

## НЕОНАТАЛЬНАЯ ФОРМА СИНДРОМА МАРФАНА — КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ И КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Румянцева В. А.<sup>1</sup>, Рогожина Ю. А.<sup>1</sup>, Котлукова Н. П.<sup>2</sup>, Заклязьминская Е. В.<sup>1</sup>

**Цель работы.** Молекулярно-генетические исследования при неонатальной форме синдрома Марфана позволят провести уточняющую диагностику у детей с множественными аномалиями развития внешности и выбора тактики лечения.

**Материал и методы.** Медико-генетическое консультирование и данные инструментальных методов (ЭХО-КГ, ДС сосудов, ЭКГ, рентгенография грудной клетки) дали возможность предположить диагноз неонатальной формы синдрома Марфана. Прямая ДНК-диагностика SM для этих больных, включающая прямое секвенирование по Сенгеру кодирующих участков и прилегающих интронных областей экзонов 24–32 гена *FBN1*, полностью подтвердила предполагаемый диагноз.

**Результаты.** Впервые в России в двух неродственных семьях с детьми первого года жизни, с множественными аномалиями развития внешности был поставлен диагноз синдрома Марфана на первом году жизни и подтвержден молекулярно-генетическими методами.

**Заключение.** Результаты исследования должны быть внедрены в практическую работу специализированных педиатрических, кардиологических и кардиохирургических центров и отделений для оценки риска внезапной смерти, выбора тактики лечения, назначения генноспецифической терапии.

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 55–60

**Ключевые слова:** синдром Марфана, фибриллин, ДНК-диагностика, генетическое консультирование в кардиологии.

<sup>1</sup>ФГБУ РНЦХ имени академика Б.В. Петровского, Москва; <sup>2</sup>Перинатальный кардиологический центр, Москва, Россия.

Румянцева В. А.\* — к.м.н., врач-генетик лаборатории медицинской генетики, Рогожина Ю. А. — лаборант-исследователь лаборатории медицинской генетики, Котлукова Н. П. — д.м.н., профессор, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской генетики.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vicrumyan@gmail.com

ДНК Дезоксирибонуклеиновая кислота, МК — митральный клапан, SM — Синдром Марфана, *FBN1*, *FBN2* — гены фибриллина, ЦНС — центральная нервная система.

Рукопись получена 25.04.2014

Рецензия получена 28.04.2014

Принята к публикации 05.05.2014

## NEONATAL MARFAN SYNDROME: CLINICAL DESCRIPTION AND COMPLEX APPROACH TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Rumyantseva V. A., Rogozhina Yu. A., Kotlukova N. P., Zaklyazminskaya E. V.

**Aim.** Molecular-genetic tests for neonatal type of Marfan syndrome make possible to clarify a diagnosis in children with multiple phenotype anomalies and to choose correct treatment strategy.

**Material and methods.** Medical-genetic testing and instrumental diagnostics (echo, Doppler, ECG, chest X-rays) made possible to guess the diagnosis of neonatal Marfan syndrome (MS). Direct DNA-diagnostics of MS for these patients including direct Sanger-sequencing of the coding plots and neighbouring intron areas of exons 24–32 gene *FBN1* completely proved the diagnosis.

**Results.** First time in Russia in two non-relative families with newborns having multiple phenotype anomalies the diagnosis of MS was set at the first year of life and confirmed by molecular-genetic methods.

**Conclusion.** The results of the study must be introduced into practice at specialized pediatric, cardiological and cardio-surgical centres and departments to estimate the risk of sudden death, choose treatment strategy, prescribe gene-specific therapy.

Russian Journal of Cardiology 2014, 5 (109): 55–60

**Key words:** Marfan syndrome, fibrillin, DNA-diagnostics, genetic consulting in cardiology.

<sup>1</sup>FSBI Petrovsky Russian Scientific Centre for Surgery, Moscow; <sup>2</sup>Perinatal Cardiovascular Centre, Moscow, Russia.

