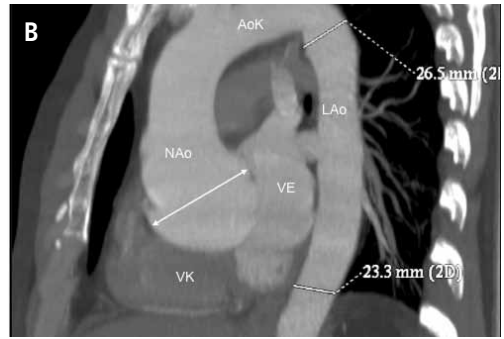
*Kansainväliseen UBM-*FBN1*-mutaatiorekisteriin (803 eri mutaatiota) koottujen 1013 potilaan kliinisten tietojen perusteella (Faire ym. 2007). Tutkituista 95 %:lla voitiin varmistaa MFS aiempaa Ghent 1996 -kriteeristöä käyttäen.



KUVA 1. Marfanin oireyhtymää sairastava poika 13 vuoden iässä. Diagnoosi tehtiin viisivuotiaana epäsuhtaisen ja ikäkäyrät ylittävän pituuskasvun sekä skolioosin perusteella; aikuispituus oli 205 cm. Linssiluksaatiota ei todettu. Potilas kärsi vuosien ajan vaikeista päänsäryistä. Kahdenkymmenenkolmen vuoden iässä potilas sai odottamatta vatsa-aortan dissektoituman, joka hoidettiin proteesilla. Vuotta myöhemmin seurasi akuutti nousevan aortan dissektoituma, joka hoidettiin aortan ja aorttaläpän yhdistelmäproteesilla. Potilas menehtyi 26 vuoden iässä aivovaltimoverenvuotoon. Hänellä oli *FBN1*-geenin uusi c.7039_7040delAT-mutaatio.

maan liittyi usein aorttaläpän vuoto. Hiippaläpän prolapsia ja vuotoa esiintyy neljänneksellä potilaista, erityisesti lapsuusiässä diagnosoiduilla ja naisilla. Alle 40-vuotiaiden aortan dissektoitumista puolet johtuu MFS:stä (Hiratzka ym. 2010). Lapsen MFS on taudinkultaan aggressiivinen (Stheneur ym. 2011). Lapsuudessa diagnosoiduista potilaista yli 80 %:lla havaittiin nousevan aortan laajentuma, hiippaläpän vuoto tai molemmat (Morse ym. 1990).

Silmät. Yli puolella MFS-potilaista on silmäongelmia. Merkittävin ongelma on tavallisesti jo nuoruusiällä kehittyvä linssiluksaatio (Nemet ym. 2006). Usein siihen liittyy vaikea likitaittoisuus ja verkkokalvon irtauman riski. Kaihin ja glaukooman kehittyminen on mahdollista. Värikalvo voi olla hypoplastinen ja sarveiskalvo litteä. Silmälyödysten arviointi



KUVA 2. Aortan laajentuman tyyppilöydöksiä eri kuvantamismenetelmillä. **A)** Kaikukuvaus. **B)** Tietokonetomografia (TT). Lyhenteiden selitykset: VE = vasen eteinen, VK = vasen kammio, OK = oikea kammio, HL = hiippaläppä, AL = aorttaläppä, NAO = nouseva aortta, AoK = aortan kaari, LAo = laskeva aortta.

vaatii silmälääkärin tutkimuksen. Luksaation voi todeta iridodoneesikokeella: värikalvo aaltoilee potilaan käännellessä nopeasti päätään. MFS-potilaan silmä on herkkä ulkoiselle vammalle, josta voi seurata muun muassa verkkokalvon irtaama. MFS-potilaan näköä voidaan parantaa lasikorjauksella. Luksoituneen linssin operatiivinen poisto ja korvaaminen keino-linssillä on myös mahdollista, mutta leikkaus lisää verkkokalvon irtauman ja glaukooman kehittymisen riskiä.

Luusto, nivelet ja lihaksisto. Liikuntaelimestön ongelmat ovat moninaisia (TAULUKKO 1) (Jones ym. 2007, Voermans ym. 2009). MFS-epäily syntyy usein lapsen nopean kasvun vuoksi, erityisesti murrosiässä. MFS-potilaat ovat useimmiten hoikkia, lihaksistoltaan heikkoja ja kömpelöitä. Aikuisten miesten keskipituus on $191,3 \pm 9$ cm ja naisten $175,4 \pm 8,2$ cm, mutta kaikki Marfanin oireyhtymää sairastavat eivät ole pitkiä (Erkula ym. 2002). MFS-potilas voi olla myös ylipainoinen. Hämähäkkisormisuutta eli araknodaktyliaa (KUVA 3) on lähes kaikilla, suhteetonta pitkäraajaisuutta ja nivelten ylitaipaisuutta (kynärniveltä lukuun ottamatta) esiintyy yli puolella potilaista. Rintakehän etuosan epämuotoisuus voi olla joko carinatum- tai excavatum-tyyppistä (KUVA 4). Skolioosin (ja samanaikaisen kyfoosin) vaikeusaste vaihtelee. Lonkkanivelen protrusio eli painuminen lantioon aiheuttaa liikerajoitusta ja on todettavissa radiologisesti (Faivre ym. 2007). Jalkaterä on usein

pitkä ja kapea, holvi matala ja kantaluu valgukseen taipunut.

