Синдром Марфана - наследственное заболевание соединительной ткани с вовлечением скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем и патологией глаз. Впервые описано Вильямсом в 1876 г.

Синдром Марфана (CM) - один из наиболее частых (5:100000) наследственных синдромов дизгистогенеза соединительной ткани. Тип наследования - аутосомно-доминантный, с высокой пенетрантностью гена. Частота = 1 : 25 000.

Все доказанные случаи синдрома Марфана - следствие мутации гена фибриллина-1. Локализация гена - в длинном плече 15 хромосомы, поле 21 (15ql5-q21.3). Суть мутации − замена в белке фибриллина пролина на аргинин. В результате происходит повышение синтеза коллагена типа 3 и уменьшение содержания коллагена типа 1, в норме соотношение коллаген-1:коллаген-3=6:4; а при СМ=3:7.

Выявлено множество различных мутаций, что объясняет значительную клиническую полиморфность заболевания. Свыше 15% случаев − следствие новых мутаций.

Атипичные формы синдрома Марфана могут быть вызваны мутациями в других генах, например в гене белка, трансформирующего фактор роста р (14q24). Частота - 1 случай на 10 000-20 000.

**Клиническая картина**

Скелетно-мышечная система:

• Высокий рост

• Астеническое телосложение (длина конечностей не пропорциональна длине туловища)

• Арахнодактилия (длинные тонкие пальцы)

• Деформация грудной клетки

• Высокое арковидное нёбо

• Кифосколиоз

• Слабость связочного аппарата.

Сердечно-сосудистая система:

• Дилатация корня аорты

• Аортальная регургитация

• Расслаивающая аневризма аорты

• Пролапс митрального клапана

• Регургитация крови при недостаточности митрального клапана.

Глаза:

• Иридоденез (дрожание хрусталика вследствие слабости цинновой связки)

• Подвывих хрусталика

• Отслойка сетчатки

• Близорукость высокой степени

Другие симптомы (редко):

• Геморрагический синдром

• Спонтанный пневмоторакс

**Дифференциальный диагноз**

Существует много заболеваний, имеющих клиническую картину аналогичную синдрому Марфана, но некоторые из них могут быть дифференцированы по клиническим или биохимическим признакам.

• Гомоцистинурия - клиника болезни Марфана, умственная отсталость, в моче - гиперэкскреция гомоцистина и метионина.

• Контрактурная арахнодактилия

• Синдром Билса (ген фибриллина-2 FBN2, 5q23-q31) -разновидность болезни Марфана с нарушением синтеза белка фибриллина-2. При синдроме Билса (Beals syndrome или врожденной контрактурной арахнодактилии, ассоциированной с мутациями в гене фибриллина 2) имеют место контрактуры суставов и аномалии ушной раковины.

• Синдром Элерса-Данло-Русакова (разные типы)

• Расслоение стенки артерий с лентигинозом

• Синдром врождённой гиперрастяжимой кожи с марфаноподобным фенотипом (7q31.1-q31.3)

• Трисомия 8 имеет костные проявления, как при синдроме Марфана, но без глазных и сердечно-сосудистых признаков

• Марфаноидное телосложение с микроцефалией и гломерулонефритом .Клинически: умственная отсталость, микроцефалия, высокое нёбо, проптня, марфаноидный внешний вид, гломерулонефрит, почечная недостаточность, расширение IV желудочка. Лабораторные исследования неспецифичны. Отмечают непостоянную гиперэкскрецию гликозаминогликанов и оксипролина с мочой

• Марфаноидный фенотип встречается при синдроме Lujan-Fryns (Х-сцепленное заболевание), синдроме Shprintzen-Goldberg (аутосомно-доминантное заболевание) и краниосиностозе. У некоторых больных с синдромом Shprintzen-Goldberg обнаружены мутации в гене фибриллина 1, что может быть расценено как необычный вариант синдрома Марфана.