Синдром Марфана (SM) — одно из самых частых заболеваний из группы наследственных дисплазий соединительной ткани, которое встречается с частотой 2–3:10 000 населения и наследуется по аутосомно-доминантному типу [1]. Обычно диагноз синдрома Марфана ставится на 2–3 десятилетия жизни. Неонатальный SM — это редкий и чрезвычайно тяжелый вариант манифестации, составляющий не более 14% от общего числа случаев, со средней продолжительностью жизни около 4 лет [4–6]. Ранняя неонатальная смертность при SM, в основном, связана с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой (расслоение аорты, тяжелая митральная недостаточность) и дыхательной (дыхательная недостаточность, ночные апноэ) систем, а также с полиорганной недостаточностью, обусловленной измененной соединитель-

ной тканью. Самое длительное наблюдение ребенка с неонатальной формой SM составило около 11 лет и было опубликовано специалистами Федерального университета Сан-Паулу — UNIFESP, Бразилия (Federal University of Sao Paulo — UNIFESP, Sao Paulo, Brazil) [7]. В возрасте 2-х лет ему была сделана операция протезирования восходящей аорты по методике Bentall-Де Боно с заменой митрального клапана (МК), а в возрасте 4 лет после отрыва хорд МК была проведена повторная замена биопротезом с удовлетворительным клиническим эффектом [7].

Ряд специалистов, например, Putnam et al., считают необходимым выделить неонатальный вариант SM отдельным диагнозом, как необычно тяжелую форму заболевания, на основании сроков манифестации сердечно-сосудистых осложнений [2]. Критерием явля-

ются осложнения, требующие хирургического вмешательства в детском возрасте (до 16 лет). Помимо этого, важные признаки этой формы — аномалии развития лицевой части черепа, ушных раковин, арахнодактилия и врожденные контрактуры суставов.

Наиболее грозным симптомом неонатальной формы СМ является тяжелая митральная недостаточность. Она выявляется у 82% детей, которым диагноз СМ был поставлен в первые 3 мес жизни [3]. У детей, которые на момент постановки диагноза были старше 4 лет, преимущественно имелось расширение корня аорты, но митральная недостаточ-



**Рис. 1.** Внешний вид пациента Ч.: долихоцефалия, асимметрия лица, “глубокопосаженные глаза”, короткие глазные щели, микропрогнатия, диспластичные ушные раковины, врожденная ангиома на лбу.



**Рис. 2.** Внешний вид пациентки Р: “глубокопосаженные глаза”, периоральный и периорбитальный цианоз, микрогнатия, диспластичные ушные раковины.

ность была ведущей причиной смерти [3]. По данным ресурса Universal Database Марфана ([www.umb.be](http://www.umb.be)), существует обратная корреляция между возрастом постановки диагноза СМ и выраженностью митральной недостаточности.

Как и при классическом варианте, у большинства пациентов с неонатальной формой СМ мутации были найдены в гене фибриллина *FBN1* [3]. Проведение поиска мутаций у пробанда, а также каскадный скрининг членов семьи являются необходимым этапом подтверждения диагноза синдрома Марфана, в том числе неонатальной формы заболевания. В настоящей работе мы представляем первое в России клиническое описание и результаты ДНК-диагностики двух неродственных пациентов с неонатальной формой СМ.

#### Клинические наблюдения

Под нашим наблюдением находились две неродственные семьи с детьми, которым был поставлен диагноз СМ на первом году жизни. В обоих случаях, у детей наблюдались множественные аномалии развития внешности: долихоцефалия, глубоко посаженные глаза, микрогнатия, арахнодактилия кистей и стоп, врожденные контрактуры суставов (рис. 1–4). Сравнительная характеристика клинических проявлений у пациентов представлена в таблице 1.

Пациенту Ч. каждые 3 месяца проводится контроль доплерэхокардиографией, осмотр кардиолога, ортопеда, офтальмолога, невролога, генетика. В настоящее время ребенок получает регулярные курсы препаратов, направленных на улучшение метаболизма соединительной ткани: элькар, кудесан, когитум, нейромультивит, магнерот (в возрастных дозировках), курсы общеукрепляющего массажа.

