

Prevalenza delle manifestazioni cardiovascolari nella sindrome di Marfan

Maria Cristina Porciani, Monica Attanasio, Valentina Lepri, Ilaria Lapini, Gabriele Demarchi, Luigi Padeletti, Guglielmina Pepe, Rosanna Abbate, Gian Franco Gensini

Centro di Riferimento Regionale per la Sindrome di Marfan e Malattie Correlate, Clinica Medica e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze

Key words:

Aorta;
Marfan syndrome;
Mitral valve prolapse.

Background. Marfan syndrome is an inherited connective tissue disorder with an autosomic dominant transmission. The prevalence is 1:5000-10 000 and the clinical major criteria involve the skeletal and ocular apparatus and the cardiovascular and central nervous system. The main cause of morbidity is represented by the thoracic aortic dissection/aneurysm that is responsible for 80% of the deaths.

Methods. We performed a clinical study on 227 patients enrolled at our Clinical and Research Marfan and Related Disorders Center. The aim of this study was to describe the prevalence of cardiovascular manifestation in this cohort of patients.

Results. Aortic dilation was present in 172 patients (75.8%), mitral valve prolapse in 179 (78.9%). Aortic insufficiency was present in 83 patients (36.6%), mitral insufficiency in 165 (72.7%). When analyzed separately, in < 10-year and > 40-year patients aortic dilation was more prevalent than mitral valve prolapse. Three patients presented with interatrial septal defect, 4 aortic bicuspid valve; 23 had a history of ventricular and supraventricular arrhythmias, and in 2 patients an implantable cardioverter device had been implanted. Fifty-seven patients were treated with beta-blockers and 28 had been operated for aortic aneurysmal dilation.

Conclusions. In Marfan syndrome mitral valve prolapse and aortic dilation are the main cardiovascular manifestations, interatrial septal defect and aortic bicuspid valve had the same prevalence than in subjects without Marfan syndrome. These data refer to our first patient evaluation; further studies are needed to evaluate the progression and the natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (8): 647-652)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto l'11 maggio 2004; nuova stesura il 23 agosto 2004; accettato il 25 agosto 2004.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Maria Cristina Porciani

Clinica Medica e Cardiologia
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze

Introduzione

La sindrome di Marfan è una malattia del tessuto connettivo, a trasmissione autosomica dominante, con manifestazioni cliniche che coinvolgono principalmente l'apparato cardiovascolare, muscoloscheletrico, oculare ed il sistema nervoso centrale¹.

La sua prevalenza è stimata attualmente attorno a 1:5000-10 000. Alla base del difetto molecolare di tale sindrome sono state identificate mutazioni sul gene che codifica per la fibrillina-1, una glicoproteina che ha funzione di scheletro su cui si assemblano le fibre elastiche; essa è essenziale quindi all'integrità strutturale di molti tipi di tessuto connettivo incluse la parete aortica e le strutture valvolari cardiache dove è maggiormente rappresentata^{2,3}.

Particolare attenzione è rivolta alle manifestazioni cardiovascolari di questa sindrome in quanto esse più delle altre condi-

zionano un'elevata morbilità e mortalità. Negli ultimi anni la sopravvivenza di questi pazienti è tuttavia molto migliorata tanto che da un'aspettativa mediana di vita di 45 anni descritta da Murdoch et al.⁴ nel 1972 siamo passati a quella di 72 anni descritta nel 1995⁵.

Tale miglioramento si deve alla più profonda conoscenza della sindrome, al progredire delle metodologie diagnostiche, alla messa a punto di terapie farmacologiche e soprattutto di sempre più sofisticate tecniche cardiocirurgiche⁵.

Le principali manifestazioni cardiovascolari descritte sono la dilatazione dell'aorta che può essere di varia entità fino all'aneurisma e alla dissecazione, il prolasso della valvola mitrale, l'insufficienza valvolare aortica e mitralica.

Questo studio si propone di analizzare la prevalenza delle manifestazioni cardiovascolari in un vasto gruppo di pazienti con sindrome di Marfan.