Epäsuhtaista pitkäraajaisuutta arvioidaan mittaamalla niin sanottu sylimitta eli sivuille suoraan nostettujen yläraajojen keskisormien kärkien etäisyys toisistaan ja vertaamalla tulosta pituuteen. Jos aikuisen syli-pituussuhde on yli 1,05, viittaa tulos MFS:ään. Myös istumapituutta (selän pituuden %-osuus pituudesta) voidaan käyttää mittasuhteiden arviointiin.



KUVA 3. Araknodaktyliaa arvioidaan ranne- ja peukalokokeilla. Rannekokeessa peukalon ja pikkusormen kärkijäsenten tulee ulottua selvästi toistensa rinnalle. Peukalokokeessa peukalon on ulotuttava kärkijäsenen verran kämmenreunan yli.



KUVA 4. Marfan-potilailla on useimmiten rintakehän etuosan epäsymmetrinen epämuodostuma. **A)** Pectus carinatum. **B)** Pectus excavatum.

YDINASIAT

- ▶▶ Marfanin oireyhtymä on perheittäin ilmenevä sairaus, joka tunnistamattomana voi johtaa äkkikuolemaan.
- ▶▶ Uusien diagnostisten kriteerien avulla oireyhtymä voidaan erottaa muista samankaltaisista sairauksista. Diagnoosi on varmistettavissa geenitutkimuksella.
- ▶▶ Oireyhtymän patofysiologia on selviämässä.
- ▶▶ Oikein ajoitetun kardiovaskulaarikirurgian lisäksi lääkahoito on parantanut potilaiden ennustetta merkittävästi.

Terveiden aikuisten istumapituus on 52–53 % koko pituudesta; lasten istumapituus muuttuu kasvun aikana, ja siksi tulosta on arvioitava ikäkäyrään verraten.

Tyttöjen pituusennuste voi murrosiän kasvupyrähdyksen aikana olla suuri ja ennakoita yli 190 cm:n pituutta aikuisena. Tämä usein huolestuttaa vanhempia. Lopullista pituutta voidaan koettaa pienentää aikaistamalla puberteettia hormonilääkityksellä 9–10 vuoden iässä.

Lihaksiston heikkous ja väsyvyys sekä tästä seuraava kömpelyys johtunevat osittain *FBN1*-mutaatiosta. MFS-potilaat kertovat usein kroonisista lihaskivuista (Voermans ym. 2009).

Aiemmin ortopedit korjasivat rintakehän epämuotoisuuden, jonka epäiltiin painavan sydäntä ja verisuonistoa ja vaikeuttavan hengitystä. Epämuotoisuus kuitenkin yleensä uusiutui. Skolioosin ehkäiseminen ei onnistu korsetilla. Skolioosin korjaus leikkauksella on harvoin mahdollista ja aiheellista. Jonesin ym. (2007) aineistossa vain 12 %:lle tehtiin selkäleikkaus. Jalkaterän hyvin hankalaa epäsuhtaa pyritään usein estämään jalkapöytäluiden kasvukeskusten luudutuksella.

Keuhkot. Epämuotoinen rintakehä voi aiheuttaa restriktiivisen keuhkofunktion heikentymän. Keuhkon kärkiosien rakkulamaiset laajentumat (bullat) ovat tavallisia. Tämä ai-

heuttaa sekä spontaanin että leikkauksenjälkeisen ilmarinnan riskin. MFS:n hiirimallissa on havaittu alveolaarisen keuhkokudoksen kehityshäiriö, joka voisi ihmisellä ilmetä emfyseemana (Habashi ym. 2006).

Hermosto. Jopa 70–95 %:lle MFS-potilaista kehittyy vähitellen lanne- ja ristirangan selkäydinkanavan ja kovakalvon laajentuma eli duuran ektasia (kuva 5). Se aiheuttaa alaselän kroonista, toisinaan alarajoihin säteilevää kipua ja lihasteikkoutta sekä joskus harvoin myös rakon tai suolen pareesioireita (Foran ym. 2005). Myös krooninen päänsärky voi liittyä kovakalvon laajentumaan. Ektasiat voivat työntyä laajoina pusseina nikamien välistä jopa pikkulantion alueelle. Äskettäin totesimme 18-vuotiaalla MFS-potilaalla laajan lantioon työntyneen duuran ektasian eli meningoseelen, joka oli erehdytty operoimaan munasarjakystana. Seurauksena oli likvorivuo- to, aivopaineen lasku ja erittäin hankala krooninen päänsärky.

Iho ja sidekalvot. Sidekudosheikkouden vuoksi MFS-potilailla on reisien, alavatsan, rintarauhasen, alaselän ja olkavarsien alueilla ihonalaisia repeämiä eli ihon venytysjuovia. Toistuvat nivustyvät ovat tavallisia.

Molekyyligenetiikkaa ja patofysiologiaa

Aortan laajentumat periytyvät yleensä vallitsevasti. Tästä seuraa potilaan lapselle 50 %:n riski saada aortan laajentuma, ja sairaus ilmeneekin useassa perättäisessä sukupolvessa.

MFS aiheutuu fibrilliini 1:tä koodaavan *FBN1*-geenin mutaatioista kromosomissa 15. MFS-potilaista 25–30 %:n arvioidaan saaneen sairauden uuden mutaation seurauksena. *FBN1*-geenin mutaatioita tunnetaan nykyisin jo lähes 2000. Mutaatio todetaan aineistosta riippuen 65–90 %:lla potilaista.