Пациентка Р. с рождения находилась на стационарном лечении по поводу выраженных кардиореспираторных нарушений, неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС. В течение первых двух месяцев получала поддерживающую терапию (дигоксин, капотен, верошпирон) по поводу митрально-трикуспидальной недостаточности 3 степени. В возрасте 4 месяцев состояние девочки ухудшилось, вследствие спонтанного пневмоторакса левого легкого, прогрессировала дыхательная недостаточность. За время лечения в стационаре, на фоне проводимого лечения (интратаксим в/в, ингаляции с пульмикортом, фенибут, дигоксин, верошпирон, виферон, аспаркам, оксигенотерапия) состояние улучшилось, ребенок был выписан под наблюдение по месту жительства. В возрасте 8 месяцев с клиникой дыхательной и сердечной недостаточности была госпитализирована в отделение реанимации, проведенные реанимационные мероприятия — без эффекта. При патологоанатомическом исследовании были выявлены бронхолегочная дисплазия, кардиомегалия. Причиной смерти явилась тяжелая сердечно-лёгочная недостаточность.

В лаборатории медицинской генетики РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН проведена прямая ДНК-диагностика СМ для обоих больных, включающая прямое секвенирование по Сенгеру кодирующих участков и прилегающих интронных областей экзонов 24–32 гена *FBN1*, в которых обнаруживается большинство мутаций, приводящих к неонатальной форме СМ.

У больного Ч. была выявлена известная мутация p.I1048T в 26 экзоне гена *FBN1*, ранее также описанная у больного с неонатальной формой СМ [32]. ДНК-диагностика, проведенная родителям, подтвердила возникновение мутации *de novo*.

У пациентки Р. была обнаружена новая мутация p.C1095S в 27 экзоне гена *FBN1*. Анализ при помощи биоинформатического ресурса PolyPhen2 показал высокую потенциальную патогенность изменения выявленной замены. Семья информирована о необходимости проведения ДНК-диагностики родителям и сестре больной.

### Обсуждение

Диагноз СМ ставится на основании Гентских критериев, основанных на комбинации признаков вовлеченности в заболевание нескольких органов и систем [32]. Главные клинические критерии затрагивают сердечно-сосудистую систему (аневризма аорты), патологию глаз (подвывих хрусталика), изменения скелета (длинные конечности, деформация позвоночника и грудины). Тем не менее, на первом году жизни этот диагноз может вызывать затруднения. У ребенка с характерным для неонатальной формы СМ фенотипом Гентские критерии могут не выполняться. С другой стороны, ребенок с аналогичными внешними проявлениями может иметь другое наследственное заболевание. Как правило, внешние аномалии у детей с неонатальным СМ настолько выражены, что у них часто подозревают хромосомную патологию. В представляемых наблюдениях, ранее обоим больным в других лечебных учреждениях были проведены исследования с целью исключения хромосомных синдромов и гомоцистинурии. В таблице 2 представлены наследственные заболевания, требующие дифференциальной диагностики с синдромом Марфана, особенно у детей. Проведение ДНК-диагностики и выявление мутаций в гене *FBN1* позволяют своевременно подтвердить диагноз и помочь врачу на этапе планирования лечебных мероприятий с учетом необычно тяжелого течения этой формы СМ.

Классический СМ наследуется по аутосомно-доминантному типу, вероятность передачи заболевания потомкам составляет 50%. Однако необходимо помнить, что отсутствие отягощенного семейного анамнеза не исключает наследственной природы заболевания. Почти во всех случаях больные с неонатальным СМ имеют клинически здоровых родителей,



Рис. 3. Врожденная контрактура голеностопного сустава, мышечная гипоплазия, большой размер стопы для ребенка 7 мес, "дряблая" кожа.



Рис. 4. Арахнодактилия.

а их состояние обусловлено результатом мутаций *de novo* [4–6]. При этом чаще дети с этим заболеванием рождаются от отцов, возраст которых на момент рождения ребенка превышал 45 лет [23, 26]. В настоящем наблюдении возраст отцов на момент рождения ребенка составил 43 и 46 лет. Верификация происхождения мутации имеет важное значение для проведения медико-генетического консультирования и дальнейшего планирования семьи. Зачастую страх повторного рождения ребенка с тяжелым заболеванием приводит к тому, что родители отказываются

Таблица 1

Сравнение клинических особенностей двух больных с неонатальной формой синдрома Марфана

