

Síndrome de Marfan en edad adulta: a propósito de un caso

MSc. Dr. Geovedy Martínez García^{a*} y MSc. Dr. Gerardo Rodríguez Lemus^{b*}

^a Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^b Hospital Provincial "Agustino Neto". Guantánamo, Cuba.

* Colaboración Médica Cubana en la República Popular de Angola. Hospital do Prenda. Luanda, Angola.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 09 de junio de 2014

Aceptado: 03 de julio de 2014

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

RESUMEN

El síndrome de Marfan es una enfermedad del tejido conectivo, autosómica dominante, causada por defecto en el gen fibrilina-1, el cual desempeña un papel importante en la formación de los tejidos elásticos del cuerpo. Se diagnostica según datos clínicos, algunos de los cuales dependen del crecimiento. Nuestro objetivo es describir un caso atípico de síndrome de Marfan en un hombre de 44 años de edad, con antecedentes de salud, que acude al Servicio de Urgencias con disnea, dolores abdominales y edema intenso en miembros inferiores. En el examen físico se encontró soplo cardíaco, ingurgitación yugular y hepatomegalia congestiva. Se le realizó radiografía de tórax, ecocardiograma transtorácico y examen oftalmológico, y se llegó a la conclusión de estar en presencia de síndrome de Marfan, diagnóstico realizado en dependencia del cuadro clínico y de los criterios revisados de Ghent.

Palabras clave: Síndrome de Marfan, Insuficiencia aórtica, Alteraciones esqueléticas, Aneurisma aórtico, Subluxación del cristalino

Marfan syndrome in adulthood: a case report

ABSTRACT

Marfan syndrome is an autosomal dominant connective tissue disorder, caused by a defect in the fibrillin-1 gene, which plays an important role in the formation of elastic tissues. It is diagnosed on clinical grounds, some of which depend on growth. Our purpose is to describe an atypical case of Marfan syndrome in a 44 year-old-male patient, with no history of health problems, who arrives at the Emergency Department with shortness of breath, abdominal pain and great pedal edema. On physical examination, heart murmur, elevated jugular venous pressure and congestive hepatomegaly were found. Chest radiograph, transthoracic echocardiogram, and ophthalmologic examination were performed, after which Marfan syndrome was diagnosed, according to the clinical picture and the revised Ghent criteria.

Key words: Marfan syndrome, Aortic regurgitation, Aortic aneurysm, skeletal disturbances, Lens subluxation

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ G Martínez García

Anita 936 e/ Gertrudis y Lagueruela,
10 de octubre, La Habana, Cuba.

Correo electrónico:

geovedymtnez@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Marfan es el trastorno hereditario multisistémico más común

del tejido conectivo. Esta enfermedad, autosómica dominante, tiene una incidencia de 2-3 por 10.000 individuos, sin predilección de género, raza o etnia¹. Se ha demostrado que la causa de esta enfermedad es un cambio en el gen FBN1, el cual codifica la proteína fibrilina-1, componente de la red de microfibrillas que sirve de armazón para el depósito de elastina y el ensamblaje de las fibras elásticas. En este gen se han descrito más de 500 mutaciones y casi todas son únicas para un individuo o familia afectada, lo que da origen a un defecto hereditario de la fibrilina-1, y ocasiona una formación de fibras elásticas anormales, con la consiguiente disfunción de los tejidos que la poseen²⁻¹⁰. Además, se ha postulado que la fibrilina normal inhibiría el crecimiento de los huesos largos y que las fibras elásticas a través de su tensión controlarían el crecimiento de estos, por lo tanto, al existir una alteración en estas estructuras se produciría el crecimiento óseo exagerado propio de la enfermedad.

Sus complicaciones afectan a ojos, pulmones y sistema musculoesquelético; pero la alta mortalidad de casos no tratados resulta casi exclusivamente de las

complicaciones cardiovasculares, lo que incluye la disección aórtica y su ruptura⁵⁻⁶.