• Другие болезни отличить от синдрома Марфана бывает сложно. Например, синдром MASS (миопия, пролапс митрального клапана, дилатация аорты, изменение кожи и скелета) можно расценить, как умерено выраженный синдром Марфана. При этом заболевании иногда находят мутации в гене фибриллина 1, однако дилятация аорты у больных менее выражена и риск развития аневризмы низкий. Кроме того, встречается сочетание пролапса митрального клапана с деформацией грудной клетки (чаще воронкообразной), но без других признаков синдрома Марфана. В одном из таких случаев была обнаружена мутация в гене фибриллина 1, однако широких молекулярно-генетических исследований этого заболевания не проводилось. Изменения скелета, характерные для синдрома Марфана и мутации в гене фибриллина 1 описаны при аутосомно-доминантной эктопии хрусталиков. Описана также изолированная наследственная аневризма аорты, ассоциированная с еще некартированными генами на 5 и 11 хромосоме.

Если не один из перечисленных диагнозов не поставлен, у больного - не классифицированный комплекс дефектов развития и марфаноподобный фенотип (арахнодактилия плюс долихостеномелия).

**Диагностика синдрома Марфана.** Для установления диагноза синдрома Марфана используют критерии нозологии Ghent, принятые в 1996 году, которые являются результатом пересмотра ранее существовавших критериев (Berlin) от 1988 года (Таблица).

Таблица. **Диагностические признаки синдрома Марфана**.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Система | Главные критерии | Малые критерии |
| Скелетная | Наличие, по крайней мере, четырех из следующих признаков: · Килевидная деформация грудной клетки; · Воронкообразная деформация груд-ной клетки, требующая хирургичес-кого лечения;· Отношение длины верхнего сегмента тела к нижнему < 0,86, или размаха рук к росту > 1,05; · Сколиоз (> 20о) или спондилолистез; · Ограничение разгибания в локтевом суставе (<170о); · Плоскостопие; · Протрузия вертлужной впадины. | Наличие двух главных признаков, или одного главного и двух из нижеследующих: · Воронкообразная деформация грудной клетки; · Гиперподвижность суставов; · Высокое небо и неровно растущие зубы; · Характерное лицо.  |
| Орган зрения | Вывих хрусталиков (эктопия хрусталиков) | Уплощение роговицы; Увеличение аксиального размера глазного яблока (причина миопии); Гипоплазия радужки или целиарной мышцы (причина сужения зрачка). |
| Сердечно-сосудистая | Дилатация корня аорты; Расслоение восходящей аорты. | Пролапс митрального клапана; Дилатация легочной артерии после сорокалетнего возраста; Кальцификация митрального кольца после сорока лет; Дилатация или расслоение иных участков аорты. |
| Дыхательная | Нет | Спонтанный пневмоторакс; Апикальные пузыри. |
| Покровная [кожа] | Нет | Атрофические стрии; Рецидивирующие грыжи. |
| Твердая мозговая оболочка | Эктазия пояснично-крестцового отдела. | Нет |
| Генетические признаки | Наличие независимых критериев у родителей, детей или сибсов. Мута-ции, характерные для синдрома Мар-фана в гене фибриллина 1. Наследо-вание маркерного гаплотипа ДНК, сцепленного с синдромом Марфана, в семье. | Нет |
| Для всех, кроме скелетной системы, достаточным условием считается наличие одного главного критерия или одного малого критерия.         |