Клинические проявления	Пациент Ч.	Пациентка Р.
Мутация	экзон 26 гена FBN1, p.I1048T, de novo	экзон 27 гена FBN1, p.C1095S,
Возраст на момент постановки диагноза, длительность наблюдения	С 4 месяцев по настоящее время (1 год 9 месяцев)	С 6 до 8 месяцев (умерла)
Вес/рост/оценка по Апгар	3420г/57см/8/9 баллов	3800г/62 см/7/7баллов
Клиническое здоровье родителей, сибсов	Мать (36), отец (43) сестра (16) – клинически здоровы, мутаций не обнаружено	мать (33), отец (?), брат (4) –клинически здоровы; сестра (14) по матери — высокий рост, арахнодактилия, нарушение ритма сердца (?)
Лицо	долихоцефалия, ассиметрия лица, “глубокопосаженные глаза”, короткие глазные щели, микропрогнатия, “готическое” небо, диспластичные ушные раковины, врожденная ангиома на лбу	“глубокопосаженные глаза”, голубые склеры, периоральный и периорбитальный цианоз, микрогнатия, гиперплазия верхнего альвеолярного отростка, “готическое” небо, диспластичные ушные раковины
Сердце: ЭхоКГ (7мес)	ЛЖ: КДР — 2,5 см (норма до 2,4 см), ФВ ЛЖ — 65%. ПМК с регургитацией 1–1,5+ Ao К — трехстворчатый. Регургитация – 1+. ТК — створки тонкие, удлинены, регургитацией до 1+. Удлинение и расширение восходящего отдела аорты, особенно на уровнях синусов Вальсальвы — 24 мм, восход. Аорта — 15 мм, нисх. Аорта — 13 мм. ООО — 2,0	праворасположенное, правосформированное сердце, умеренная недостаточность атриовентрикулярных клапанов, аортальная регургитация 1+. Левые отделы сердца увеличены. ЛЖ: КДР — 3,12 см ФВ ЛЖ — 61%. ФУ — 0,31. ПМК с регургитацией 2–2,5+ AoК — трехстворчатый. Регургитация — 1+. ТК — створки удлинены, ПТК с регургитацией до 2+. МЖП и МПП — интактны. Обе коронарные артерии отходят от аорты. Вегетаций на клапанах нет.
ЭКГ	ЧСС — 136, синусовый ритм, вертикальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса	ЧСС — 170, синусовая тахикардия, отклонение электрической оси вправо, нарушение внутрижелудочковой проводимости, преобладание правого желудочка
Скелет: телосложение	астеническое телосложение, долихостеномия, арахнодактилия	астеническое телосложение, недостаточность питания 3 степени, долихостеномия, арахнодактилия
Грудная клетка		
Суставы	Гипермобильность суставов в одних суставах и контрактуры в других	двусторонний вывих тазобедренных суставов, гипермобильность суставов в одних суставах и контрактуры в других
Мышечный тонус	снижен	
Глаза		
Бронхолегочная система		
Психомоторное развитие	по возрасту	отставание
Цитогенетическое исследование	кариотип:46, XY	кариотип:46, XX

**Сокращения:** КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МПП — межпредсердная перегородка, ООО — открытое овальное отверстие, ПМК — порок митрального клапана, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФУ — фракция укорочения, ЧСС — частота сердечных сокращений.

от дальнейшего рождения детей. В этой ситуации важно объяснять, что в случае доказанного происхождения мутации *de novo* повторный риск иметь ребенка с неонатальной формой СМ минимален, и другие родственники также не имеют аналогичных рисков.

Ген *FBN1* расположен в локусе 15q21.1, занимает участок геномной ДНК длиной 200 kb, содержит 65 экзонов и кодирует белок фибриллин-1 [2–4].

Фибриллины являются основным компонентом соединительной ткани. Они входят в состав микрофибриллярных протеинов, формирующих основу эластина. Предполагается, что фибриллин 2 выполняет функции регулятора образования эластических волокон в раннем эмбриогенезе, в то время как фибриллин 1 обеспечивает главные структурные

функции миофибрилл. Эластиновые волокна способны удлиняться при гидратировании и возвращаться к исходной длине. Они составляют значительную часть массы сухого вещества многих органов (связки — до 70–80%; легкие и крупные кровеносные сосуды — такие, как аорта, — 30–60%; кожа — 2–5%). Эластин — полимер, состоящий из мономеров тропоэластина, который содержит 850 аминокислот, преимущественно валин, пролин, глицин и аланин. При мутациях в генах *FBN1* и *FBN2* в эмбриогенезе нарушается процесс эластогенеза, т.к. микрофибриллы являются предшественниками эластина и/или регулируют процесс осаждения аморфного предшественника эластина [25]. Дезорганизация эластиновых волокон может вызывать как основные структурные нарушения тканей сосудов и клапанов, так и умень-



