

Marfans heilkenni á Íslandi

Einar Örn Einarsson¹⁾, Ragnar Danielsen²⁾, Haraldur Sigurðsson³⁾ og Einar Stefánsson³⁾

Einarsson EÖ, Danielsen R, Sigurðsson H, Stefánsson E

Marfan's syndrome in Iceland

Læknablaðið 1996; 82: 557–62

Marfan's syndrome is a heritable collagen disorder manifested by defects in the ocular, skeletal and cardiovascular systems. It is inherited as an autosomal dominant trait. The objectives of this study were to study the prevalence and clinical presentation of Marfan's syndrome in Iceland. We assessed the records of patients diagnosed with Marfan's syndrome during the years 1989–94 at all the major hospitals in Iceland. Hospital cardiologists, pediatricians and ophthalmologists gave valuable information, as did some general practitioners. All patients who agreed to participate were evaluated by an ophthalmologic inspection and an echocardiogram was obtained. A family history was taken and a general physical examination was performed. Twenty two patients were evaluated, at the age seven to 71 years. Seventeen of them had a definitive diagnosis of Marfan's syndrome with a mean age of 27 years. Five patients did not meet the clinical criteria for Marfan's syndrome. Accordingly the prevalence of Marfan's syndrome in Iceland is 6.5/100.000. Ocular involvement was observed in 14 (82%) and 11 (65%) had a dislocated lens. Cardiovascular abnormalities were seen in 11 (65%) patients, nine (53%) had aortic root dilatation and six (35%) had mitral valve prolaps. All patients had skeletal abnormalities. They were tall, skinny, with long extremities and arachnodactyly. Pectus carinatum was observed in seven (41%) patients. A family history was noted in 12 patients and five (29%) seem to be sporadic cases. Thus, Marfan's syndrome exists in Iceland and its prevalence

and clinical presentation seems to be in concordance with other published studies in the western world.

Keywords: Marfan's syndrome, prevalence, Iceland, symptomatology

Ágrip

Marfans heilkenni er bandvefssjúkdómur sem erfist ókynbundið ríkjandi. Hann leggst aðallega á hjarta og æðakerfið, augun og stoðkerfið. Úttekt á Marfans heilkenni hefur aldrei verið framkvæmd á Íslandi. Tilgangur rannsóknarinnar var að athuga algengi sjúkdómsins á Íslandi og dreifingu sjúkdómseinkenna frá hjarta og æðakerfi, augum og stoðkerfi. Fjölskyldusaga hvers sjúklings var könnuð ítarlega og gaumgæft hvort ættartengsl kunni að vera til staðar milli fjölskyldna. Kannaðar voru sjúkrahús- og heimilislæknum. Sjúklingar með ófullnægjandi upplýsingar voru kallaðir inn og framkvæmd hjá þeim nákvæm augnskoðun og gerð ómskoðun af hjarta. Jafnframt var almenn líkamsskoðun gerð og ítarleg fjölskyldusaga tekin.

Alls voru skoðaðir 22 einstaklingar á aldrinum sjö til 71 árs. Þar af töldust 17 með öruggt Marfans heilkenni (meðalaldur 27 ár) en fimm með líkleg merki þess (meðalaldur 42 ár). Samkvæmt fyrri hópnun er algengi sjúkdómsins á Íslandi 6,5 á 100.000 íbúa. Augneinkenni höfðu 14 (82%) og var hliðrun á augasteinum algengust, fannst hjá 11 einstaklingum (65%). Einkenni frá hjarta og æðakerfi höfðu 11 (65%), þar af níu einstaklingar (53%) með víkkun á ósæðarrótinni og sex (35%) með mít-

Frá ¹⁾Læknadeild Háskóla Íslands, ²⁾lyflækningadeild Landspítalans, ³⁾augneild Sjúkrahúss Reykjavíkur. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Ragnar Danielsen, Haraldur Sigurðsson.