Los avances en el conocimiento de las causas del síndrome de Marfan, su diagnóstico temprano y la consecuente terapéutica médica o quirúrgica ha favorecido la mejoría marcada en el pronóstico de la población afectada, comparada con décadas anteriores. La identificación temprana de los pacientes asintomáticos es fundamental para reducir la frecuencia de los accidentes aórticos fatales. El presente trabajo tiene como objetivo presentar el caso de un paciente adulto con antecedentes de salud, que debutó con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca global, y que en el ingreso se le diagnosticó un síndrome de Marfan. Su importancia está dada por lo tardío del diagnóstico, que solo fue realizado en colaboración con la Brigada Cubana.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, de 44 años de edad, con antecedentes personales de salud, que acude a Urgencias del Hospital do Prenda, en Luanda, con falta de aire, la cual había comenzado hacía dos semanas, primero de esfuerzo, y luego lo obligaba a levantarse por las noches cuando estaba durmiendo, aliviándose al sentarse, con duración aproximada de una hora. También refería dolor abdominal en el hipocondrio derecho y aumento de volumen de miembros inferiores hasta la mitad de ambos muslos.

Datos positivos al examen físico

- Talla: 2,10 metros, brazos y dedos alargados. Aranodactilia. Signo muñeca-pulgar positivo. Laxitud articular, pie plano, y panículo adiposo disminuido (Figura 1).
- *Pectus carinatum*, con disminución de la expansibilidad torácica, polipnea superficial, frecuencia respiratoria de 34 por minuto y estertores crepitantes bibasales, más pronunciados en el hemitórax izquierdo.
- Pulso irregular y saltón. Choque

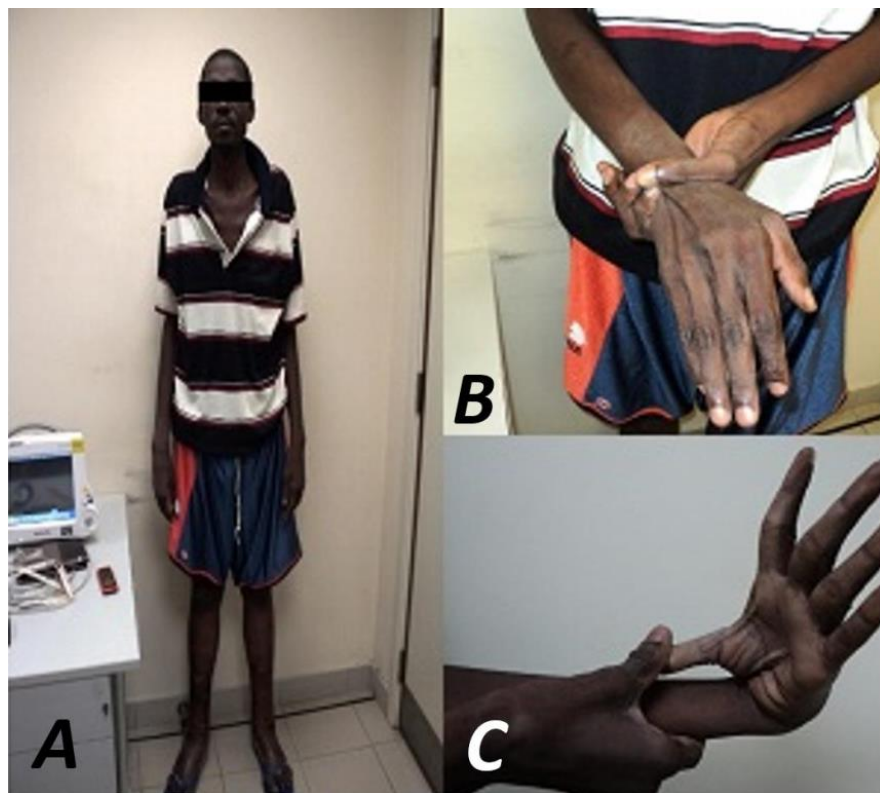


Figura 1. Características esqueléticas del paciente. **A.** Talla alta, brazos alargados, panículo adiposo disminuido. **B y C.** Aranodactilia, signo muñeca-pulgar positivo, laxitud articular.

de la punta visible, palpable y desplazado fuera de la línea media claviclar. Primer ruido disminuido en la punta, soplo sisto-diastólico en borde esternal izquierdo con predominio del componente diastólico (grado IV/VI), con irradiación al cuello. Ingurgitación yugular. Tensión arterial: 100/70 mmHg.

- Abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, con hepatomegalia de 4 cm por debajo del reborde costal. Presencia de reflujo hepatoyugular.
- Edemas blandos, fríos y no dolorosos en miembros inferiores hasta la mitad de ambos muslos, con presencia de fácil *godet*.

Se decide ingresar al paciente con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca global y se inicia tratamiento farmacológico, con el que se logra mejorar el cuadro clínico. Teniendo en cuenta las características fenotípicas de este paciente, así como los hallazgos auscultatorios sugerentes de enfermedad valvular aórtica, se decide realizar otros exámenes complementarios:

1. **Ecocardiograma (Figura 2):** Se observa aorta ascendente dilatada, de aspecto periforme, con diámetro de 77 mm, anillo aórtico no dilatado y cayado de la aorta normal (34 mm.). Regurgitación aórtica grave, que ocupa totalmente el tracto de salida del ventrículo izquierdo, con volumen regurgitante de 80 ml y orificio regurgitante efectivo de 0,95 cm². Ventrículo izquierdo dilatado, con hipocinesia global leve y función sistólica disminuida (fracción de

eyección 40 %). Insuficiencias tricuspídea y mitral leves.

2. **Examen oftalmológico:** Lámpara de hendidura: en ambos ojos se observa córnea transparente, cámara anterior con profundidad aumentada, signo del sol naciente hora uno (subluxación del cristalino) e iridodonesis.

Ante tales hallazgos se concluye que el paciente presenta un síndrome de Marfan. Se le plantea la posibilidad de tratamiento quirúrgico de la enfermedad valvular aórtica y acepta. Durante el ingreso en el hospital el paciente presenta parada cardiorrespiratoria y fallece.

COMENTARIO

El síndrome de Marfan se produce por la alteración en las microfibrillas, causada generalmente por la mutación del gen FBN1, que codifica la fibrilina-1, y se localiza en el cromosoma 15q21; todo lo cual fue descrito inicialmente por Dietz *et al.*¹, en 1991. La fibrilina-1, una glucoproteína extracelular esencial para la fibrinogénesis, es el principal componente de las microfibrillas de 10-12 nm, que junto con la elastina forman las fibras elásticas encontradas en los tejidos. Mutaciones del FBN1 incrementan la susceptibilidad de la fibrilina-1 para la proteólisis *in vitro*, con la fragmentación de las microfibrillas como consecuencia^{11,12}.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos. Existen tres formas de presentación



Figura 2. Ecocardiografía transtorácica. **A.** Eje corto a nivel de grandes vasos. Se observa la dilatación en raíz de la aorta con deficiente cierre de sus sigmoideas. **B.** Eje largo paraesternal. AD: aurícula derecha, AE: aurícula izquierda, AO: aorta, VD: ventrículo derecho, VE: ventrículo izquierdo.

relacionadas estrechamente con la edad, con cuadros clínicos y pronósticos bien definidos: neonatal, infantil y clásica. Esta última es la más frecuente y reconocida, y se presenta en niños, adolescentes y adultos. Conforme con los nuevos criterios diagnósticos para el síndrome de Marfan publicados en 2011, que surgen de la revisión de los clásicos criterios de Ghent, el fenotipo del paciente caracteriza el diagnóstico de este síndrome de otras enfermedades con fenotipos similares².

Las alteraciones esqueléticas son las más frecuentes y precoces de detectar, y por ello son las que primero establecen la sospecha de la enfermedad. Son progresivas con la edad y se completan en la adolescencia. Destacan por su frecuencia la talla alta con mayor envergadura, *pectum excavatum* o *carinatum*, aracnodactilia, escoliosis, hipermotilidad articular y paladar ojival^{2,4,6-11}. Las lesiones cardiovasculares determinan el pronóstico del síndrome de Marfan, ya que son las que ocasionan la mayor mortalidad, entre el 70-95 % de los casos, la más específica y frecuente ha sido la dilatación aórtica. Su incidencia depende de la edad, 40-80 % en niños y 80-100 %, en adultos¹³.

El compromiso ocular es frecuente (70 %) y progresivo. La lesión más específica para el diagnóstico es la subluxación del cristalino; sin embargo, es necesario también identificar vicios de refracción para preservar la máxima función visual¹⁴.