Таблица 2

Схема динамичного наблюдения пациентов с синдромом Марфана

Методы обследования	0–12 мес	1–5 лет	6–12 лет	13–20 лет	Старше 21 года
	В периоды бурного роста чаще				
Осмотр кардиолога	Каждый визит но не реже 1 раза в 3 мес	Каждый визит, но не реже 1 раза в год	Каждый визит, но не реже 1 раза в 6 мес	ежегодно	ежегодно
ЭхоКГ	Как указано но не реже 1 раза в 3 мес	ежегодно	ежегодно	ежегодно	ежегодно
Осмотр офтальмолога		ежегодно	ежегодно	ежегодно	ежегодно
Обследование всей костно- суставной системы, особенно позвоночника (сколиоз)	Каждый визит	ежегодно	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	ежегодно
Гипермобильность суставов	Каждый визит	ежегодно	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	
Деформации грудины	Каждый визит	ежегодно	1 раз в 6 мес	1 раз в 6 мес	
Костный возраст	При несоответствии возраста и ростовых показателей				
Обследование семьи	Осмотр, ЭхоКГ всем членам семьи	По мере необходимости			
Группы поддержки Психологическая помощь	Помощь родителям в адаптации к факту наследственного заболевания	По мере необходимости невролога, корректирующего педагога, дефектолога	По мере необходимости. Обязательное участие в работе групп сверстников, также имеющих проблемы со здоровьем, консультация психотерапевта, правильная профорентация		
Медико-генетическое консультирование	Оценка риска рождения ребенка с данной патологией у родителей			Репродуктивные планы, обсуждение ведения беременности	
Образ жизни			Обсуждение образа жизни, физической активности, и возможных ограничений		

шение способности адаптации к гемодинамическому стрессу и, возможно, предрасполагать к развитию вторичного повреждения [26].

Некоторые авторы считают, что миссенс-мутации при неонатальной форме СМ находят чаще в 25 и 26 экзонах. Катепсин К и V разрушает мутированный фибриллин на несколько доменов. По сравнению с классическим СМ, мутации в группе новорожденных оказывали более сильное влияние на возможность фибриллина-1 взаимодействовать с гепарином, сульфат гепарином, которые играют роль в построении микрофибрилл. В первом наблюдении замена р.П1048Т также приводит к нечувствительности к гепарину, что необходимо учитывать, при проведении обязательной антикоагулянтной терапии у таких больных [32]. Установление корреляции между генотипом и фенотипом при СМ является трудной задачей. Тяжесть фенотипического проявления болезни также часто не коррелирует с характером изменения аминокислотной последовательности или положением мутации в гене, хотя отмечено кластерное расположение мутаций, ответственных за неонатальную форму синдрома Марфана в экзонах 24–32. Это указывает на важную роль региона, кодируемого этими экзонами, в осуществлении функций белка, а также важную роль фибриллина-1 в эмбриогенезе. Фенотипические проявления СМ во многом могут зависеть от влияния эпигенетических факторов.

Современные исследования молекулярных механизмов развития СМ направлены на поиск

новых фармакологических подходов для уменьшения выраженности клинических симптомов [31]. В мультицентровых исследованиях при мутациях в гене *FBN1* наибольшая эффективность показана для лозартана, бета-адреноблокаторов, доксициклина для снижения темпов нарастания расширения аорты у взрослых. Только в одном исследовании приводятся данные аналогичного лечения у детей и подростков [31]. Для детей раннего возраста таких данных нет, но общность патогенетических механизмов позволяет предположить, что такая терапия может иметь хороший клинический эффект и у больных этой возрастной группы. Основной задачей терапии неонатальной формы СМ могла бы стать стабилизация состояния и отодвигание сроков хирургических вмешательств к более старшему возрасту.