Lykilorð: Marfans heilkenni, algengi, klínísk einkenni.

urlokubakfall. Allir einstaklingarnir höfðu sérkennandi útlit, voru hávaxnir, grannir, útlima- og fingralangir. Fuglsbrjóst fannst hjá sjö (41%). Tólf einstaklingar höfðu fjölskyldusögu um sjúkdóminn og því eru fimm (29%) stök tilfelli.

Ljóst er að Marfans heilkenni fyrirfinnst á Íslandi. Algengi sjúkdómsins virðist vera svipað hér og í nágrannalöndum okkar. Þessir sjúklingar eru í flestu áþekkir því sem lýst hefur verið í erlendum rannsóknum.

Inngangur

Árið 1896 lýsti Antoine Marfan barnalæknir í París ungri stúlku með langa, granna fingur og ýmis önnur stoðkerfissérkenni. Tuttugu árum síðar var hliðrun á augasteinum tengd þessu. Um svipað leyti voru einkenni frá hjarta tengd við sjúkdómsmyndina, þó svo að víkkun ósæðarinnar uppgötvaðist ekki fyrr en 1943 (1). Raunar telja sumir að sjúklingur Marfans hafi ekki haft Marfans heilkenni, heldur „congenital contractural arachnodactyly“ sem er ein helsta mismunagreining þessa sjúkdóms (2). Margir nafntogaðir menn eru grunaðir um að hafa haft sjúkdóminn til dæmis Abraham Lincoln, fiðlusnillingurinn Paganini og tónskáldið Rachmaninov (3).

Marfans heilkenni er bandvefssjúkdómur sem erfist ókynbundið ríkjandi. Sjúkdómsmyndin er afar breytileg. Sumir fá svæsinn sjúkdóm sem leiðir til ótímabærs dauða. Aðrir fá færri og vægari einkenni og lifa í hárrí elli. Innan fjölskyldna er sjúkdómsmyndin svipuð og minni breytileiki heldur en milli fjölskyldna. Sýnd sjúkdómsins er fullkomin og sleppir aldrei úr kynslóðum. Marfans heilkenni leggst jafnt á bæði kynin og alla kynstofna.

Grunngalli heilkennisins liggur í stóru glýkóprótíni sem heitir fibrillín og fyrirfinnst í örþíplum (microfibrillum) sem innihalda elastín (4). Það finnst meðal annars í burðarbandi (suspensory ligament) augans, miðlagi ósæðar, beinhimnu og víðar (5). Um galla í einu stöku geni virðist vera að ræða. Stökkbreyting á fibrillín geninu er staðsett á litningi 15, nánar tiltekið á litningabandi 15q21,1 (6,7). Fleiri en 20 stökkbreytingum hefur verið lýst síðastliðin tvö ár í fibrillín geninu, hvert og eitt með sín sérstöku áhrif á hin ýmsu svæði (domain) fibrillín prótínsins. Sýnt hefur verið fram á að flestar stökkbreytingarnar eru einstakar og sérkennandi fyrir sjúklinginn eða fjölskylduna

(8). Aðrir skyldir bandvefssjúkdómar til dæmis „congenital contractural arachnodactyly“ hafa verið tengdir við litning 5 (9).

Sjúkdómurinn birtist í þremur megin líffærafurum auk fjölskyldusögu:

1. Sérkennandi útlit: Sjúklingar eru hávaxnir, grannir, útlima- og fingralangir (arachnodactyly). Liðamót eru oft laus í sér. Bringubeinsgallar eru algengir, bæði trektbrjóst (pectus excavatum) og fuglsbrjóst (pectus carinatum). Gómur er hár og þröngur og hryggskekkja óvenju algeng. Þá hefur aukinni tíðni flatfóts verið lýst. Aukinni tíðni annarra einkenna ótengdum stoðkerfi til dæmis náarakviðsliti, skyndilegu loftbrjósti og húðsliti hefur verið lýst (10).