Materiali e metodi

Da un database riguardante 1982 pazienti afferiti presso il nostro Centro Regionale di Riferimento per la Sindrome di Marfan e Malattie Correlate (Università degli Studi di Firenze e Azienda Ospedaliera Careggi) sono stati selezionati 227 pazienti che rigidamente soddisfacevano i criteri diagnostici internazionali per tale sindrome⁶. Tali criteri prevedono la presenza di una manifestazione maggiore a carico di almeno due apparati e il coinvolgimento minore di un terzo. Dilatazione o dissecazione aortica, ectopia della lente, ectasia durale rappresentano criteri maggiori rispettivamente per l'apparato cardiovascolare, oculare e nervoso. Per un coinvolgimento maggiore dell'apparato scheletrico è invece necessaria la compresenza di quattro tra le seguenti manifestazioni: petto carenato, petto escavato con indicazione chirurgica, scoliosi grave, gomito valgo, segno del pollice e del polso positivo, piede piatto, alterato rapporto tra il segmento corporeo superiore e inferiore o apertura delle braccia maggiore dell'altezza.

Per quanto riguarda le manifestazioni cardiovascolari in tutti i pazienti è stato eseguito un esame ecodoppler transtoracico integrato se necessario da altre metodiche di imaging quali ecocardiografia transesofagea, risonanza magnetica nucleare o tomografia computerizzata. Inoltre ad ognuno di essi è stata effettuata una visita cardiologica, un controllo elettrocardiografico nonché una dettagliata raccolta anamnestica con particolare riguardo alle patologie cardiovascolari.

L'esame è stato eseguito utilizzando un ecocardiografo (Hewlett Packard Sonos 2000, Andover, MA, USA) provvisto di una sonda di 2.5 MHz. Le registrazioni ecocardiografiche sono state ottenute in proiezione parasternale ed apicale con il paziente in decubito laterale sinistro.

Particolare attenzione è stata posta per la diagnosi di prolasso della valvola mitrale, dilatazione dell'aorta, insufficienza valvolare mitralica e aortica, che sono le principali manifestazioni descritte in questa sindrome.

La diagnosi di prolasso della mitrale è stata posta secondo i criteri recentemente definiti⁷. Il prolasso è stato diagnosticato quando nella proiezione longitudinale parasternale si evidenziava uno spostamento superiore sistolico di 2 mm di uno o di entrambi i lembi rispetto al piano valvolare ed era di tipo classico quando tale spostamento si associava ad uno spessore > 5 mm di un lembo valvolare e non classico quando lo spessore del lembo valvolare era < 5 mm.

La diagnosi di rigurgito valvolare è stata eseguita mediante Doppler pulsato, continuo e con codifica di colore di un jet di rigurgito in atrio sinistro. Il rapporto tra l'area di quest'ultimo e l'area dell'atrio sinistro valutata in proiezione apicale 4 camere ci ha permesso di valutare in maniera semiquantitativa il grado del rigurgito mitralico stesso: lieve ($\leq 20\%$, grado 1), moderato ($20-40\%$, grado 2), severo ($> 40\%$, grado 3)^{8,9}.

La diagnosi di dilatazione aortica è stata posta facendo riferimento al normogramma proposto da Roman et al.¹⁰ che tiene in considerazione oltre alla superficie corporea anche l'età del paziente. Tale valutazione è stata eseguita nella proiezione parasternale asse lungo con tecnica M-mode, secondo le linee guida della Società Americana di Ecocardiografia¹¹.

La diagnosi di rigurgito aortico è stata posta quando mediante Doppler pulsato continuo e con codifica di colore veniva rilevata la presenza di un jet di rigurgito in ventricolo sinistro. Con un'analisi semiquantitativa, in base all'estensione del jet nella camera ventricolare, è stato stabilito il grado del rigurgito (lieve, moderato, severo). Per tale valutazione è stata usata la proiezione apicale 5 camere.

Tutte le misurazioni sono state eseguite su cinque cicli cardiaci, il risultato è stato ottenuto dalla media aritmetica delle cinque misurazioni. Tutti i dati si riferiscono ai rilievi della prima osservazione presso il nostro Centro.

