

# บทความฟื้นฟูวิชาการ

## กลุ่มอาการ Marfan

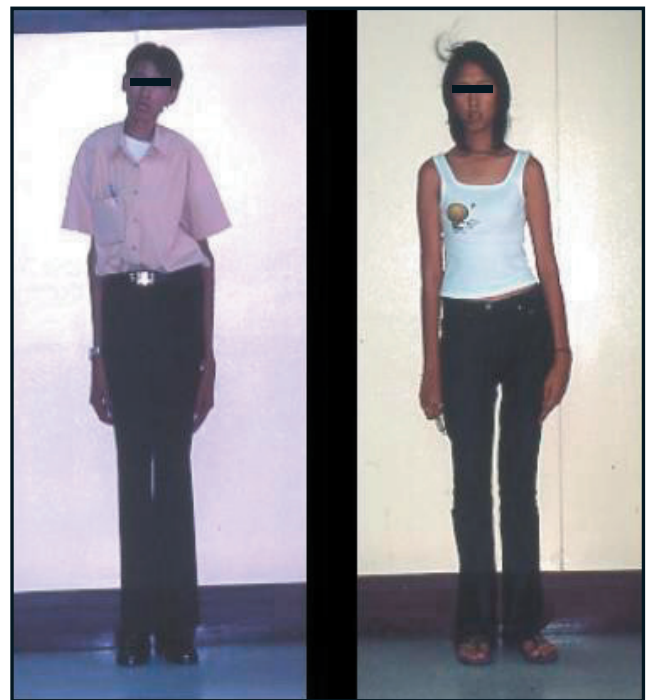
ละอองศรี อัจฉริยะสกุล, พ.บ.

### บทนำ

กลุ่มอาการ Marfan มีรายงานเป็นครั้งแรกโดยกุมารแพทย์ชาวฝรั่งเศสชื่อ Antoine Marfan<sup>1</sup> ผู้ป่วยเป็นเด็กหญิงอายุ 5.5 ปี ซึ่งมีแขนและขายาว เรียกว่า dolichostenomelia ลักษณะเลนส์ตาเคลื่อนในกลุ่มอาการนี้รายงานโดย Boerger ส่วน McKusick เป็นผู้ที่เสนอว่าความผิดปกติที่พบในกลุ่มอาการ Marfan น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับสารที่พบได้ทั้งในเส้นใย zonule ของตาและผนังชั้นกลางของหลอดเลือดแดงใหญ่ aorta แนวคิดนี้ได้รับการพิสูจน์ว่าถูกต้องเมื่อมีการค้นพบว่ากลุ่มอาการ Marfan เกิดจากความผิดปกติของโปรตีน fibrillin ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของ zonule และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทั้งหมด<sup>2</sup>

### ลักษณะทางคลินิกและเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยโรคนี้นั้นมักมีความผิดปกติใน 3 ระบบ ได้แก่ โครงกระดูก หัวใจ และตา ลักษณะทางคลินิกที่พบบ่อยและสำคัญประกอบด้วย ภาวะเลนส์ตาเคลื่อน หลอดเลือดแดงส่วน aortic root ขยายตัวและมีการโป่งพองของหลอดเลือดแดงส่วน ascending aorta และความผิดปกติของโครงกระดูก (รูปที่ 1) เช่นหลังโก่งและคด อัตราส่วนลำตัวก่อนบนต่อลำตัวก่อนล่างต่ำกว่าค่าเฉลี่ยตามอายุเกิน 2 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ



รูปที่ 1 ผู้ป่วยกลุ่มอาการ Marfan แสดงลักษณะแขนขายาว (dolichostenomelia)

กระดูกส่วนอกบุ๋มลึก (pectus excavatum)<sup>3-5</sup> ลักษณะอื่นๆ ที่อาจพบร่วม ได้แก่ สายตาสั้น ลิ้นหัวใจรั่ว (mitral valve prolapse) นิ้วมือนิ้วเท้ายาว (arachnodactyly) ข้อหลวม<sup>6</sup> ตัวสูง ฝ่าเท้าแบน (pes planus) ผิวหนังลาย (striae atrophicae) ภาวะ pneumothorax ภาวะ obstructive