2. Einkenni frá augum: Hliðrun á augasteinum er aðalteknið. Tilfærslan er í 70% tilfella upp á við eða upp og hliðlægt. Nærsýni og aukin öxullengd augnkúlunnar eru næst algengust (11). Sokknum augum (enophthalmus), flatri og stórrí hornhimnu, hreyfingu á lithimnu, sjónhimnulosi og gláku er oft lýst (12).

3. Einkenni frá hjarta og æðakerfi: Algengustu breytingar sem sjást þar eru víkkun ósæðarrótar og míturlokubakfall (mitral valve prolaps). Leki á mítur- og ósæðarlokum er algengur. Hjartapelsbólga á lokum, einkum míturloku, er vel þekkt. Ósæðargúll (aorta aneurysm) er einnig algengur. Orsakir skyndidauða sjúklunga með Marfan heilkenni má í 90% tilfella rekja til einkenna frá hjarta og æðakerfi og þá fyrst og fremst til ósæðarrofs (13).

4. Fjölskyldusaga: Ættmenni í fyrsta eða öðrum skyldleikalið þurfa að vera með sjúkdóminn til þess að hægt sé að tala um jákvæða fjölskyldusögu. Oft eru stoðkerfissérkenni í fjölskyldunni og einkenni frá hjarta eða augum. Þá eru skyndidauðsföll algengari í þessum fjölskyldum (13).

Til þess að hljóta greininguna Marfans heilkenni, þarf einstaklingur að hafa einkenni frá minnst tveimur af fjórum ofantöldum greiningarhópum (13). Í þessari rannsókn var stuðst við þessi greiningarskilmerki.

Efniviður og aðferðir

Kannaðar voru sjúkraskrár þeirra sjúklunga sem fengið höfðu greininguna Marfans heilkenni (ICD#759,8) á Landspítalanum, St. Jós-

efsspítala Landakoti, Borgarspítalanum og Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri. Tímabilið sem kannað var náði yfir árin 1989–1994, en einnig lengra aftur í tímann, eftir því hvenær tölvuskráning hófst á viðkomandi spítala.

Haft var samband við hjarta-, augn-, barna- og heimilislækna og fengin gögn og vísbendingar um sjúklinga. Mestur hluti upplýsinga kom inn í rannsóknina á þennan hátt. Einnig var farið í gegnum skráningarskýrslur hjartaómskoðunar á Landspítalanum.

Hringt var í sérhvern sjúkling/fjölskyldu og tekin ítarleg fjölskyldusaga. Einnig voru kannaðar sjúkraskrár ættmenna sem grunur lék á að væru með ógreind Marfans heilkenni. Sjúklingar með ófullnægjandi upplýsingar voru kallaðir inn til skoðunar. Hjá þeim var gerð augnskoðun og sjónskerpa og sjónlag mæld. Sjáöldur voru víkkuð, augnbotnar skoðaðir og rauflampaskoðun framkvæmd (HS). Gerð var hjartahlustun og ómskoðun af hjarta (RD). Eldri ómskoðanir sem notast var við voru í mesta lagi tæpra tveggja ára gamlar. Einnig var gerð almenn líkamsskoðun og sérstaklega litið á brjóstakassann, hrygginn og útlími. Framkvæmd voru svokölluð úlnliðs- og þumalpróf (EÖE). Þumalprófið er jákvætt ef beygður þumall skagar út fyrir ölnarjaðar handar, með aðra fingur sömu handar krepptá utan um. Úlnliðspróf er jákvætt ef þumall og litli fingur snertast við grip utan um úlnlið hinnar handar-innar (2).

Niðurstöður

Skoðaðir voru 22 einstaklingar á aldrinum sjö til 71 árs sem hlotið höfðu greininguna Marfans heilkenni. Meðalaldur var 31 ± 18 ár. Þeim var síðan skipt í tvo hópa eftir sjúkdómsmynd: Í **hópi 1** töldust einstaklingar með öruggt Marfans heilkenni sem höfðu greiningarmerki frá tveimur eða fleiri líffærakerfum. Í **hópi 2** töldust einstaklingar með líkleg merki Marfans heilkennis. Þeir höfðu klárlega greiningarmerki frá einu líffærakerfi og vísbendingar frá öðru. Litið var sérstaklega á hvorn hóp fyrir sig. Einnig fundust tveir einstaklingar sem dáðið höfðu skyndidauða (ósæðarrof) á fertugsaldri (32 og 35 ára) og höfðu öruggt Marfans heilkenni. Þeir virðast báðir hafa verið stök tilfelli.