Una sottoanalisi delle principali manifestazioni è stata eseguita suddividendo i pazienti per fasce di età allo scopo di evidenziarne un'eventuale diversa epoca di insorgenza.

Risultati

Caratteristiche cliniche dei pazienti. Le caratteristiche cliniche del gruppo di studio sono riportate nella tabella I. La popolazione di studio complessiva consisteva di 227 pazienti (120 maschi, 107 femmine, età media 27.6 ± 14.8 anni), 138 (60.8%) dei quali presentavano familiarità positiva per sindrome di Marfan essendo i restanti 89 (39.2%) casi sporadici. In accordo ai criteri diagnostici proposti da De Paepe et al.⁶, un criterio maggiore era presente in 75 pazienti (33%) per l'apparato scheletrico, in 98 pazienti (43.2%) per l'apparato oculare (ectopia della lente) e in 103 pazienti (91.2%) per il sistema nervoso (ectasia durale).

Principali manifestazioni cardiovascolari. Nella popolazione totale la dilatazione dell'aorta ascendente interessava 172 pazienti (76%). Il diametro della radice

Tabella I. Caratteristiche cliniche dei pazienti con sindrome di Marfan.

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| N. pazienti | 227 |
| Sesso (M/F) | 120/107 |
| Età (anni) | 27.6 ± 14.8 |
| Casi sporadici | 89 (39.2%) |
| Casi familiari | 138 (60.8%) |
| Apparato scheletrico maggiore | 75 (33%) |
| Ectopia lentis | 98 (43.2%) |
| Ectasia durale | 103 (91.2%)* |

* su 113 pazienti, quelli che hanno effettuato la risonanza magnetica nucleare del rachide lombo-sacrale.

aortica era 37.96 ± 8.65 mm (range 20.4-60 mm) pari a 2.84 ± 2.88 cm/m²; il prolasso della valvola mitrale era presente in 179 pazienti (79%) ed era classico in 59 pazienti (33%) (Fig. 1). Suddividendo i pazienti per fasce di età (Tab. II) la maggior prevalenza del prolasso della mitrale rispetto alla dilatazione dell'aorta rimane confermata nei pazienti tra 10 e 40 anni, mentre nei pazienti di età < 10 anni e > 40 anni la tendenza si inverte. L'insufficienza aortica era presente in 83 pazienti (37%) ed era lieve in 67 pazienti (80.7%), moderata in 15 pazienti (18.1%) e severa in 1 paziente (1.2%). L'insufficienza mitralica era presente in 165 pazienti (73%) ed era lieve in 122 pazienti (73.9%), moderata in 39 pazienti (23.6%) e severa in 4 pazienti (2.4%) (Fig. 2). L'insufficienza mitralica e l'insufficienza aortica erano presenti in una percentuale pari a 10.3 e 9.6% rispettivamente in assenza di prolasso della mitrale o dilatazione dell'aorta. In questo caso il rigurgito era sempre lieve.

Altre manifestazioni cardiovascolari e trattamenti associati. La dilatazione del ventricolo sinistro era presente in 32 pazienti (14.1%) il cui diametro telediastolico medio era 56 ± 3 mm in 6 (2.6%) dei quali vi era

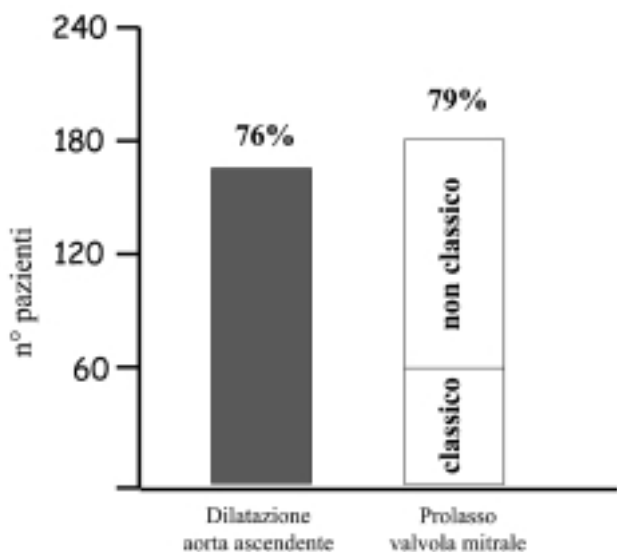


Figura 1. Prevalenza delle principali manifestazioni cardiovascolari nei pazienti con sindrome di Marfan.