Käsitykset MFS:n patofysiologiasta ovat viime vuosina muuttuneet täysin. Fibrilliini 1 on solunulkoisen väliaineen tukiproteiini ja yksi valtimoiden keskikerroksen ja sydänläppien sidekudoksen mikrofibrilleistä. Ne osallistuvat kudosten kimmoisuutta säätelevien elastiinisaikeiden ylläpitoon. MFS:ssä tyypillinen

valtimoseinämän patologistaanatominen löydös on median kystinen nekroosi. Sitä luonnehtivat elastisten säikeiden hajoaminen ja epäjärjestys. Molekyylibiologisella tasolla fibrilliini 1:n tehtäväksi on todettu transformoivan kasvutekijä beetan (TGF- β) aktivointi ja signaaliketjun säätely. MFS-hiirimallissa aortan seinämän, aorttaläpän ja keuhkokudoksen TGF- β -pitoisuuden on todettu lisääntyneen, eli signaaliketju on yliaktivoitunut (Habashi ym. 2006). Liiallinen TGF- β aiheuttaa aortan seinämässä apoptoosia ja samalla sidekudoksen hallitsematonta kasvua, jonka seurauksena elastiset säikeet ovat epäjärjestyksessä. Tästä seuraa seinämän heikentynyt paineen sieto, laajentuminen ja dissektoituma. TGF- β -signaaliketjun toimintahäiriön uskotaan selittävän myös muut MFS:n kliiniset piirteet ja parhaillaan tutkitaan, miten tämä tapahtuu (Judge ja Dietz 2008, Ramirez ja Sakai 2010).

Äskettäin havaittiin, että MFS:n tapainen sairaus Loyes–Dietzin oireyhtymä (LDS) aiheutuu TGF- β -reseptorien geenien 1 ja 2, *TGFBR1* ja *TGFBR2*, mutaatioista. Mutaatiot *TGFBR1*-, *TGFBR2*- ja *SMAD3*-geeneissä johtavat TGF- β -signaaliketjun yliaktiivisuuteen.

Perinnöllinen aortan laajentuma tai dissektoituma voi johtua useiden muidenkin geenien mutaatioista (Loeys ym. 2004, Loeys ym. 2005). Suvuittain esiintyvä aortan laajentuma (TAAD) johtuu ainakin *TGFBR1*- ja *TGFBR2*-mutaatioista sekä *MYH11*-, *ACTA2*- ja *SMAD3*-mutaatioista. On selvittämättä, aiheuttavatko *MYH11*- ja *ACTA2*-mutaatiotkin TGF- β -signaaliketjun yliaktivoitumista.

Marfanin oireyhtymän diagnostiikka

Epäily MFS:stä herää sekä lapsilla että aikuisilla pituuden, hoikan ja pitkäraajaisen ruumiinrakenteen, rintakehän epämuotoisuuden, likitaittisuuden ja linssiluksaation perusteella. Valitettavan usein MFS paljastuu vasta aikuisiässä aortan dissektoituman jälkeen.

MFS:n diagnostisista kriteereistä on sovittu useaan otteeseen. Viimeisten kymmenen vuoden aikana julkaistut tutkimukset pohjautuvat niin sanottuihin Ghent 1996 -kriteereihin (De



KUVA 5. Duuran ektasia on selkädinkanavan ja selkäytimen kalvojen laajentuma lanne-ristiselän alueella. Ektasian koon radiologiseksi määrittämiseksi magneettikuvasta on useita menetelmiä. Yksinkertaisin on kanavan AP-mitta: duuran ektasiassa S1-mitta on suurempi kuin L4-mitta. Kuvassa S1-mitta = 6 (2,0 cm) ja L4-mitta = 4 (1,6 cm). Kuva artikkelista Oosterhof ym. 2001, julkaistaan The Radiological Society of North America (RSNA) luvalla.

Paepe ym. 1996), joiden mukaan diagnoosi perustuu elinsysteemi-ominaisuuksien arviointiin. Piirteet on jaettu diagnoosin kannalta vahvoihin ja heikkoihin. Lisäkriteereitä ovat lähisukulaisella diagnosoitu MFS ja mahdollisesti todettu *FBN1*-mutaatio. Kansainvälinen asiantuntijaryhmä on äskettäin tehnyt ehdotuksen selkeämmiksi MFS:n diagnostisiksi kriteereiksi (Ghent 2010 -kriteerit) (TAULUKKO 2) (Loeys ym. 2010). Kriteerien pohjana ovat genotyyppi-fenotyyppirekisterin tiedot (Faivre ym. 2007). MFS-diagnoosi tehdään edelleen kliinisten löydösten, sukutietojen ja *FBN1*-mutaation perusteella. Ratkaisevan tärkeitä löydöksiä on vain kaksi: aortan laajentuma tai dissektoituma ja linssiluksaatio. Yhdessä nämä löydökset riittävät MFS-diagnoosiin. Mainittujen päälöydösten lisäksi huomioidaan elinsysteemien löydöksiä, jotka pisteytetään (1–3) (TAULUKKO 3). MFS:n perussyiksi hyväksytään vain *FBN1*-mutaatio, mutta mutaatio ei yksin riitä diagnoosiin (Faivre ym. 2009).