sleep apnea<sup>7</sup> และ dural ectasia<sup>8</sup>

ในปี พ.ศ. 2539 ได้มีการปรับปรุงเกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ Marfan เพื่อให้มีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคสูงขึ้น ดังสรุปในตารางที่ 19 ผู้ป่วยที่อาการแสดงชัดเจนหรือมีประวัติกลุ่มอาการ Marfan ในครอบครัว การวินิจฉัยสามารถกระทำได้ง่ายโดยง่าย แต่ในผู้ที่ไม่มี ความผิดปกติที่ตา โครงกระดูก และหัวใจ อย่างเด่นชัด การวินิจฉัยจะยากขึ้น ดังนั้นหากสงสัยกลุ่มอาการนี้ควรตรวจตา หัวใจ และโครงกระดูกอย่างละเอียด<sup>4</sup> ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยอาจมีภาวะลิ้นหัวใจรั่ว และ/หรือ หลอดเลือดแดงส่วน aortic root ขยายตัว ซึ่งต้องอาศัยการตรวจ echocardiogram จึงจะพบความผิดปกติ เนื่องจากการตรวจหัวใจโดยการฟังเท่านั้นไม่เพียงพอ<sup>4,10</sup>

การวินิจฉัยบุคคลใดบุคคลหนึ่งว่าเป็นกลุ่มอาการ Marfan ต้องประกอบด้วยหลักเกณฑ์ใหญ่อย่างน้อย 2 ข้อในระบบที่ต่างกัน ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งในระบบที่สาม และจะต้องตรวจวิเคราะห์กรดอะมิโนในเลือดแล้วว่าไม่ใช่โรค homocystinuria ส่วนการวินิจฉัยโรคในสมาชิกครอบครัวอาศัยหลักเกณฑ์ใหญ่ในประวัติครอบครัว และอีกหนึ่งหลักเกณฑ์ใหญ่ในระบบใดระบบหนึ่ง ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งในระบบที่สอง และจะต้องตรวจวิเคราะห์กรดอะมิโนในเลือดแล้วว่าไม่ใช่โรค homocystinuria เช่นกัน

โรคที่ต้องวินิจฉัยแยกจากกลุ่มอาการ Marfan ได้แก่ โรคอื่น ๆ ที่มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน กลุ่มอาการ Ehlers-Danlos กลุ่มอาการ mosaic trisomy 8<sup>11,12</sup> และ multiple endocrine neoplasia type 2B สำหรับสองโรคหลังผู้ป่วยมีรูปร่างคล้ายผู้ป่วย Marfan แต่จะไม่พบความผิดปกติที่ตาหรือหัวใจ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มอาการ Ehlers-Danlos มีรูปร่างคล้าย Marfan และมีเลนส์ตาเคลื่อนเป็นอาการร่วมเช่นกัน ทำให้อาจ

วินิจฉัยแยกจากกันได้ยาก จำเป็นต้องตรวจวิเคราะห์กรดอะมิโนในเลือดเพื่อช่วยในการวินิจฉัย

แม้ว่าในอดีตผู้ป่วยกลุ่มอาการ Marfan จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจสูงมาก<sup>13</sup> แต่ความก้าวหน้าทางการแพทย์ทั้งด้านการรักษาทางยาและการผ่าตัด ทำให้ปัจจุบันอัตราการเสียชีวิตลดลงอย่างชัดเจน<sup>13-14-19</sup>

### พันธุกรรม

กลุ่มอาการ Marfan มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนส์เด่น โดยยีนส์ก่อโรคคือ fibrillin-1 (FBN1) บนโครโมโซม 15q21.1<sup>20-24</sup> จนถึงปัจจุบันมีรายงานความผิดปกติของยีนส์นี้มากกว่า 500 แบบแล้ว<sup>25</sup> ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยพบความผิดปกติของยีนส์เป็น new mutation โปรตีน fibrillin เป็นสาร glycoprotein ที่เป็นส่วนประกอบสำคัญของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันซึ่งพบได้ใน extracellular matrices ทั่วร่างกาย สำหรับเนื้อเยื่อลูกตาจะตรวจพบ fibrillin ได้ที่กระจกตาขาว เยื่อบุตา มุมตา เนื้อเยื่อเกี่ยวพันของม่านตา zonule แคลซูลของเลนส์ตา choroid และเส้นประสาทตาส่วน lamina cribrosa<sup>26</sup> จากลักษณะการกระจายของ fibrillin ดังกล่าว อาจช่วยอธิบายถึงความผิดปกติทางตาที่พบในผู้ป่วย Marfan ได้