Hópur 1: Öruggt Marfans heilkenni: Það fundust 17 tilfelli, meðalaldur var 27 ± 17 ár, níu sjúklingar voru konur og átta karlar.

Table I. Major manifestations of the ocular system in Icelandic patients with the Marfan syndrome.

Clinical features	N=17	%
Lens dislocation	11	65
Myopia	10	59
Vision $\leq 0,8$	8	47
Cataract	3	18
Strabismus	3	18
Lens extraction	4	24
Nystagmus	3	18
Retinal detachment	0	0

Table II. Major manifestations of the cardiovascular system in Icelandic patients with the Marfan syndrome.

Clinical features	N=17	%
Dilated aortic root	9	53
Aortic regurgitation	3	18
Aortic aneurysm	2	12
Mitral valve prolapse	6	35
Mitral regurgitation	5	29
Endocarditis	1	6
Abnormal heart sounds	10	59

Augu: Einkenni frá augum höfðu 14 (82%). Helstu einkenni frá augum má sjá í töflu I. Hliðrun á augasteinum var algengasta einkennið og fannst hjá 11 (65%) sjúklingum. Níu höfðu hliðrun á báðum augum og tveir á öðru auga, samtals 20 augu. Tilfærslan var mjög mismikil, frá vægri hliðrun sem hafði einn áhrif á sjónskerpu, upp í mikla tilfærslu með alvarleg áhrif á sjónskerpu. Enginn var með fullkomið los á augasteini. Hjá fjórum hafði augasteinn verið fjarlægður. Hjá níu sjúklingum var stefna tilfærslu upp á við eða upp og til hliðar. Nærýni var næst algengasta einkennið, sást hjá 10 (59%). Þrjú sjúklingar voru verulega nærýnir, með sjónlag meira en $-7,5$ á betra auga. Sjónskerpa var 0,8 eða lakari á betra auga hjá átta (47%) sjúklingum, af þeim höfðu sjö hliðrun á báðum augasteinum. Sjónskekkja mældist hjá 13 sjúklingum. Augnaðgerðir höfðu verið framkvæmdar hjá sjö (41%).

Hjarta og æðakerfi: Einkenni frá hjarta og æðakerfi höfðu 11 (65%) og þau helstu má sjá í töflu II. Tveir sjúklingar voru á β -blokkerum. Víkkun ósæðarrotar á sinus valsalva svæði var 4,20 cm eða meiri hjá fimm sjúklingum. Einn sjúklingur hafði þrívegis fengið hjartaþelsbólgu.

Stoðkerfi: Helstu einkenni frá stoðkerfi má sjá í töflu III. Allir sjúklingarnir voru með einkennandi útlit fyrir Marfans heilkenni, voru

Table III. Major manifestations of the musculoskeletal system in Icelandic patients with the Marfan syndrome.

Clinical features	Number	%
Tall and thin	17/17	100
Long extremities	17/17	100
Arachnodactyly	17/17	100
Sternal defects	9/17	59
Pectus excavatum	2/17	12
Pectus carinatum	7/17	41
Tall and narrow palate	12/12	100
Average height \pm 2 SD	11/15	73
Hypermobility of joints	15/16	94
Pes planus	4/14	29
Scoliosis	3/12	25
Hernia inguinales	6/16	38

hávxanir, grannir, útlimalangir og með langa granna fingur. Hár, þröngur gómur var mjög algengur. Lausleiki liða var kannaður með úlnliðs- og þumalprófi og reyndist til staðar hjá 15 af 16, en sérhæfni þessara prófa er ekki mjög mikill. Faðmur var mældur hjá átta einstaklingum og reyndist lengri en hæð í öllum tilfellum. Í öllum þekktum tilfellum voru einstaklingarnir hærri en aldursstöðluð meðalhæð Íslendinga (14). Samkvæmt aldursstaðlaðri meðalhæð að viðbættum tveimur staðalfrávikum voru 11 fyrir ofan þau mörk og raunar einn rétt fyrir neðan þau. Fuglsbrjóst fannst hjá sjö sjúklingum.