TAULUKKO 2. Marfanin oireyhtymän diagnostiset kriteerit (Ghent 2010 -kriteeristö).

A. Tutkittavalla ei ole MFS-lähisukulaista

- (1) AoDil ja EL = MFS
- (2) AoDil ja *FBN1* = MFS
- (3) AoDil ja Syst (≥ 7 p.) = MFS
- (4) EL ja *FBN1*/AoDil = MFS

EL +/- Syst +/- *FBN1* = ELS

Lievä AoDil¹ ja Syst (≥ 5 p.), ei EL = MASS

Lievä AoDil¹ ja MVP ja Syst (< 5 p.), ei EL = MVPS

B. Tutkittavalla on MFS-lähisukulainen

- (5) EL = MFS
- (6) Syst (≥ 7 p.) = MFS
- (7) AoDil = MFS

¹Lievä AoDil: aortan tyven läpimitta $<$ iänmukainen keskiarvo $+2SD$

MFS = Marfanin oireyhtymä, AoDil = aortan laajentuma tai dissektoituma, EL = ektopia lentis eli linssiluksaatio, Syst = elinsysteemi-piirre, MVP = mitraaliprolapsi, MVPS = mitraaliprolapsioireyhtymä, ELS = suvuittain esiintyvä linssiluksaatio, MASS = MASS-oireyhtymä

Kriteeristön tulkintaa: Aortan laajentuma: aikuisilla aortan tyven läpimitta \geq iänmukainen keskiarvo $+2SD$ (lapsilla $3SD$). Jos tutkittavalla on sekä aortan laajentuma että linssiluksaatio tai vain toinen näistä ja *FBN1*-mutaatio, MFS-diagnoosi voidaan tehdä. Jos hänellä on pelkkä linssiluksaatio, *FBN1*-mutaation tulee olla sellainen, jonka tiedetään liittyvän aortan laajentumaan. Jos hänellä on pelkkä aortan laajentuma, elinsysteemi-lyööksistä tulee kertyä vähintään seitsemän pistettä. MFS-diagnoosi edellyttää huolellista paneutumista kriteereihin, sukuselvitystä ja usein myös kallista *FBN1*-mutaatiotutkimusta.

MASS-fenotyyppi

Aiemmin on erotettu myös lievä Marfanin oireyhtymä eli MASS-fenotyyppi. Sen diagnostiset kriteerit eivät ole täsmentyneet. Kliinisiä piirteitä olivat likitaittoisuus, hiippaläpän prolapsi, lievä stabiili aortan laajentuma sekä vähäiset ihoon ja luustoon liittyvät Marfanin oireyhtymän piirteet. Näistä löydöksistä potilaalla tulee olla ainakin kolme. Osalla MASS-fenotyypin potilaista on *FBN1*-mutaatio, ja heille kehittyy MFS.

Marfanin oireyhtymän erotusdiagnostiikka

508 Potilasaineistojen aikaisempaa huolellisempi tarkastelu ja diagnostiikan varmentaminen

geenitutkimuksin on paljastanut, että aortan laajentumisen ja dissektoituman voi aiheuttaa heterogeeninen joukko sairauksia, joista osassa on MFS:n kliinisiä piirteitä (TAULUKKO 4). On myös ilmennyt, että mutaatio *FBN1*-geenissä voi aiheuttaa muunkin sidekudos-oireyhtymän kuin MFS:n. Erotusdiagnostisesti tärkeitä sairauksia ovat Loeys–Dietzin oireyhtymä (LDS), suvuittain esiintyvä rinta-aortan aneurysma (TAAD) sekä kaksiliuskainen aorttaläppä (BAV). Kaikki nämä periytyvät vallitsevasti.

Ateroskleroosin komplikaationa aortan laajentuma tai dissektoituma ilmenee myöhäisellä iällä ja paikantuu useimmiten laskevaan aorttaan. Aortan dissektoitumista tapahtuu harvoin Turnerin ja Noonanin oireyhtymissä, kontrakturaalisessa araknodaktyliassa ja vallitsevasti periytyvässä polykystisessä munuaistaudissa. Aortan laajentumaa voi ilmetä myös eräissä tu-lehduksellisissa sidekudossairauksissa.

Aorttasairauden ilmenemisen ja ennusteen sekä kirurgisten hoitoperiaatteiden osalta TAAD muistuttaa MFS:ää. Molekyylogeneettisesti TAAD on heterogeeninen, sillä sen syyksi on paljastunut mutaatiot useammassa geenissä (TAULUKKO 4) (Loeys ym. 2010, van de Laar ym. 2011).

Marfan-potilaan aorttasairauden konservatiivinen hoito

Liikuntarajoitukset. Kevyt, säännöllinen liikunta on suositeltavaa. Sellaisia urheilulajeja on vältettävä, joissa on voimakkaan fyysisen kontaktin mahdollisuus ja joissa verenpaine voi yhtäkkisesti nousta korkeaksi, kuten painonnostossa. MFS:ää sairastavat miehet vapautetaan asevelvollisuudesta. Yksityiskohtaiset käytännön ohjeet löytyvät American Heart Associationin suosituksesta (Baron ym. 2004).