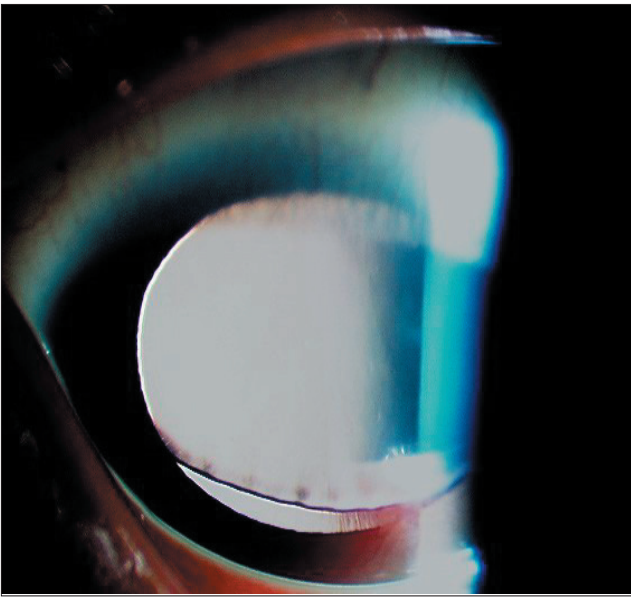
### ความผิดปกติทางตาในกลุ่มอาการ Marfan

ภาวะเลนส์ตาเคลื่อนเป็นลักษณะสำคัญของกลุ่มอาการ Marfan และเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยโรค ภาวะนี้พบประมาณร้อยละ 65 ถึง 70 ของผู้ป่วย ความรุนแรงอาจแตกต่างกันได้มากในผู้ป่วยแต่ละราย ในรายที่เลนส์ตาเคลื่อนน้อย การที่จะตรวจเห็นขอบเลนส์ตาได้ต้องขยายรูม่านตาเสียก่อน (รูปที่ 2) ส่วนในรายที่เลนส์ตาเคลื่อนมาก จะเห็นขอบเลนส์ตาอยู่

## กลุ่มอาการ Marfan

ตารางที่ 1 หลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ Marfan<sup>9</sup>

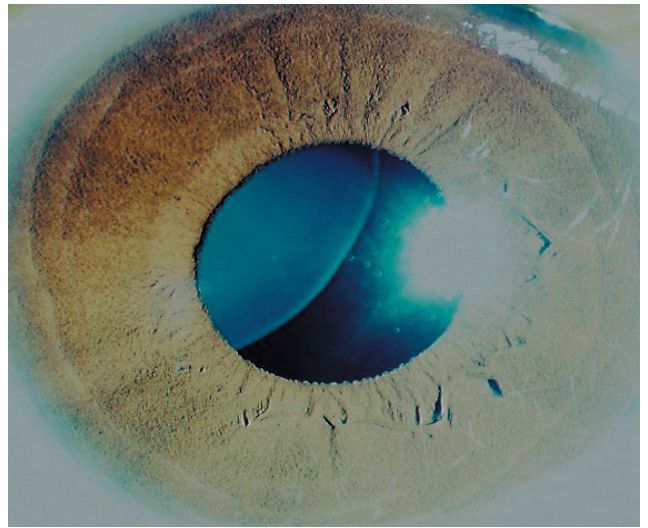
System	Criteria
<b>Family/genetic history</b>	<b>Major</b> One parent who meets diagnostic criteria independently FBN1 mutation known to cause Marfan syndrome inherited by descent FBN1 haplotype inherited by descent and known to be associated with Marfan syndrome
<b>Skeletal</b> For the skeletal system to be involved, at least two of the components of the major criterion or one of the components of the major criterion plus two of the minor criteria must be present	<b>Major - At least four of the following:</b> Pectus excavatum requiring surgery or pectus carinatum Reduced upper-to-lower segment ratio or arm span-to-height ratio > 1.05 Positive wrist and thumb signs Scoliosis > 2° Reduced extension of the elbows to < 170° Medial displacement of the malleolus and pes planus Protrusio acetabulae of any degree as detected by radiographic studies
<b>Ocular</b> For the ocular system to be affected, at least two of the minor criteria must be present	<b>Minor</b> Pectus excavatum of moderate severity Joint hypermobility Highly arched palate with dental crowding Typical facies (dolichocephaly, malar hypoplasia, enophthalmos, retrognathia, downslanting palpebral fissures)
<b>Cardiovascular</b> For the cardiovascular system to be involved, only one of the minor criteria must be present	<b>Major</b> Ectopia lentis
	<b>Minor</b> Flat cornea (as measured by keratometry) Increased axial length of the globe (as measured by A-scan ultrasonography) Miosis and hypoplastic ciliary muscle
<b>Pulmonary</b> For the pulmonary system to be involved, one of the minor criteria must be present	<b>Major</b> Aortic root dilatation with or without aortic regurgitation and involving at least the sinuses of Valsalva Aortic dissection
	<b>Minor</b> Mitral valve prolapse with or without mitral valve regurgitation Dilatation of the proximal main pulmonary artery (in the absence of peripheral pulmonary stenosis or other cause) before the age of 40 Calcification of the mitral annulus before age 40 Dilatation of the abdominal or descending thoracic aorta before age 50
<b>Dura</b>	<b>Major</b> None
	<b>Minor</b> Spontaneous pneumothorax Apical blebs on chest radiography
<b>Skin and integument</b> For the skin and integument system to be involved, one of the minor criteria must be present	<b>Major</b> Lumbosacral dural ectasia by CT or MRI
	<b>Minor</b> None
	<b>Major</b> None
	<b>Minor</b> Striae atrophicae in the absence of marked weight changes, pregnancy, or repetitive stress