Al considerar los criterios diagnósticos antes descritos, en este paciente se encuentra:

1. Historia familiar y genética: se realizó examen físico a familiares de primer grado sin encontrar evidencia de la enfermedad.
2. Sistema esquelético:
 - *Pectus carinatum*: 2 puntos.
 - Pie plano: 1 punto.
 - Signo muñeca-pulgar: 3 puntos.
3. Sistema cardiovascular: dilatación de aorta ascendente con insuficiencia aórtica grave (presencia de criterio mayor).
4. Sistema ocular: subluxación del cristalino (presencia de criterio mayor).

Al excluir clínicamente los síndromes de Ehlers-Danlos y Loeys-Dietz, y teniendo en cuenta que no existían antecedentes familiares de la enfermedad, la presencia de dilatación de la raíz aórtica y de subluxación del cristalino permite el diagnóstico del síndrome de Marfan.

En la literatura revisada^{2-4,6} se mencionan todos los tipos clínicos de este síndrome, pero el diagnóstico de la enfermedad generalmente se realiza en la etapa infantil y en la adolescencia. Lo interesante del caso presentado es lo tardío del diagnóstico, en un paciente que tuvo varios ingresos por insuficiencia cardíaca y no contó con una evaluación completa y certera. En el momento actual se brinda asesoramiento genético a los otros miembros de la familia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dietz H, Cutting G, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352(6333):337-9.
2. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85.
3. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. 2007;93(6):755-60.
4. Lebreiro A, Martins E, Cruz C, Almeida J, Maciel MJ, Cardoso JC, *et al.* Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(6):1021-36.
5. Sohn GH, Jang SY, Moon JR, Yang JH, Sung K, Ki CS, *et al.* The usefulness of multidetector computed tomographic angiography for the diagnosis of Marfan syndrome by Ghent criteria. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(5):679-88.
6. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome – diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(1):7-39.
7. Jondeau G, Michel JB, Boileau C. The translational science of Marfan syndrome. *Heart*. 2011;97(15):1206-14.
8. Iams HD. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9(2):93-8.
9. Chan YC, Ting CW, Ho P, Poon JT, Cheung GC, Cheng SW. Ten-year epidemiological review of in-hospital patients with Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2008;22(5):608-12.
10. Ozdemir O, Olgunturk R, Kula S, Tunaoglu FS. Echocardiographic findings in children with Marfan syndrome. *Cardiovasc J Afr*. 2011;22(5):245-8.
11. Sponseller PD, Erkula G, Skolasky RL, Venuti KD, Dietz HC. Improving clinical recognition of Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(9):1868-

- 75.
12. Gao LG, Yao XP, Zhang L, Hui RT, Zhou XL. Molecular analysis for diagnosis of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *Chin Med J*. 2011;124(6):930-4.
13. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, Maslen C, Milewicz D, Pyeritz R, *et al*. 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):785-91.
14. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(6):561-75.

Marfan syndrome in adulthood: a case report

Geovedy Martínez García^{a*}, MD, MSc, and Gerardo Rodríguez Lemus^{b*}, MD, MSc

^a Dr. Carlos J. Finlay Central Military Hospital. Havana, Cuba.

^b Agustino Neto Provincial Hospital. Guantanamo, Cuba.

* Cuban Medical Collaboration in the People's Republic of Angola. Hospital do Prenda. Luanda, Angola.

Full English text of this article is also available

ARTICLE INFORMATION

Received: June 9, 2014

Accepted: July 3, 2014

Competing interests

The authors declare no competing interests

ABSTRACT

Marfan syndrome is an autosomal dominant connective tissue disorder, caused by a defect in the fibrillin-1 gene, which plays an important role in the formation of elastic tissues. It is diagnosed on clinical grounds, some of which depend on growth. Our purpose is to describe an atypical case of Marfan syndrome in a 44 year-old-male patient, with no history of health problems, who arrives at the Emergency Department with shortness of breath, abdominal pain and great pedal edema. On physical examination, heart murmur, elevated jugular venous pressure and congestive hepatomegaly were found. Chest radiograph, transthoracic echocardiogram, and ophthalmologic examination were performed, after which Marfan syndrome was diagnosed, according to the clinical picture and the revised Ghent criteria.