Для диагноза синдрома Марфана необходимо, как минимум, наличия по одному главному критерию в двух системах и одного малого в третьей. Изменение твердой мозговой оболочки и генетические признаки являются дополнительными критериями.
Арахнодактилию выявляют с помощью признака большого пальца Steinberg (при сгибании большого пальца поперек ладони, его ногтевая фаланга выступает за ульнарный край) и признака Walker-Murdoch (перекрывание концевых фаланг большого пальца и мизинца при охвате ими запястья противоположной руки). Цифры, характеризующие соотношение сегментов тела, являются объективными критериями марфаноидного габитуса. Нижний сегмент измеряется от симфиза лобка до пола, длину верхнего сегмента получают вычитанием полученной цифры из роста пациента.
Протрузию вертлужной впадины определяют путем рентгенографии тазобедренных суставов, эктазию твердой мозговой оболочки – МРТ исследованием.
Дилятация аорты при синдроме Марфана, обычно, начинается с синуса Вальсальвы. Диаметр этого синуса, наряду с другими размерами аорты, измеряют при проведении трансторакальной ЭХО-КГ и оценивают в соответствии с возрастными нормами и площадью поверхности тела пациента. Увеличение диаметра корня аорты повышает риск ее расслоения. В качестве вспомогательных методов оценки состояния аорты можно применять трансэзофагальную ЭХО-КГ, МРТ или КТ. Некоторые признаки синдрома Марфана, такие как эхокардиаграфические находки, эктопия хрусталика, сколиоз, соотношение верхнего сегмента к нижнему и протрузия вертлужной впадины, могут появиться по мере роста организма. Для молодых пациентов с семейной историей синдрома Марфана, которые не имеют убедительных клинических признаков, а также для молодых пациентов с Марфан-подобными признаками, но без семейного анамнеза, необходимо постоянное наблюдение до возраста 18 лет. Пробанд с подозрением на синдром Марфана должен наблюдаться клиническим генетиком, кардиологом, офтальмологом и врачом лучевой диагностики, в соответствии со следующим алгоритмом.

* Диагноз должен основываться на критериях нозологии Ghent.
* Первичная оценка должна включать анамнез жизни, детальный семейный анамнез, клинический осмотр, офтальмологическое исследование и ЭХО-КГ.
* Диаметр синуса Вальсальвы должен быть оценен в соответствии с возрастом и площадью поверхности тела пациента.
* Сколиоз и протрузия вертлужной впадины, обычно, возникают вслед за периодом быстрого роста. Рентгенологические признаки, появившиеся в эти возрастные периоды, дают право поставить диагноз синдрома Марфана.
* МРТ позвоночника, выявившее эктазию твердой мозговой оболочки, дает право поставить диагноз синдрома Марфана.
* Юные пациенты, не имеющие удовлетворительных клинических критериев нозологии Ghent, должны быть повторно обследованы перед поступлением в начальную школу, перед пубертатом и в возрасте18 лет, если они попадают в одну из следующих групп:
	1. Дети и подростки с позитивной семейной историей, чья ДНК не может быть исследована.
	2. Дети и подростки без семейной истории, которые удовлетворяют критериям только по одной из систем.

**Лечение** больных с CM (как и при большинстве врожденно-наследственных синдромов) ранее было симптоматическим. Теперь разработан и внедрен в практику патогенетический метод лечения СМ - коллагеннормализующая терапия. Метоп основан на коррекции метаболизма коллагена и других компонентов соединительной ткани. Некоторые исследователи считают патогенетическими некоторые хирургические вмешательства на хрящах, усиливающие их регенерацию.

**Симптоматическое лечение** проявлений СМ касается коррекции зрения и поражений скелета. Офтальмологические нарушения (миопия, астигматизм) подлежат коррекции с помощью очков либо контактных линз, устранению подлежат в первую очередь воронкообразная и килевидная деформация грудной клетки.

Наиболее частым поражением скелета является воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК). В основе ВДГК лежит дизгистогенез реберных хрящей при опережении их роста; выраженность деформации определяют с помощью индекса Гижицкой. Лечение ВДГК только хирургическое - торакопластика (попытки консервативной профилактики и лечения к успеху не приводят).

Показания к торакопластике функциональные. При западении передней стенки грудной клетки происходит снижение объема грудной полости и недостаточное расправление легких. Это приводит к уменьшению площади альвеолярных мембран, снижению диффузии кислорода из альвеолярного воздуха в кровь. Организм компенсирует это состояние усилением легочного кровотока (возникает перегрузка правых отделов сердца), снижением потребления кислорода за счет уменьшения массы тела и увеличением кислородной емкости крови. Торакопластика показана при воронкообразной деформации грудной клетки II-III степени, а также если выявляются два из трех признаков перенапряжения кардиореспираторной системы: ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца; дефицит массы тела более чем на 20% от среднеевропейской нормы; увеличение числа эритроцитов крови, уровня гемоглобина и (или) цветового показателя более чем на 20% от нормы. Оперировать больных следует в возрасте старше 4 лет; оптимальный возраст для операции - 5-7 лет.