Lääkehoito. Useita lääkeaineryhmiä on käytetty hidastamaan aortan laajentumista MFS-potilailla, mutta näyttö niiden tehosta on ollut vaihtelevaa. Beetasalpaajia käytetään sekä aikuis- että lapsipotilailla, koska niiden uskotaan vähentävän aortan hemodynaamista kuormitusta. Beetasalpaajan vaikutusta aortan laajentumaan on tutkittu ainoastaan yhdessä

etenevässä kontrolloidussa tutkimuksessa, jossa suurella propranololiannoksella aortan laajentuminen hidastui (Shores ym. 1994). Jos aortan tyvi on laajentunut huomattavan paljon, beetasalpaajalääkityksestä ei ole enää hyötyä (Tierney ym. 2007). Kuuden tutkimuksen meta-analyysissä (802 potilasta) beetasalpaajalla ei todettu olevan merkittävää vaikutusta kuolleisuuteen tai päätetapahtuman ilmaantuvuuteen (Gersony ym. 2007).

ACE:n estäjät kuten perindopriili saattavat hidastaa MFS-potilaiden aortan tyven laajentumista ja vähentävät muun muassa plasman latentin ja aktiivisen TGF- β :n sekä metalloproteiinaasin MMP-2 ja MMP-3 pitoisuuksia. Tutkimusaineistot ovat kuitenkin toistaiseksi pieniä (Ahimastos ym. 2010).

Angiotensiinireseptorin (ATR:n) salpaajat ovat erittäin lupaava lääkeryhmä aortan laajentumisen hidastamisessa tai jopa estämisessä, koska TGF- β -signaaliketjun yliaktiivisuudella on todennäköisesti keskeinen osuus aortan seinämärakenteen muutosten synnysssä. MFS:n hiirimallissa aortan laajentuma esityi ja seinämän rakenne pysyi normaalina sekä TGF- β :n vasta-ainetta että sen antagonistia losartaania antamalla (Habashi ym. 2006). Samassa tutkimuksessa beetasalpaaja ei estänyt seinämän muutoksia. Tuoreessa, pienessä tutkimuksessa losartaanin lisääminen beetasalpaajahoitoon hidasti lapsipotilaiden aortan tyven laajentumista merkittävästi ja niin teki myös perindopriili (Brooke ym. 2008, Ahimastos ym. 2010). Näiden lupaavien tuloksien vuoksi kaivataan kipeästi kontrolloituja tutkimuksia, joissa lääkkeitä verrataan toisiinsa. Tutkimuksia onkin meneillään niin Yhdysvalloissa kuin Euroopassa.

Nykyisten suositusten perusteella heti diagnoosin varmistuttua kaikille MFS-potilaille tulisi aloittaa beetasalpaajalääkitys, jos siitä ei aiheudu liiallisia haittavaikutuksia. Kansainväliseksi käytännöksi muun muassa hiiritutkimusten tulosten perusteella näyttää leviävän ATR:n salpaus, vaikka tieteelliset tutkimukset esimerkiksi losartaanin hyödyistä ovat vasta aluillaan (Williams ym. 2008, Radonic ym. 2010). Mielenkiintoinen on havainto, että lääkevaikutusta voitaisiin seurata seerumin

TAULUKKO 3. Marfanin oireyhtymän Ghent 2010 -kriteeristön elinsysteemi- ja piirteiden arviointi.

	Pisteet
Ranne- ja peukalopiirre	3
Pelkkä rannepiirre	1
Pelkkä peukalopiirre	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum ja rintakehän muu deformiteetti	1
Kantapään valgusdeformiteetti	2
Pelkkä lattajalka	1
Ilmarinta	2
Duuran ektasia	2
Lonkkanivelen protruusio	2
Pienentynyt istumapituuden prosenttiosuus ja suurentunut syli-pituussuhde (ei skolioosia)	1
Skolioosi tai torakolumbaalinen kyfoosi	1
Kyynärnivelen ojennusvaje	1
Kasvojen tyyppi- ja piirteet (3/5) (dolikokefalia, enoftalmia, alaviistot luomiraot, poskipäiden hypoplasia, retrognatia)	1
Ihon venytysjuovat	1
Likitaitoisuus > 3 diopteria	1
Hiippaläpän prolapsi	1
Maksimipistemäärä on 20	

Vähintään seitsemän pistettä tarvitaan elinsysteemi- ja piirteiden hyväksyntään. Huom. Pituus ei ole elinsysteemin diagnostinen kriteeri.

TGF- β 1-pitoisuuden avulla (Matt ym. 2009).

Valtimoiden ateroskleroosin riskitekijöiden huolellinen hoito on tärkeää. Kohonnutta verenpainetta tulee hoitaa tehokkaasti. Tavoitetaso on 130/80 mmHg tai alle. Tupakoimattomuus on tärkeää sydänkomplikaatioiden ehkäisyssä myös MFS-potilailla. LDS:ssä ja TAAD:ssä konservatiivinen hoito noudattaa MFS:n suosituksia.

Aorttasairauden kirurginen hoito

Korjausleikkauksen ajoitus. Elektiivisen korjausleikkauksen tavoite on estää aortan dissektoituminen, jonka riski lisääntyy läpimitan ylittäessä 50 mm. Keskeisimmät MFS-potilaan aortan dissektoituman riskiin vaikuttavat

HARVINAISET SAIRAUDET

TAULUKKO 4. Marfanin oireyhtymän erotusdiagnostiikka.