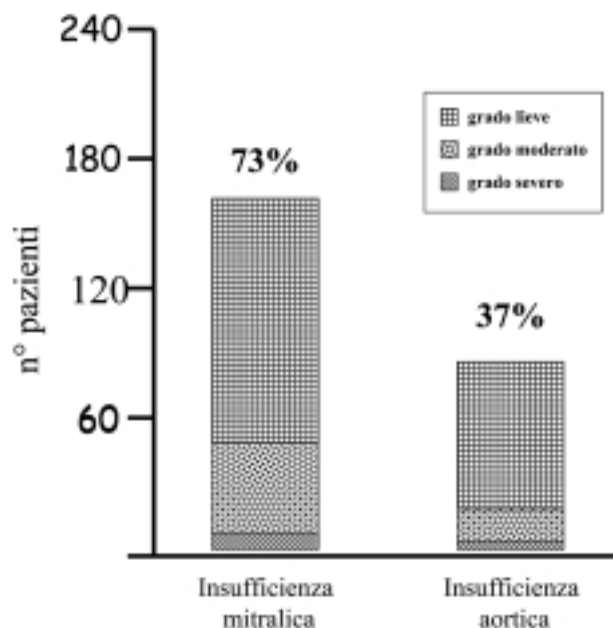


Figura 2. Manifestazioni cliniche cardiovascolari nei pazienti con sindrome di Marfan suddivisi per fasce di età.

un'associata disfunzione sistolica (frazione di eiezione 46 ± 6 mm). Di questi, 4 pazienti avevano insufficienza mitralica severa, 1 paziente insufficienza aortica severa e in 1 paziente la disfunzione del ventricolo sinistro era apparentemente primitiva. I rimanenti pazienti avevano normali dimensioni delle cavità cardiache e normali indici di funzione del ventricolo sinistro (frazione di eiezione 64 ± 8 %).

Ventitre pazienti (10.1%) avevano reperti all'ECG dinamico secondo Holter di aritmie ventricolari o sopraventricolari ed in 2 pazienti (0.9%) era già stato impiantato defibrillatore.

Tre pazienti (1.3%) presentavano reperti ecocardiografici di difetto del setto interatriale e 4 (1.7%) di bicuspidia aortica.

Trentanove pazienti (17.2%) avevano subito intervento chirurgico di correzione dell'aorta ascendente, 28 (12.3%) dei quali in regime di urgenza per dissecazione della stessa; 9 pazienti (4%) erano stati sottoposti a sostituzione della valvola mitrale; 2 pazienti (0.9%) erano stati sottoposti ad intervento chirurgico per dissecazione di un aneurisma dell'aorta addominale.

Tabella II. Manifestazioni cliniche cardiovascolari nei pazienti con sindrome di Marfan suddivisi per fasce di età.

| | Anni | | | | | |
|--------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 0-9 (n=37) | 10-19 (n=36) | 20-29 (n=45) | 30-39 (n=62) | 40-49 (n=36) | > 50 (n=11) |
| Prolasso della valvola mitrale | 29 (78%) | 32 (89%) | 41 (91%) | 46 (74%) | 24 (67%) | 3 (27%) |
| Dilatazione aortica | 34 (92%) | 22 (61%) | 28 (62%) | 46 (74%) | 31 (86%) | 6 (54%) |
| Insufficienza mitralica | 10 (27%) | 5 (14%) | 10 (22%) | 11 (18%) | 8 (22%) | 1 (9%) |
| Insufficienza aortica | 4 (11%) | 1 (3%) | 1 (2%) | 7 (11%) | 5 (14%) | 1 (9%) |

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, 57 pazienti (25.1%) erano già in trattamento con betabloccanti, 17 (7.5%) in trattamento con dicumarolici, 4 con ACE-inibitori, 6 con diuretici.