Часто возникающие у больных этой группы интра- и послеоперационные осложнения обусловливают высокую послеоперационную летальность (до 30%). В настоящее время операции осуществляются по методике Саламаа-Палтиа в собственной модификации. Применение коллагеннормализующей терапии в качестве подготовки к торакопластике более чему 100 больных за последние 12 лет обусловило полное отсутствие летальности в этой группе.

К операции по поводу килевидной деформации грудной клетки при СМ следует подходить еще осторожнее (килевидная деформация на вызывает функциональных нарушений, и показания к ее хирургической коррекции исключительно косметические). Рекомендуется методика Равича на фоне коллагеннормадизуюшей терапии.

До последнего времени отсутствовали адекватные методы профилактики и лечения сердечно-сосудистых проявлений СМ. Назначали кардиотропоную терапию, ограничивали физическую нагрузку. При резкой дилатации аорты и крупных сосудов с риском развития расслаивающей аневризмы некоторые хирурги выполняют операции укрепления стенки сосудов или аллопластику (эффективность их невысока).

**Сердечно-сосудистые осложнения при синдроме Марфана.** Сердечно-сосудистые осложнения включают пролапс и регургитацию митрального клапана, дилатацию левого желудочка и сердечную недостаточность, дилятацию легочной артерии, но наиболее общей причиной ухудшения состояния и смертности является дилятация корня аорты. Несостоятельность аортального клапана, обычно, как следствие дилятации корня аорты, и риск разрыва аорты значительно повышается, если диаметр синуса Вальсальвы превышает 5,5 см. Окклюзия коронарных стволов расслаивающимся корнем аорты может привести к инфаркту миокарда. Улучшение медицинской помощи, в том числе хирургических вмешательств, позволили снизить смертность при синдроме Марфана (70% в 1972 против 48% в 1995), и увеличить среднюю продолжительность жизни (32 года в 1972 по сравнению с 45 годами в 1998). Факторами риска расслоения аорты являются нарастающий диаметр аорты, увеличивающаяся протяженность дилятации аорты, выраженная дилятация и накопление случаев расслоения аорты в семье.

**Лабораторные находки.** Аорта больных с синдромом Марфана гистологически характеризуется фрагментацией и беспорядочным расположением эластичных фибрилл, особенно в гладкомышечных клетках. Коллаген и мукополисахариды, накапливающиеся между клетками, создают картину "кистозной медиальной дегенерации", хотя истинные кисты отсутствуют. Мукополисахариды, откладывающиеся в клапанах могут стать причиной утолщения их стенок. Молекулярной основой этих изменений является аномальный фибриллин – важный компонент миофибрилл. Фибриллин представляет собой гликопротеин с массой 350 kD. Он кодируется геном фибриллина 1, картированным в локусе15q21.1. Мутации этого гена находят у 66% больных, отобранных по критериям нозологии Ghent. Фенотип больных, в большинстве случаев, обусловлен миссенс мутациями, приводящими к нарушению взаиморасположения микрофибрилл. Причиной синдрома Марфана может быть также недостаток фибриллина (гаплодефицит), обусловленный нонсенс мутациями и сдвигами рамки считывания. Мутации в одном и том же кодоне дают широкую вариабельность клинических проявлений – от неонатальной формы до классической картины у взрослых. Мутации центрального региона (экзоны 24-32), названного "неонатальным", ассоциируются с различными фенотипами - от тяжелого синдрома Марфана у новорожденных до изолированной эктопии хрусталиков.