Fjölskyldusaga: Fjórar fjölskyldur fundust

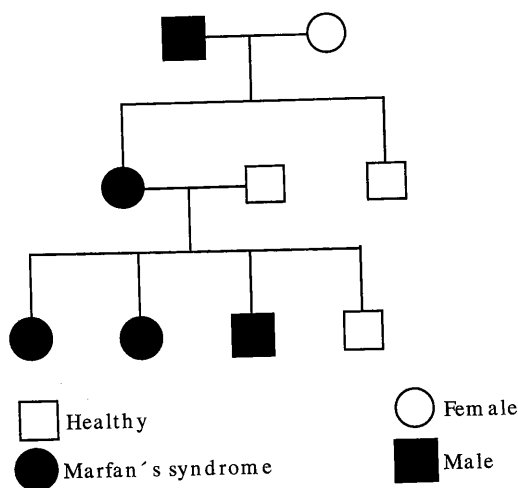


Figure 1. A diagram of an Icelandic family with the Marfan syndrome.

með 12 (71%) sjúklingum. Stakstæð tilfelli voru fimm (29%). Meðalaldur mæðra stöku tilfella er 34 ár og feðra 33 ár við fæðingu afkvæmis. Hjá einni fjölskyldu fundust fimm sjúklingar í þremur ættliðum með örugg skilmerki um Marfans heilkenni og er það gott dæmi um ríkjandi erfðir sjúkdómsins (mynd 1). Elsti sjúklingur fjölskyldunnar með Marfans heilkenni var 70 ára karl með hliðrun á augasteini, dægigerða útlitsmynd og stoðkerfiseinkenni. Hann átti 37 ára dóttur sem einnig var með svipuð augn- og stoðkerfiseinkenni. Hún átti fjögur börn, þar af þrjú með örugg Marfans heilkenni. Tvær dætur, 15 og 11 ára, voru báðar með dægigerð einkenni frá stoðkerfi en sú yngri var auk þess með hliðrun á augasteini, míturlokubakfall og víkkun á ósæðarrótinni. Átta ára sonur var einnig með einkenni frá augum, stoðkerfi og ósæð.

Hópur 2: Líklegt Marfans heilkenni: Fimm tilfelli fundust, þrjár konur (71, 43 og 34 ára gamlar) og tveir karlar (38 og 23 ára gamlir). Þrjár þessara einstaklinga höfðu fengið greininguna Marfans heilkenni, hinir tveir töldust grunsamlegir fyrir sjúkdóminn.

Hér töldust til mæðgur sem báðar eru vægt nærsýnar en náðust ekki inn til augnskoðunar. Önnur hafði vægt míturlokubakfall en hin ekki. Þær hafa báðar útlæg þrengsli á báðum lungnaslagæðunum. Báðar hafa þær væg útlits-einkenni frá stoðkerfi. Þær hafa því ekkert augljóst greiningarmerki en væg merki Marfans heilkennis frá tveimur til þremur líffæra-kerfum auk fjölskyldusögunnar. Ein kona var með hliðrun á báðum augasteinum, en engin merki frá hjarta né stoðkerfi og neikvæða fjölskyldusögu. Einn karl var með míturlokubakfall, hávaxinn og grannur en annað neikvætt. Annar karl var með væga víkkun á ósæðarrót og nærsýni en engin önnur einkenni.