Discussione

I nostri dati, in accordo con la letteratura, confermano che il prolasso della valvola mitrale e la dilatazione dell'aorta sono le manifestazioni cardiovascolari di più frequente riscontro nella sindrome di Marfan. Riguardo alla reciproca maggior prevalenza dell'una rispetto all'altra differenti dati sono stati riportati in vari studi^{12,13}. I motivi di queste discordanze potrebbero essere multipli, tra questi la diversa età della popolazione studiata come dimostrano i nostri risultati, dove nelle varie fasce di età, le due manifestazioni si esprimono con diverse prevalenze. Un altro motivo potrebbe essere dovuto ai criteri diagnostici adottati. Per la diagnosi di dilatazione aortica noi abbiamo adottato il normogramma proposto da Roman et al.¹⁰ che tiene in considerazione oltre alla superficie corporea anche l'età del paziente. Per quanto riguarda la diagnosi di prolasso della mitrale ci siamo attenuti ai criteri ecocardiografici recentemente definiti⁷. Alla base delle manifestazioni cliniche della sindrome di Marfan vi è un'alterazione della fibrillina-1 che ha importanza fondamentale per l'integrità strutturale della parete aortica³. Studi istologici sulla parete di tale vaso nei pazienti Marfan hanno evidenziato una completa disorganizzazione dei componenti strutturali della tunica media, una riduzione dell'elastina con perdita della normale organizzazione e del normale allineamento degli strati circonferenziali di miofibrille da cui consegue una minore resistenza della parete che progressivamente tende a cedere sotto l'effetto dei continui stress meccanici¹⁴. La precocità della dilatazione aortica, già riportata in altri studi dove è stata documentata alla nascita o addirittura in epoca fetale, ne è conseguenza e sottolinea come l'importante alterazione strutturale della parete possa ridurre la resistenza a tal punto che minimi stress meccanici quali quelli relativi alla circolazione fetale siano in grado di esercitare uno stiramento della stessa¹⁵. L'alta prevalenza delle insufficienze valvolari aortica e mitralica, per quanto in gran parte di grado lieve, dimostra come un coinvolgimento endocardico possa alterare le proprietà meccaniche e funzionali di tali apparati valvolari: lievi rigurgiti mitralici sono evidenziabili spesso al di là dell'evidente manifestazione clinica di prolasso della mitrale, così come talvolta la presenza di rigurgito valvolare aortico non è associato a dilatazione aortica marcata; quindi quest'ultimo potrebbe essere non tanto la conseguenza dello stiramento esercitato dal bulbo dilatato sulle cuspidi valvolari quanto di un primitivo interessamento di queste ultime a carico delle quali è possibile talvolta scorgere alterazioni morfologiche del tutto simili alla degenerazione mixomatosa tipica del prolasso della mitrale¹⁶.

La presenza di insufficienza aortica e mitralica condizionano in alcuni pazienti l'insorgenza di sovraccarico del ventricolo sinistro. Nonostante che in un recente lavoro tale alterazione sia riportata come sempre secondaria al vizio valvolare¹⁷ non si può escludere tuttavia, ancora una volta, un primitivo sottostante coinvolgimento dell'interstizio miocardico già dimostrato in precedenti studi^{18,19}: in un nostro paziente infatti l'alterazione funzionale del ventricolo sinistro non era associata a disfunzione valvolare.

L'associazione di altre cardiopatie congenite, quali la bicuspidia aortica e il difetto del setto interatriale, sembra del tutto casuale essendo la prevalenza da noi osservata uguale a quella descritta nella popolazione non affetta da sindrome di Marfan. È importante tuttavia sottolineare che laddove la bicuspidia aortica era associata alla sindrome di Marfan la dilatazione aortica assumeva carattere di particolare gravità; è infatti ormai noto come in questa valvulopatia vi sia associata un'alterata struttura della parete vasale simile a quella descritta nella sindrome di Marfan²⁰, che sommandosi a quest'ultima ne potenzia il danno.