Oireyhtymä	Mutanttigeeni	Sairauspiirteet
Suvuittain esiintyvät rinta-aortan aneurysmat (TAAD)	<i>TFGBR1</i> <i>TGFBR2</i>	Rinta-aortan laajentuma tai dissektoituma aikuisiässä liittyneenä lisäpiirteisiin
(TAAD + BAV)	<i>ACTA2</i>	
(TAAD + PDA)	<i>MYH11</i>	
(TAAD + OA)	<i>SMAD3</i>	
Loeys–Dietzin oireyhtymä (LDS)	<i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i>	Varhaislapsuudesta aortan ja valtimoiden laajentumat tai dissektoitumat, valtimokiemurtelu, suulakihalkio tai uvula bifida, hypertelorismi, kraniosynostoosi, kaularangan instabiilius, kam-purajalka, samettinen iho, mustelmat
Suvuittain esiintyvä linssiluksaatio (ELS)	<i>FBN1</i> <i>ADAMTSL4</i>	Linssiluksaatiot, marfanoidiset luustopiirteet
Vaskulaarinen tai kyfoskoliottinen Ehlers–Danlosin oireyhtymä (EDS IV tai EDS VI)	<i>COL3A1</i> <i>COL1A2</i> <i>PLOD1</i>	Keskisuurten valtimoiden laajentumat tai dissektoitumat tai ruptuurat, läppävuodot, skolioosi, läpikuultava kireä iho, dystrofiset arvet, kasvojen tyyppiirteet
Synnyännäinen araknodaktylia (CCA)	<i>FBN2</i>	Nivelkontraktuurat, skolioosi, korvalehtianomaliat, harvoin aortan laajentuma tai dissektoituma
Arterial tortuosity syndrome (ATS)	<i>SLC2A10</i>	Yleistynyt valtimoiden kiemurtelu, valtimo-stenoosit, kasvojen tyyppiirteet
Homokystinuria	<i>CBS</i>	Joskus aortan laajentuma tai dissektoituma, linssiluksaatio, älyllinen kehitysvammaisuus, tromboosialttius
Weill–Marchesanin oireyhtymä (WMS)	<i>FBN1</i> <i>ADAMTSL10</i>	Mikrosferofakia, lyhytkasvuisuus, lyhytsormisuus, niveljäykkyys
Shprintzen–Goldbergin oireyhtymä (SGS)	<i>FBN1</i>	Kraniosynostoosi, kasvojen tyyppiirteet, älyllinen kehitysvammaisuus

TAAD = thoracic aortic aneurysm/dissection, BAV = bicuspid aortic valve, OA = osteoarthritis, PDA = patent ductus arteriosus

tekijät ovat nousevan aortan maksimaalinen läpimitta sekä dissektoituma lähisukulaisilla (Kuorilehto ym. 2011).

Tuoreiden eurooppalaisten ja yhdysvaltalaisen suositusten mukaiset korjausleikkauksen aiheet eroavat hiukan (TAULUKKO 5) (Baumgartner ym. 2010, Hiratzka ym. 2010). TAAD:ssä kirurginen hoito noudattaa MFS:n suosituksia, mutta LDS:ssä korjausleikkausta suositellaan, jos aortan läpimitta on yli normaalien eli 40 mm (Judge ja Dietz 2008).

Koska aortan koko muuttuu kasvun myötä, lapsilla ei voida käyttää samanlaisia arvoja kuin aikuisilla vaan nousevan aortan läpimittaa verrataan lapsen kokoon. Mitä nopeammin nouseva aortta MFS:ää sairastavalla lapsella tai nuorella laajenee, sitä todennäköisempää on,

että tullaan tarvitsemaan korjausleikkausta. Riski on huomattavan suuri niillä lapsilla, joilla nousevan aortan läpimitta kasvaa vuodessa 5 % tai enemmän kuin normaali kasvu edellyttäisi tai aortan läpimitta on yli 1,3-kertainen odotusarvoon nähden (Leggert ym. 1996).

Leikkaustekniikat. Tavallisesti aortan tyvi on korjattu MFS:ssä yhdistelmäproteesilla, jolloin oma aorttaläppä korvataan mekaanisella tekoläppällä. Tällä tekniikalla tehtyjen elektiivisten leikkausten tulokset ovat koke-neissa keskuksissa erinomaiset. Leikkauskuoleisuus on noin prosentti, kun se dissektoituman vuoksi tehdyssä hätäleikkauksessa on yli 10 %. Pitkäaikaistulokset ovat myös hyvät, ja tämä tekniikka onkin paras vaihtoehto, mikäli aorttaläppässä on samanaikainen merkittävä

vuoto. Yhdistelmäproteesin haittana on tekoläpän vaatima elinikäinen antikoagulaatiohoito.

Nousevan aortan laajentuma voidaan korjata myös oma aorttaläppä säästäten. Tällöin vältetään antikoagulaatiohoidolta. Tässä niin sanotussa Davidin leikkauksessa oma aorttaläppä kiinnitetään Dacron-proteesin sisään. Tämän leikkaustekniikan pitkäaikaistuloksia ei tiedetä, mutta kymmenen vuoden seurannassa noin 5–10 %:lle jouduttiin asentamaan mekaaninen tekoläppä aorttaläppävuodon vuoksi. Suomessa elektiiiset leikkaukset tulisi keskittää ainoastaan muutamaa yksikköön (Raivio ym. 2008).