Umræða

Algengi Marfans heilkennis á Íslandi reyndist vera um 6,5 á 100.000 íbúa, en í Skotlandi telst það 6,8 á 100.000 íbúa (15) og tölur frá Bandaríkjunum eru á bilinu 4–6 á 100.000 íbúa (11). Úrtak okkar fékkst að mestu leyti með upplýsingum frá sérfræðingum í hjarta-, augn- og barnalækningum á Landspítala og Landakoti. Ekki var um kerfisbundna leit á öllu landinu að ræða og því líkur til þess að einhverjir ógreindir einstaklingar séu í þjóðfélaginu. Al-

geni þessa sjúkdóms gæti því verið eitthvað hærra en þessar niðurstöður benda til.

Tíðni hliðrunar á augasteini var 65% á Íslandi en 60% í rannsókn frá Bandaríkjunum (15) og 50% í Kína (16). Nærsýnir sjúklingar voru 59% en í annarri rannsókn 45% (11). Nauðsynlegt er að fylgjast reglulega með hliðrun á augasteinum. Hjá tæplega 13% sjúklinga fer hún stigversnandi og getur augasteinninn losnað alveg og valdið blindu ef ekkert er að gert (11). Einnig hlýtur það að vera markmið að reyna sífellt að bæta sjón þessara sjúklinga með besta gleri, enda er tæplega helmingur sjúklinganna með skerta sjón.

Tíðni víkkunar á ósæðarrót var 53% héraendis en á bilinu 26–84% í öðrum rannsóknnum og virðist vera misjafnt eftir því hvernig úrtakið er valið (16,17). Ef viðkomandi rannsókn er framkvæmd af hjartalæknum fæst alltaf hærri tíðni ósæðarrótavíkkunar meðal sjúklinga en ef aðrir læknar standa að rannsókninni. Ennfremur var tíðni mítulokubakfalls 35% á Íslandi en á bilinu 5–68% í erlendum rannsóknnum (16,18). Lífslíkur sjúklinga með Marfan heilkenni eru helmingi styttri en annarra (11). Ósæðarrof er helsta dánarorsök þeirra. Það hefur sýnt sig að víkkun ósæðarrótarinnar fer stigvaxandi og er áhættuþáttur fyrir ósæðarrofi (19). Því er mælt með því að gera hjartaómun á tveggja ára fresti. Hjartaómun hefur sýnt sig að vera nákvæm og handhæg rannsókn til þess að fylgjast með þróun ósæðarrótarinnar (20). Nýleg rannsókn hefur sýnt fram á að β -blokkarar draga verulega úr víkkun ósæðarrótarinnar og er mælt með notkun þeirra hjá þeim sjúklingum sem hafa tilburði í þá átt (21). Þegar ósæðarróttin er orðin 5,5–6,0 cm þarf að íhuga hvort gera eigi skurðaðgerð á ósæðinni. Sá hængur er á viðmiðunarmörkum ósæðarvíkkunar að sumir fá ósæðarrof löngu áður en ósæðin er talin komin á hættusvæði og deyja því skyndilega. Setja þarf því aðgerðarmörkin neðar í sumum tilfellum. Hins vegar hefur árangur ósæðaraðgerða gefið góða raun (22).

Tíðni fuglsbrjóstis var 41% héraendis en 11% í öðrum rannsóknnum (2). Skýringin gæti verið sú að þetta teikn fannst í þremur íslenskum fjölskyldum af fjórum og breytileiki sjúkdómsmyndar er minni innan fjölskyldu en milli fjölskyldna. Hjá hvíta kynstofninum er faðmur sjúklinga með Marfans heilkenni lengri en hæð í 70% tilfella (23), þannig að sértæki þessara mælinga er ekki mikil. Hryggskekkja (kyp-

hoscoliosis) er erfiðasta stoðkerfisvandamálið og fer oft stigversnandi. Fylgjast þarf með þróun hryggjarins með röntgenmyndum, sérstaklega á hraðvaxtarskeiði sjúklingsins. Helsta ráðið er að spengja hrygginn og þá helst í lok vaxtarskeiðs. Sömu sögu er að segja af bringubeinsgöllum. Helst er hægt að leiðrétta þá í lok vaxtarúttektar. Estrógeni hefur verið beitt með góðum árangri til að stöðva vöxt kvenna. Þetta bitnar hins vegar á beinþéttni þeirra og eykur hættu á lærbroti þegar fram í sækir (24).