Un altro dato importante che emerge dalla nostra analisi è che una percentuale pari al 10% dei nostri pazienti aveva aritmie ventricolari o sopraventricolari rilevate mediante ECG dinamico secondo Holter e che 2 pazienti erano già portatori di defibrillatore impiantabile. L'importanza di tale rilievo non è da sottovalutare essendo proprio recentemente stato dimostrato come, nei pazienti con sindrome di Marfan, il reperto di aritmie ventricolari all'ECG dinamico abbia un valore predittivo di morte improvvisa²¹.

Emerge infine dal nostro studio come ancora non vi sia un'adeguata conoscenza della sindrome di Marfan e consapevolezza delle possibili misure di prevenzione per la sua più temibile complicazione rappresentata dalla dissecazione aortica: solo il 25% dei pazienti affetti presso il nostro Centro era in trattamento con betabloccanti; una percentuale molto bassa considerata la comprovata efficacia di detta terapia nel ridurre la progressione della dilatazione aortica e le associate complicanze²² a cui, tra l'altro, si potrebbe aggiungere un vantaggioso effetto antiaritmico. Un problema particolarmente delicato è quello della terapia betabloccante in gravidanza in quanto se da una parte la gravidanza rappresenta una condizione di rischio per la progressione della dilatazione aortica e la dissecazione, la terapia betabloccante può avere importanti effetti collaterali sia materni che fetali: infatti essa può aumentare il tono e la contrattilità dell'utero e diminuire il flusso dei vasi del cordone ombelicale e, sebbene non siano descritti effetti teratogeni, dovrebbe essere usata con cautela e preferibilmente al termine del periodo di organogenesi²³.

In una percentuale pari all'11% il grado di dilatazione della radice aortica al momento della nostra osservazione era tale da porre o da aver già posto indicazione all'intervento cardiocirurgico di sostituzione

dell'aorta: a questo proposito infatti per i pazienti con sindrome di Marfan c'è generale accordo su una più precoce indicazione all'intervento chirurgico, specialmente in presenza di familiarità positiva per morte improvvisa, dissecazione o di rilievo di rapida progressione del diametro aortico negli ultimi mesi^{24,25}. Attualmente in centri qualificati l'intervento eseguito in regime di elezione è associato a un basso rischio operatorio e come recentemente riportato a una lunga sopravvivenza²⁶.

Limitazioni. Le manifestazioni cardiovascolari riportate in questo studio si riferiscono alla prima osservazione presso il nostro Centro e rappresentano risultati preliminari di uno studio più ampio che si propone mediante follow-up a lunga scadenza di valutare la progressione e la storia naturale di tali manifestazioni.

In conclusione, i nostri dati dimostrano come nella sindrome di Marfan vi sia un complesso coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare che tuttavia non è sorprendente dal momento che la fibrillina-1 è una glicoproteina ubiquitaria della matrice extracellulare ed è presente non solo nella parete aortica ma anche nell'interstizio miocardico e nell'endocardio valvolare con possibili loro alterazioni funzionali anche al di là di evidenti alterazioni morfologiche.

Il nostro studio è finalizzato a raggiungere una maggior conoscenza di questo coinvolgimento affinché una più precoce diagnosi e tempestiva terapia possa permettere di prevenire quelle complicazioni che hanno un così sfavorevole impatto sulle curve di sopravvivenza e di morbilità di questi pazienti.

Riassunto

Razionale. La sindrome di Marfan è una malattia del tessuto connettivo, a trasmissione autosomica dominante con prevalenza 1:5000-10 000 e con manifestazioni cliniche che coinvolgono principalmente l'apparato cardiovascolare, muscoloscheletrico, oculare ed il sistema nervoso centrale. La principale causa di morbilità è rappresentata dalla dissecazione quale complicanza dell'aneurisma dell'aorta ascendente che è responsabile di circa l'80% delle morti.

Materiali e metodi. Abbiamo analizzato i dati clinici di 227 pazienti afferiti al nostro Centro di Riferimento Regionale per la Sindrome di Marfan e Malattie Correlate (Università degli Studi di Firenze e Azienda Ospedaliera Careggi) al fine di valutare la prevalenza delle manifestazioni cardiovascolari in questo gruppo di pazienti.