Marfan-potilaan raskaus

MFS-potilaan raskaus on monimuotoinen ongelma (Pacini ym. 2009). Ensiksikin lapsella on 50 %:n mahdollisuus periä MFS:n aiheuttava geenivirhe. Raskaus lisää äidin aortan dissektoituman riskiä ajanjaksona, joka käsittää loppuraskauden ja noin puoli vuotta synnytyksen jälkeen. Täysin turvallista aortan läpimittaa ennen raskautta ei ole, koska dissektoituma on kuvattu MFS-potilailla, vaikka aortan läpimitta ennen raskautta on ollut normaali eli alle 40 mm. Jos aortan läpimitta ennen raskautta on 45 mm tai enemmän, raskaus on vasta-aiheinen ilman aortan korjausleikkausta. Kun aortan läpimitta ennen raskautta on 40–44 mm, ollaan ongelmallisella harmaalla alueella. Yhdysvaltalaisen suosituksen mukaan korjausleikkaus olisi suoritettava, mikäli aortan läpimitta ennen raskautta ylittää 40 mm (Hiratzka ym. 2010).

Marfan-potilaan hoidon ja seurannan järjestäminen Suomessa

Tähän mennessä Suomessa ei ole sovittu MFS-potilaiden hoidon ja seurannan periaatteista.

Lapsipotilaat. Arviomme mukaan MFS:ää sairastavia lapsia on Suomessa vain noin 30–40, joten suosittelemme, että lapsipotilaiden hoito ja seuranta keskitettäisiin HYKS:n Las-

TAULUKKO 5. Marfan-potilaan aortan korjausleikkauksen aiheet.

Nousevan aortan läpimitta > 50 mm
kaikki potilaat

Nousevan aortan läpimitta > 45 mm
lähisukulaisella aortan dissektoituma
aortan laajentumisnopeus > 2 mm/v*
aortta- tai hiippaläpässä vaikea vuoto
raskaus suunnitteilla**

Jos jonkin muun aortan osan läpimitta on > 50 mm tai laajentumisnopeus on suuri, tulee korjausleikkauksesta harkita

*Yhdysvaltalaisen suosituksen mukaan vasta, jos > 5 mm/v (Hiratzka ym. 2010).

**Yhdysvaltalaisen suosituksen mukaan jo, jos > 40 mm (Hiratzka ym. 2010).

tenklinikkaan, jossa kirurgiset toimenpiteet jo tehdäänkin. Tässä yksikössä suoritetaan potilaan kardiologiset, oftalmologiset, pulmonologiset, neurologiset ja ortopediset konsultatiot ja erityistutkimukset, joiden perusteella laaditaan lääketieteellinen ja psykososiaalinen hoito- ja kuntoutussuunnitelma. Lapsilla aorttasairauden seurannan tarve määräytyy yksilöllisesti. Jos aortan tilanne on vakaa, seuranta tapahtuu kuten aikuisilla. Varhaisiässä diagnosoituja on seurattava taudin aggressiivisuuden vuoksi tiheämmin.

Aikuispotilaita Suomessa on arviomme mukaan 400–500. Heidän hoitonsa ja seurannansa tulee keskittää niihin yliopistosairaaloitten kardiologisiin yksiköihin, joissa on kokemusta näiden potilaiden seurannasta ja hoidosta. Yksikkö vastaa myös potilaan lähettämisestä muiden erikoisalojen konsultaatioihin sekä mahdollisesti uuteen perinnöllisyyslääketieteelliseen ja obstetriseen konsultaatioon raskautta suunniteltaessa ja haluttaessa tietoa muun muassa sikiö- ja alkiodiagnostiikasta.

MFS-diagnoosin varmistuttua koko aortta tulisi kuvata magneettikuvauksella (MK). Myös tietokonetomografia (TT) tulee kyseeseen, jos MK on vasta-aiheinen. Kardiologista seuranta tarvitetaan vähintään kerran vuodessa. Koko aortan MK tai TT tulee toistaa viiden vuoden välein, vaikka nousevan aortan läpimitta seurannassa olisikin normaali. Tätä tiheämpää koko aortan kuvantaminen on aiheel-

lista, jos on jo todettu muiden aortan osien laajentuma tai nousevan aortan laajentuma on jouduttu korjaamaan kirurgisesti.

Lopuksi

Tärkein seurannan kohde MFS-potilailla on nouseva aortta. Useimmiten nousevan aortan läpimittaa voidaan seurata kaikukuvauksella. Läpimitan yhdenmukainen mittaaminen on oleellista hoitopäätösten kannalta. Mittaaminen ei välttämättä ole helppoa, sillä yhden tai kahden millimetrin muutosta ei luotettavasti voida todentaa millään kuvantamistekniikalla (KUVA 2). Tulosta tulee aina verrata aikaisempiin mittauksiin. Tiheää seurantaa tarvitaan, kun aortta on jo laajentunut ja lähestytään korjausleikkauksen raja-arvoja tai kun laajen-

tuminen on nopeaa. Kaikukuvauksella seurataan myös mahdollisen aortta- tai hiippaläpävian kehittymistä ja vasemman kammion toimintaa. ■

ILKKA KAITILA, dosentti, lastentautien ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, lääketieteellisen genetiikan osasto

EERO JOKINEN, dosentti, lasten kardiologian erikoislääkäri
HYKS:n lastenlinikka

JORMA KOKKONEN, dosentti, sisätautien ja kardiologian erikoislääkäri
Keski-Suomen keskussairaala