Tíðni stakstæðra tilfella Marfans heilkenna var 29% í okkar rannsókn, 27% hjá Skotum (15) og á bilinu 15–30% í öðrum rannsóknnum (11,13). Erfðaráðgjafar er þörf fyrir fjölskyldur með Marfans heilkenni. Misleitni (heterogeneity) innan fíbrillín gensins veldur því að ekki er hægt að búa til eitt einfalt greiningarpróf fyrir Marfans heilkenni. Sé stökkbreytingin á hinn bóginn þekkt innan fjölskyldu er auðvelt að greina sjúkdóminn hjá fósttri með sérstakri rannsókn á erfðaeftum (linkage analysis).

Lokaorð

Ályktað er að Marfans heilkenni fyrirfinnst á Íslandi. Algengi sjúkdómsins virðist vera svipað og í nágrannalöndum okkar og sjúkdómsmyndin er áþekkt því sem lýst hefur verið í erlendum rannsóknnum.

HEIMILDIR

1. Pyeritz RE. Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 987–9.
2. Joseph KN, Kane HA, Milner RS, Steg NL, Williamson MB, Bowen JR. Orthopedic aspects of the Marfan phenotype. *Clin Orthoped* 1992; (277): 251–61.
3. McKusick VA. The defect in Marfan syndrome news; comment. *Nature* 1991; 352(6333): 279–81.
4. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 152–9.
5. Francke U, Furthmayr H. Marfan syndrome and other disorders of fibrillin. *N Engl J Med* 1994; 330: 1384–5.
6. Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei MG, Sarfarazi M, et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 1991; 353: 330–4.
7. Maslan CL, Corson GM, Maddox BK, Glanville RW, Sakai LY. Partial sequencing of a candidate gene for the Marfan syndrome. *Nature* 1991; 353: 334–7.
8. Milewicz DM. Identification of defects in the fibrillin gene and protein in individuals with the Marfan syndrome and related disorders. *Tex Heart Inst J* 1994; 21 (1): 22–9.
9. Tsiouras P, Mastro RD, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, et al. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. *N Engl J Med* 1992; 326: 905–9.

10. Woerner EM, Royalty K. Marfan syndrome: what you need to know. *Postgrad Med* 1990; 87(5): 229-36.
11. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 684-733.
12. Cross HE, Jensen AD. Ocular manifestations of the Marfan syndrome and homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 1973; 75: 405-20.
13. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan's syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979; 300: 772-7.
14. Þórsson ÁV. Íslensk börn, unglíngar og fullorðnir, hæð og þyngd. Óbirtar athuganir.
15. Gray JR, Bridges AB, Faed MJ, Pringle T, Baines P, Dean J, et al. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J Med Gen* 1994; 31(1): 51-4.
16. Sun QB, Zhang KZ, Cheng TO, Li SL, Lu BX, Zhang ZB, et al. Marfan syndrome in China: a collective review of 564 cases among 98 families. *Am Heart J* 1990; 120(4): 934-48.
17. Hirata K, Triposkidadis F, Sparks E, Bowen J, Boudoulas H, Wooley CF. The Marfan syndrome: Cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am Heart J* 1992; 123(3): 743-51.
18. Pyeritz RE, Wappel MA. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med* 1983; 74: 797-807.
19. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilatation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(5): 1470-6
20. Come PC, Fortuin NJ, White RI, McKusick VA. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1983; 74: 465-74.
21. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 1335-41.
22. Gott VL, Pyeritz RE, Cameron DE, Greene PS, McKusick VA. Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 100 patients. *Am Thor Surg* 1991; 52(1): 38-44.
23. Schott GD. The extent of man from Vitruvius to Marfan. *Lancet* 1992; 340: 1518-20
24. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med* 1993; 95: 568-72.