Key words: Marfan syndrome, Aortic regurgitation, Aortic aneurysm, skeletal disturbances, Lens subluxation

Síndrome de Marfan en edad adulta: a propósito de un caso

RESUMEN

El síndrome de Marfan es una enfermedad del tejido conectivo, autosómica dominante, causada por defecto en el gen fibrilina-1, el cual desempeña un papel importante en la formación de los tejidos elásticos del cuerpo. Se diagnostica según datos clínicos, algunos de los cuales dependen del crecimiento. Nuestro objetivo es describir un caso atípico de síndrome de Marfan en un hombre de 44 años de edad, con antecedentes de salud, que acude al Servicio de Urgencias con disnea, dolores abdominales y edema intenso en miembros inferiores. En el examen físico se encontró soplo cardíaco, ingurgitación yugular y hepatomegalia congestiva. Se le realizó radiografía de tórax, ecocardiograma transtorácico y examen oftalmológico, y se llegó a la conclusión de estar en presencia de síndrome de Marfan, diagnóstico realizado en dependencia del cuadro clínico y de los criterios revisados de Ghent.

Palabras clave: Síndrome de Marfan, Insuficiencia aórtica, Alteraciones esqueléticas, Aneurisma aórtico, Subluxación del cristalino

On-Line Versions:

Spanish - English

✉ G Martínez García

Anita 936 e/ Gertrudis y Lagueruela,
10 de octubre, La Habana, Cuba.

E-mail address:

geovedymtnez@infomed.sld.cu

INTRODUCTION

Marfan syndrome is the most common inherited multisystem connective tis-

sue disorder. This autosomal dominant disease has an incidence of 2-3 per 10,000 individuals, without predilection of gender, race or ethnic group¹. It has been demonstrated that the cause of this disease is a change in the FBN1 gene, which encodes the fibrillin-1 protein, a component of a microfibrils network serving as a frame to elastin deposition and assembly of elastic fibers. In this gene, over 500 mutations have been described and almost all are unique for an individual or family affected, giving rise to a hereditary defect in the fibrillin-1 and causing a formation of abnormal elastic fibers, with the consequent dysfunction of the tissues that present it²⁻¹⁰. Furthermore, it has been postulated that normal fibrillin would inhibit growth of the long bones and elastic fibers through its tension would control the growth of these; therefore, since there is an alteration in these structures an exaggerated bone growth would occur, typical of the disease.

Its complications affect the eyes, lungs and musculoskeletal system; but the high mortality of untreated cases results almost exclusively from cardiovascular

complications, including aortic dissection and its rupture⁵⁻⁶.

Advances in the understanding of the causes of Marfan syndrome, its early diagnosis and the subsequent medical or surgical therapy has led to the marked improvement in the prognosis of the affected population, compared to previous decades. Early identification of asymptomatic patients is essential to reduce the frequency of fatal aortic accidents. This paper aims to present the case of an adult patient with no history of health problems that started with a clinical picture of global heart failure and, at admission, a Marfan syndrome was diagnosed. Its importance is given by the lateness of diagnosis, which was only achieved in collaboration with the Cuban Brigade.

CASE REPORT

44 year-old-male patient, with no history of health problems, who arrives at the Emergency Department of Hospital do Prenda with shortness of breath, which began two weeks ago, first on exertion, and then it forced him to rise at night when he was sleeping, relieved by sitting, with approximately one hour duration. He also complained of abdominal pain in the right upper quadrant and increased volume of lower limbs up to half of both thighs.

Positive data on physical examination

- Height: 2.10 meters, long arms and fingers. Arachnodactyly. Positive wrist/thumb sign. Joint laxity, flat feet, and decreased adipose tissue (**Figure 1**).
- *Pectus carinatum*, with decreased thorax expansion, superficial polypnea, respiratory rate of 34 beats per minute and crackling rales in both lung bases, more pronounced on the left hemithorax.
- Irregular and bounding pulse.