**Патофизиология и консервативное лечение.** Дегенерация фибрилл аорты приводит к снижению ее эластичности и увеличению скорости пульсовой волны. Это может быть подтверждено ЭХО-КГ в любом возрасте, или МРТ, хотя у детей она менее показательна. В норме, с возрастом, аорта постепенно расширяется и становится менее упругой, но при синдроме Марфана возрастные изменения более заметны. В начале 1970-х было показано, что риск расслоения аорты у больных с синдромом Марфана можно снизить путем применения бета-блокаторов, уменьшающих систолическое давление. Рандомизированное исследование пропранолола (индерал в отечественной практике), проведенное на группе из 70-ти больных подросткового и взрослого возраста, продемонстрировало снижение частоты расслоения аорты и других осложнений. Ретроспективное гистологическое исследование 113 пациентов, леченных пропранололом или атенололом, дало аналогичный результат. Недавно проведенные исследования показали, что у больных с синдромом Марфана пропранолол, атенолол и метопролол увеличивают эластичность и снижают резистентность аорты, а также скорость пульсовой волны. Наряду с этим отмечено пока необъяснимое отсутствие ответа на терапию у некоторых больных. Лечение имеет более весомое значение у молодых больных с небольшим увеличением диаметра аорты. На основе этих исследований были разработаны рекомендации по ведению больных с синдромом Марфана, представленные ниже.

* Для пациента любого возраста, с синдромом Марфана, имеющим дилятацию аорты, следует предусмотреть лечение бета-блокаторами, учитывая что наибольший профилактический эффект отмечен при диаметре аорты < 4 см.
* Факторами риска расслоения аотры при синдроме Марфана являются: диаметр аорты > 5 см; распространение дилатации за пределы синуса Вальсальвы; быстро прогрессирующая дилятация (> 5% или 2 мм в год, у взрослых); семейные случаи расслоения аорты.
* Все пациенты с синдромом Марфана ежегодно должны проходить клинический осмотр и трансторакальную ЭХО-КГ. У детей ЭХО-КГ рекомендуется проводить с интервалом 6-12 месяцев, в зависимости от диаметра и скорости дилятации аорты.
* Профилактическое хирургическое вмешательство на аорте должно быть предпринято, если диаметр синуса Вальсальвы превышает 5,5 см у взрослых и 5,0 см у детей.
* Беременные с синдромом Марфана имеют риск расслоения аорты, если ее диаметр превышает 4 см. В таких случаях показан мониторинг функции сердечно-сосудистой системы в течение беременности и родов.

Наряду с этим следует учитывать что, бета-блокаторы показаны не всем пациентам. Их не рекомендуется применять при бронхиальной астме, сердечной недостаточности и брадиаритмии. В таких случаях можно использовать антагонисты кальция или ингибиторы ангиотензин конвертирующего фермента, хотя пока это лишь теоретические предположения. На культуре клеток аорты больных с синдромом Марфана показано, что ингибиторы ангиотензин конвертирующего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II препятствуют апоптозу гладкомышечных клеток сосудов.

**Хирургическое лечение.** Обычно дилятация аорты, ведущая к расслоению и/или дисфункции клапанов, в первую очередь, затрагивает синус Вальсальвы. По мнению, основанному на многочисленных наблюдениях, раннее хирургическое вмешательство на аорте предпочтительнее позднего или проведенного неотложно. По сравнению со своими не лечеными родственниками, пациенты, получившие профилактическую хирургическую помощь, имеют большую продолжительность жизни. До недавнего времени процедурой выбора для большинства сердечно-сосудистых хирургов являлась комбинированная пересадка по Bentall, при которой пересаживают и корень аорты, и ее клапаны. Эта процедура имеет низкую послеоперационную летальность, а продолжительность выживания составляет около пяти лет у 80% и до десяти лет у 60% больных. В 1979 году Yacoub с коллегами предложили операционную технику ремоделирования клапанов, которая позволяет избегать длительного введения антикоагулянтов, а в 1992 году David и Feindell описали альтернативную процедуру реимплантации клапанов аорты. Использование этих операционных методов при синдроме Марфана является предметом дискуссии, так как продолжающееся ухудшение состояния аортальных клапанов ведет к необходимости повторного хирургического лечения в более позднем периоде. Длительный период наблюдения за результатами случаев применения этой техники оперативного вмешательства при структурно нормальных клапанах, недостаточность которых, в основном, была обусловлена эктазией кольца, дал такие же хорошие результаты, как операция по Bentall. Это следует учитывать при выборе тактики лечения у детей, женщин и пациентов, имеющих противопоказания к применению антикоагулянтов. С возрастом, у больных с синдромом Марфана могут появляться аневризмы какой-либо части аортального русла, которые также требуют хирургического лечения. Анализ выборки больных показал, что такие аневризмы развиваются у 70%. Исходя из этого, большинство центров по лечению синдрома Марфана рекомендует применять ?-блокаторы в течение длительного времени после операции. При синдроме Марфана могут поражаться и другие клапаны сердца, приводя к нарушениям, требующим оперативного вмешательства. Так, у 10% больных, нуждающихся в хирургической коррекции корня аорты, возникает необходимость замены митрального клапана.