### Заключение

Синдром Марфана — наследственное заболевание соединительной ткани, затрагивающее практически все органы и системы. Поэтому дети с СМ должны находиться под мультидисциплинарным наблюдением таких специалистов, как кардиолог, офтальмолог, ортопед, невролог, генетик. В связи с выраженным клиническим полиморфизмом этого заболевания, некоторые признаки, входящие в Гентские критерии, могут не проявляться при рождении, а появиться позже в детском (эктопия хрусталика)

или даже в зрелом возрасте (дилатация аорты, эктазия твердой мозговой оболочки). Понимание генетической природы заболевания и знание спектра возможных осложнений может помочь в выборе тактики наблюдения и лечения (табл. 2), в том числе хирургического. Даже в случае достоверного клинического диагноза проведение ДНК-диагностики является

необходимым окончательным подтверждением диагноза наследственного заболевания, “золотым стандартом” обследования. Кроме того, выявление генетической причины заболевания позволяет перейти к следующему этапу — обследованию членов семьи первичного пациента и оптимальному медико-генетическому консультированию.

### Литература

- Faivre L, Paulet AM, Beroud GC, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type 1 fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic *FBN1* mutations. *Pediatrics* 2009; 123: 391–8.
- Ramaswamy P, Lytrivi ID., Nguyen K, et al. Neonatal Marfan Syndrome. In Utero Presentation with Aortic and Pulmonary Artery Dilatation and Successful Repair of an Acute Flail Mitral Valve Leaflet in Infancy, *Pediatr Cardiol* 2006, 27: 763–5.
- Rozendaal L, Blom NA, Hilhorst-Hofstee Y, et al. Dilatation of the Great Arteries in an Infant with Marfan Syndrome and Ventricular Septal Defect. *Case Reports in Medicine* 2011, 172109.
- Ghandi Y, Zanjani KS, Mazhari-Mousavi S. Neonatal Marfan Syndrome: Report of Two Cases. *Iranian Journal of Pediatrics* 2013, 23: 113–7.
- Brito-Filho SL, Oporto V, Campos O, et al. A case of neonatal Marfan syndrome with good late follow-up: is it possible to avoid an early unfavourable outcome?. *Brazil Cardiology in the Young* 2013, 23, 301–3.
- Kirschner R., Hubmacher D, Reinhardt DP, et al. Classical and neonatal Marfan syndrome mutations in fibrillin-1 cause differential protease susceptibilities and protein function. *J. of Biological Chemistry* 2011, 286 (37): 32810–23.
- Tiecke F, Katzke S, Booms P, et al. Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype–phenotype correlations in *FBN1* exons 24–40, *European Journal of Human Genetics* 2001, 9, 13–21.
- Sukhorukov VS, Klyuchnikov SO. Effective correction of metabolic disorders in children: energotropic therapy. *Russian journal of Perinatology and Pediatrics* 2006, 51 (6): 79–87. Russian (Сухоруков В. С., Ключников С. О. Рациональная коррекция метаболических нарушений у детей: энерготропная терапия. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2006, 51 (6): 79–87).
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics* 2010, 47: 476–85.
- Elshershari H, Harris C. Paternal fibrillin-1 mutation transmitted to an affected son with neonatal marfan syndrome: the importance of early recognition. *Cardiology in the Young* 2013, 1–4.
- Tekin M, Cengiz F, Ayberkin E. Familial Neonatal Marfan Syndrome Due to Parental Mosaicism of a Missense Mutation in the *FBN1* Gene *American Journal of Medical Genetics* 2007, 143A: 875–80.
- Sipek A, Grodecka L, Baxova A, et al. Novel *FBN1* gene mutation and maternal germinal mosaicism as the cause of neonatal form of Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2014, Part A 9999: 1–6.
- Olivieri J, Smaldone S, Ramirez F. Fibrillin assemblies: extracellular determinants of tissue formation and fibrosis. *Fibrogenesis & Tissue Repair* 2010, 3–24.
- Burchett ME, Ling IF, Estus S. *FBN1* isoform expression varies in a tissue and development-specific fashion. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2011: 323–8.
- Summers KM, Bokil NJ, Baisden JM, et al. Experimental and bioinformatic characterisation of the promoter region of the Marfan syndrome gene, *FBN1*. *Hume Genomics* 2009, 94: 233–40.
- Mullen MJ, Flather MD, Jin XY. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol, *Trials* 2013, 14: 408.
- Lacro RV, Guey LT, Dietz HC. Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J.* 2013; 165 (5): 828–35.
- Tinkle BT, Saal HM and the committee on genetics. Health Supervision for Children With Marfan Syndrome, *Pediatrics* 2013, 132; 1059–72.