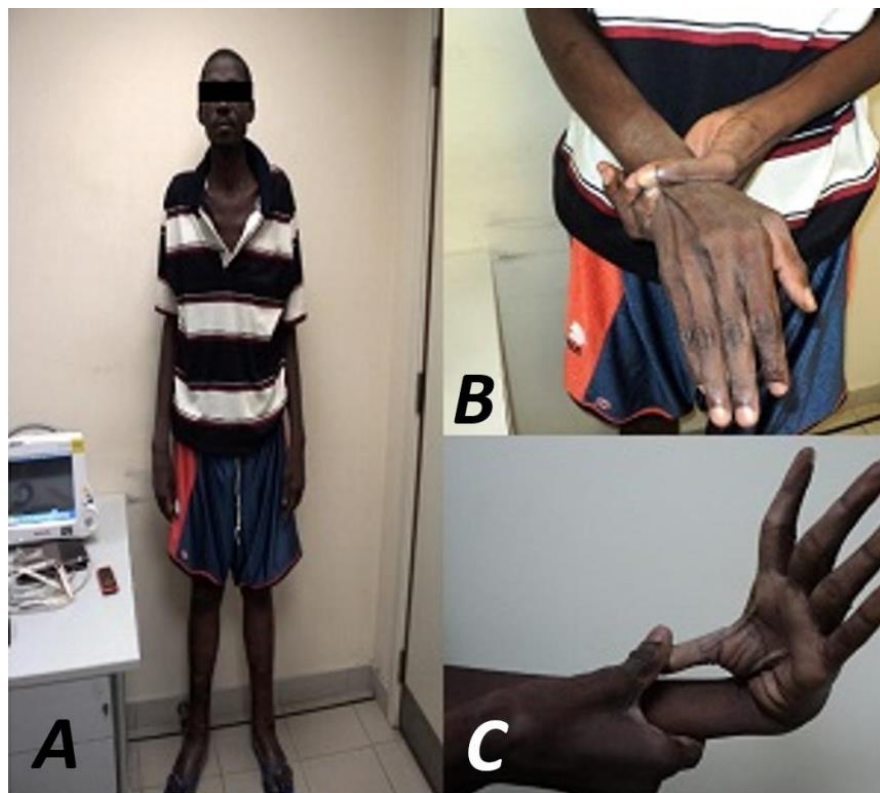


Figure 1. Skeletal characteristics of the patient. **A.** Above-average height, elongated arms, decreased adipose tissue. **B and C.** Arachnodactyly, wrist/thumb positive sign, joint laxity.

Apex beat was visible, palpable and displaced outside the midclavicular line. First noise decreased in the apex, sisto-diastolic murmur in the left sternal border with prevalence of the diastolic component (grade IV/VI) with neck irradiation. Elevated jugular venous pressure. Blood pressure: 100/70 mmHg.

- Soft and palpable abdomen, painful on palpation in the right upper quadrant, with hepatomegaly of 4 cm below the costal margin. Presence of hepatojugular reflux.
- Soft, cold and painless edema in the lower extremities to the middle of both thighs, with presence of pitting edema.

It was decided to admit the patient with the diagnosis of overall heart failure, and drug treatment was started, with which the clinical picture improved. Given the phenotypic characteristics of this patient and auscultatory findings suggestive of aortic valve disease, it was decided to perform other complementary tests:

1. **Echocardiography (Figure 2):** Dilated ascending aorta, with pearly appearance, 77 mm diameter, non-dilated aortic annulus and normal aortic arch (34 mm) were observed. Severe aortic regurgitation which fully occupied the outflow tract of the left ventricle with 80 ml regurgitant volume and effective regurgitant orifice area of 0.95 cm^2 . Dilated left ventricle with mild global hypokinesia and decreased systolic function (ejection fraction 40%).

Mild tricuspid and mitral insufficiencies.

2. **Eye exam:** Slit lamp: clear cornea is observed in both eyes, anterior chamber with increased depth, lens subluxation and iridodonesis.

Given these findings it was concluded that the patient presented Marfan syndrome. He was told about the possibility of surgical treatment of aortic valve disease and he agreed. During hospital stay the patient had a cardiac arrest and died.

COMMENT

Marfan syndrome is caused by the alteration in the microfibrils, usually caused by mutation of FBN1 gene encoding fibrillin-1, and is located on chromosome 15q21; all of which was first described by Dietz *et al.*¹ in 1991. Fibrillin-1, an extracellular glycoprotein essential for fibrogenesis is the major component of the microfibrils of 10-12 nm, which forms, together with elastin, the elastic fibers found in tissues. FBN1 mutations increase susceptibility of fibrillin-1 for *in vitro* proteolysis, with the fragmentation of microfibrils as a result^{11,12}.