**Синдром Марфана и беременность.** Беременность у женщин с синдромом Марфана ставит перед врачами две проблемы – риск развития сердечно-сосудистых осложнений у матери и 50%-й риск передачи болезни плоду. Риск расслоения аорты при беременности может повышаться из-за задержки доставки коллагена и эластина в аорту, обусловленной гиперсекрецией эстрогенов, а также гипердинамической циркуляторной гиперволемии. Гипертензия беременных и преэклампсия ведет к повышенному риску разрыва аорты. Большинство осложнений встречается среди женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. В трех недавно проведенных исследованиях, двух ретроспективных и одном проспективном, тяжелые осложнения, в основном, разрыв аорты, наблюдали у девяти женщин из 83-х (11%), наряду с этим также отмечен случай эндокардита. Сердечно-сосудистые осложнения, в основном, развивались, если диаметр корня аорты превышал 4 см в начале беременности или быстро нарастал в течение беременности. Исходя из наблюдений сделан вывод о необходимости введения бета-блокаторов во время всей беременности. Так как синдром Марфана является наследственным заболеванием с 50%-й вероятностью передачи потомству, всем пораженным женщинам детородного возраста следует предложить медико-генетическое консультирование. В некоторых семьях, по желанию родителей, может быть использована пренатальная диагностика путем поиска мутаций или сцепления. УЗИ плода не является надежным диагностическим методом.

**Синдром Марфана и спорт.** Занятия спортом при синдроме Марфана зависят от объема и выраженности клинических проявлений. Приемлемым для пациентов является низкий или средний уровень физической активности. Из-за риска сердечно-сосудистых осложнений и возможной дислокации хрусталиков, не рекомендуется заниматься контактными видами спорта, при которых существует вероятность телесного повреждения (например, регби, прыжки, конный спорт). Пациенты, получившие хирургическую помощь, имеют еще большие ограничения, особенно, если принимают антикоагулянты. Следует также избегать подводного плавания, из-за риска развития пневмоторакса.

**Литература**

1. Gray JR, Bridges AB, West RR, *et al.* Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet* 1998;54:124-8.
2. De Poepe A, Devereux RB, Dietz HC, *el al.* Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. A*m J Med* Genet 1996,62:417-26
3. Dietz HC, Pyeritz RE Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol* Genet 1995;4:1799-809
4. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, *et al.* Genotype and phenotype analysis at 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 2001 ;161 2447-54
5. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, *et al.* Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J* Am *Coll Cardiol* 1993;22:1470-6
6. Legget ME, Unger TA, O'Sullivan CK, *et al.* Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart* 1996;75:389-95
7. Shores J, Berger KR, Murphy EA, *et al.* Progression or aortic dilatation and the benefit of long-term beta-ad renergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994:330:1335-41
8. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R Evolving phenotype at Marfan's syndrome *Arch Dis Child* 1997;76:41-6
9. Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen, *et al-* Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. Heart 1999,82:499-50.
10. RiosAS, 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;137:1057-61.
11. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on aorlic root rate of dilation in the Marfan syndrome- *Am J* Cardiol 1994;74:629-33.
12. Haouzi A, Berglund H, Pelikan PCD, *et al.* Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. Am *Heart J* 1997;133:60-3
13. Groenink M, de Roos A, Mulder BJM, *el al.* Changes in aortic distensibilily and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1998;82:203-8.
14. Nagashima H, Sokomura Y, Aoka Y, *et al.* Angiotensin II type 2 receptor mediates muscle cell apoptosis in cystic medical degeneration associated with Marfan's syndrome *Circulation* 2001;104 (suppl 1):1-282-7.