Risultati. La dilatazione dell'aorta ascendente era presente in 172 pazienti (75.8%), il prollasso della valvola mitrale in 179 (78.9%). L'insufficienza aortica era presente in 83 pazienti (36.6%), l'insufficienza mitralica in 165 (72.7%). Suddividendo i pazienti per fasce di

età, la dilatazione aortica risultava la manifestazione prevalente rispetto al prollasso della mitrale al di sotto dei 10 anni e al di sopra dei 40 anni. Tre pazienti presentavano difetto del setto interatriale, 4 valvola aortica bicuspidale, 23 avevano storia di aritmie ventricolari e sopraventricolari e in 2 era già stato impiantato un defibrillatore. Cinquantasette pazienti erano in trattamento con betabloccanti e 28 erano stati operati per dilatazione aneurismatica dell'aorta.

Conclusioni. Il prollasso della valvola mitrale e la dilatazione aortica risultano le principali manifestazioni in questo gruppo di pazienti con sindrome di Marfan, mentre il difetto del setto interatriale e la valvola aortica bicuspidale hanno una prevalenza uguale a quella dei soggetti non affetti da tale sindrome. Queste osservazioni si riferiscono alla prima valutazione dei pazienti presso il nostro Centro e rappresentano risultati preliminari di uno studio più ampio atto a valutare la progressione e la storia naturale delle manifestazioni cardiovascolari nella sindrome di Marfan.

Parole chiave: Aorta; Prollasso della valvola mitrale; Sindrome di Marfan.

Bibliografia

1. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 2000; 51: 481-510.
2. 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.
3. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499-509.
4. Murdoch JI, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 804-8.
5. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75: 157-60.
6. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-26.
7. Playford D, Weyman AE. Mitral valve prolapse: time for a fresh look. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 73-81.
8. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC, et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987; 75: 175-83.
9. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, et al. Semi-quantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 82-8.
10. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64: 507-12.
11. Feigenbaum H. Current status of M-mode echocardiography. (abstr) *ACC Current Journal Review* 1994; 3: 58.
12. Van Karnebeek CD, Naeff MS, Mulder BJ, Hennekam RC, Offringa M. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 84: 129-37.
13. Yetman AT, Huang P, Bornemeier RA, McCrindle BW. Comparison of outcome of the Marfan syndrome in patients

- diagnosed at age ≤ 6 years versus those diagnosed at > 6 years of age. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1228-35.
14. Recchia D, Sharkey AM, Bosner MS, Kouchoukos NT, Wckline SA. Sensitive detection of abnormal aortic architecture in Marfan syndrome with high-frequency ultrasonic tissue characterization. *Circulation* 1995; 91: 1036-43.
 15. Lopes LM, Cha SC, de Moraes EA, Zugaib M. Echocardiographic diagnosis of fetal Marfan syndrome at 34 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1995; 15: 183-5.
 16. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972; 46: 227-39.
 17. Chatrath R, Beauchesne M, Connolly M, Michels VV, Driscoll DJ. Left ventricular function in the Marfan syndrome without significant valvular regurgitation. *Am J Cardiol* 2003; 91: 914-6.
 18. Savolanein A, Nisula L, Keto P, Viitasalo M, Kaitilia I, Kupari M. Left ventricular function in children with the Marfan syndrome. *Eur Heart J* 1994; 15: 625-30.
 19. Porciani MC, Giurlani L, Chelucci A, et al. Diastolic subclinical primary alterations in Marfan syndrome and Marfan-related disorders. *Clin Cardiol* 2002; 25: 416-20.
 20. Nataatmadja M, West M, West J, et al. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): II329-II334.
 21. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 329-32.
 22. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 1335-41.
 23. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 309-14.
 24. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus non surgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: S1877-S1880.
 25. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, et al. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 665-9.
 26. Gelsomino S, Fasullo G, Morocutti G, et al. Sixteen-year results of composite aortic root replacement for non-dissecting chronic aortic aneurysms. *Ital Heart J* 2003; 4: 454-9.