Diagnosis is mainly based on clinical findings. There are three forms of presentation closely related to age, and to well-defined clinical conditions and prognosis: neonatal, child and classic. The latter is the most common and recognized, and occurs in children, adoles-



Figure 2. Transthoracic echocardiography. **A.** Short axis at the level of large vessels. Dilation is observed in aortic root with poorly closing of its sigmoids. **B.** Parasternal long axis.

AD: right atrium, AE: left atrium, AO: aorta, VD: right ventricle, VE: left ventricle.

cents and adults. In accordance with the new diagnostic criteria for Marfan syndrome published in 2011, arising from the review of the classical Ghent criteria, the patient phenotype characterizes the diagnosis of this syndrome from other diseases with similar phenotypes².

Skeletal disorders are the most common and earliest to detect, and therefore are the ones to first establish the suspicion of the disease. They are progressive with age and are completed in adolescence. The most frequent are: extreme height, *pectus excavatum* or *carinatum*, arachnodactyly, scoliosis, joint hypermobility and high arched palate^{2,4,6-11}. Cardiovascular injuries determine the prognosis of Marfan syndrome, since they cause the highest mortality, between 70-95% of cases, aortic dilatation has been the most specific and frequent problem. Its incidence depends on the age, 40-80% in children and 80-100% in adults¹³.

Ocular involvement is common (70%) and progressive. The more specific lesion for diagnosis is lens subluxation; however, you must also identify refraction errors to preserve the maximum visual function¹⁴.

When considering the diagnostic criteria described above, this patient presented:

1. Family and genetic history: Physical examination on first-degree relatives was performed without finding evidence of the disease.
2. Skeletal System:
 - *Pectus carinatum*: 2 points.
 - Flat foot: 1 point.
 - Wrist/thumb sign: 3 points.
3. Cardiovascular system: dilated ascending aorta with severe aortic regurgitation (presence of major criterion).
4. Ocular system: lens subluxation (presence of major criterion).

By clinically excluding Ehlers-Danlos and Loeys-Dietz syndromes, and considering that there was no family history of the disease, the presence of dilated aortic root and lens subluxation allows the diagnosis of Marfan syndrome.

In the literature revised^{2-4,6} all clinical types of this syndrome are mentioned, but diagnosis of the disease is usually performed during childhood and adolescence. The interesting thing in this case is its late diagnosis in a patient who had several admissions for heart failure and did not have a complete and accurate

assessment. At present genetic counseling is provided to other family members.

REFERENCES

1. Dietz H, Cutting G, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent do novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352(6333):337-9.
2. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, *et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85.
3. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. 2007;93(6):755-60.
4. Lebreiro A, Martins E, Cruz C, Almeida J, Maciel MJ, Cardoso JC, *et al.* Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy. *Rev Port Cardiol*. 2010;29(6):1021-36.
5. Sohn GH, Jang SY, Moon JR, Yang JH, Sung K, Ki CS, *et al.* The usefulness of multidetector computed tomographic angiography for the diagnosis of Marfan syndrome by Ghent criteria. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(5):679-88.
6. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome – diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(1):7-39.
7. Jondeau G, Michel JB, Boileau C. The translational science of Marfan syndrome. *Heart*. 2011;97(15):1206-14.
8. Iams HD. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Curr Sports Med Rep*. 2010;9(2):93-8.
9. Chan YC, Ting CW, Ho P, Poon JT, Cheung GC, Cheng SW. Ten-year epidemiological review of in-hospital patients with Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg*. 2008;22(5):608-12.
10. Ozdemir O, Olgunturk R, Kula S, Tunaoglu FS. Echocardiographic findings in children with Marfan syndrome. *Cardiovasc J Afr*. 2011;22(5):245-8.
11. Sponseller PD, Erkula G, Skolasky RL, Venuti KD, Dietz HC. Improving clinical recognition of Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(9):1868-75.
12. Gao LG, Yao XP, Zhang L, Hui RT, Zhou XL. Molecular analysis for diagnosis of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *Chin Med J*. 2011;124(6):930-4.

13. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, Maslen C, Milewicz D, Pyeritz R, *et al.* 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):785-91.
14. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(6):561-75.