SIDONNAISUUDET

Ilkka Kaitila: Asiantuntijapalkkio (Suomen Kardiologinen seura), luentopalkkio (HUS, Invalidiliiton Lahden Kuntoutuskeskus, Reumasäätiön sairaala, Suomen Marfan-yhdistys)

Eero Jokinen: Asiantuntijapalkkio (Servier)

Jorma Kokkonen: Ei sidonnaisuuksia

Summary

Marfan syndrome

This review on Marfan syndrome is focused on the clinical heterogeneity and variability, the new diagnostic criteria as delineated by an expert group in 2010, the current knowledge on the molecular and pathogenetic etiology, and the options of the medical and surgical treatment. Defined clinical findings, family history and mutations in the *FBN1* gene only differentiate Marfan syndrome from the other aortic syndromes. The involvement of the cellular TGF- β -signaling in pathogenesis allows new approach for medical treatment with ATR-blockers for which, however, evidence based indications are still lacking. Finally, a suggestion is made how to arrange the diagnostic workup, appropriate treatment and follow-up of the Marfan patients in the Finnish health care.

KIRJALLISUUTTA

- Ahimastos AA, Aggarwal A, Savarirayan R, ym. A role for plasma transforming growth factor- β and matrix metalloproteinases in aortic aneurysm surveillance in Marfan syndrome? *Atherosclerosis* 2010; 209:211-4.
- Baron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, ym. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;109:2807-16.
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, ym. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31:2915-57.
- De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC ym. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417-26.
- Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, ym. Angiotensin II blockade and aortic-root dilatation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-95.
- Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, ym. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J* 2010;31:2223-9.
- Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:841-57.
- Erkkula G, Jones KB, Sponseller PD, ym. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2002;109:100-15.
- Faivre L, Collod-Beroud G, Callewaert B, ym. Pathogenic FBN1 mutations in 146 adults not meeting clinical diagnostic criteria for Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;123:391-8.
- Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, ym. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: An international study. *Am J Human Genet* 2007;81:454-66.
- Foran JRH, Pyeritz RE, Dietz HC, ym. Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient. *Am J Med Genet* 2005 134A:58-65.
- Gersony DR, McCloughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Internat J Cardiol* 2007;114:303-8.
- Habashi JP, Judge DP, Holm TM, ym. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-21.
- Halpern BL, Char F, Murdoch JL, ym. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J* 1971;129:123-9.
- Hiratzka LF, Bakers GL, Beckman JA, ym. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1509-44.
- Jones KB, Sponseller PD, Erkkula G, ym. Symposium in the musculoskeletal aspects of Marfan syndrome: Meeting report and state of the science. *J Orthop Res* 2007;413-22.
- Judge DF, Dietz DC. Therapy of Marfan syndrome. *Ann Rev Med* 2008;59:43-59.
- Kuorilehto T, Pöyhönen M, Keskinisula L, Laurikka J, Salenius J-P. Marfanin oireyhtymään, Ehlers-Danlosin oireyhtymään ja neurofibromatoosi 1:een liittyvät verisuonimuutokset ja niiden kirurginen hoito. *Duodecim* 2011;127: 2280-6.
- Leggert ME, Unger TA, O'Sullivan CK, ym. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart* 1996;75:389-95.
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER, ym. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Natur Genet* 2005;37:274-81.
- Loeys BL, De Baker J, Van Acker P, ym. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 2004;24:140-6.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, ym. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-85.
- Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, ym. GenTAC Consortium: Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation* 2009;120:526-32.
- Mimoun L, Detaint D, Hamroun D, ym. Dissection in Marfan syndrome: The importance of the descending aorta. *Eur Heart J* 2011;32:443-9.
- Morse RP, Rockenmacher R, Pyeritz RE, ym. Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics* 1990;86: 888-95.
- Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, ym. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1973; 286:804-8.
- Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, ym. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surg Ophthalmol* 2006; 51:561-75.
- Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, ym. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology* 2001;220:514-8.
- Pacini L, Digne F, Boumendil A, ym. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Intern J Cardiol* 2009;136: 156-61.
- Radonic T, de Witte P, Baars MJ, ym. COMPARE study group: Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 2010;11:3.
- Raivio P, Kaarne M, Werkkala K. Aorttaläpän säästävä aortan tyven kirurgia Marfan-potilailla. Suomen Marfan-yhdistyksen jäsenlehti 2008;1:4-5.
- Ramirez F, Sakai LY. Biogenesis and function of fibrillin assemblies. *Cell Tissue Res* 2010;339:71-82.
- Shores J, Berger H, Khaladj N, ym. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994;339:1335-41.
- Silverman DI, Burton KJ, Gray J, ym. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157-60.
- Stheneur C, Faivre L, Collod-Beroud G, ym. Prognosis factors in probands with a FBN1 mutation diagnoses before one year. *Pediatr Res* 2011;69:265-70.
- Tierney ESS, Feingold B, Printz B, ym. Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr* 2007;150:77-82.
- van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals, ym. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 2011;43:121-6.
- Wheat MW, Palmer RF, Bartley TD, ym. Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;50:364-73.
- Williams A, Davies S, Stuart AG, ym. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart* 2008;94:414-21.
- Voermans NC, Timmermans J, van Aften N, ym. Neuromuscular features in Marfan syndrome. *Clin Genet* 2009;76:25-37.