**รูปที่ 2** ลักษณะเลนส์ตาเคลื่อนไปทางด้านบนในกลุ่มอาการ Marfan ในภาพยังคงเห็น zonule ทางด้านล่างเหลืออยู่

ตรงกลางรูม่านตาโดยไม่ต้องขยายรูม่านตา (รูปที่ 3) สำหรับลักษณะเลนส์ตาที่เคลื่อนหลุดไปอยู่ในช่องวงตาหรือในช่องหน้าม่านตาพบได้น้อยในกลุ่มอาการ Marfan แม้ว่าทิศทางการเคลื่อนที่ของเลนส์ตาในโรคนี้มักเป็นการเคลื่อนขึ้นบนและไปทางด้านนอก แต่ก็อาจพบเลนส์ตาเคลื่อนไปด้านล่างหรือด้าน nasal ได้ เส้นใย zonule จะยืดยาวออกและมีจำนวนลดลง ภาวะเลนส์ตาเคลื่อนนี้จะรุนแรงขึ้นช้าๆ ในช่วงอายุ 20 ปีแรก<sup>27</sup> ในกรณีที่เลนส์ตาหลุดเข้าไปในช่องวงตา ผู้ป่วยอาจมีอาการแทรกซ้อน ได้แก่ ต้อหิน และการอักเสบของเยื่อหุ้มตา phacolytic uveitis ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดนำเลนส์ออก<sup>28</sup>

ความผิดปกติอื่น ๆ ของเลนส์ตา ได้แก่ microspherophakia ซึ่งมีรายงานเพียง 2 รายในผู้ป่วย Marfan 160 ราย<sup>27</sup> ในภาวะนี้เลนส์ตาจะมีเส้นผ่าศูนย์กลางเล็ก



**รูปที่ 3** ลักษณะเลนส์ตาเคลื่อนมาก สามารถเห็นขอบเลนส์ตาโดยไม่ต้องขยายรูม่านตา

กว่าปกติและรูปร่างกลม ทำให้เกิดภาวะสายตาสั้นมาก สันนิษฐานว่าภาวะ microspherophakia เกิดจากความผิดปกติของโปรตีน fibrillin ในแคปซูลของเลนส์ตาและ zonule<sup>29</sup>

ผู้ป่วยกลุ่มอาการ Marfan จะเกิดต่อกระจกเร็วกว่าคนทั่วไป 10 ถึง 20 ปี ลักษณะต่อกระจกที่พบบ่อยคือ nuclear sclerosis ขอบขรุขระถึงวิธีการผ่าตัดเลนส์ตาก็ยังใสแต่มีการเคลื่อนออกไปจากแกนสายตาก็ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัด วิธีการอาจเป็น intracapsular, endocapsular หรือ extracapsular technique<sup>30</sup> สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงคือข้อแทรกซ้อนภายหลังการผ่าตัด เช่น จอประสาทตาลอกหลุด ซึ่งอาจเกิดหลังผ่าตัดเป็นปี<sup>31</sup> ผู้ที่มีความเสี่ยงในการเกิดจอประสาทตาลอกหลุดหลังผ่าตัดนำเลนส์ตาออกคือผู้ที่มีลูกตายาวมาก<sup>27</sup>

ผู้ป่วย Marfan ส่วนใหญ่มีความโค้งกระจกตาแบนกว่าคนทั่วไป โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $41.38 \pm 2.04$  ไดออปเตอร์ เมื่อเทียบกับค่าเฉลี่ยในเพศชายปกติ

## กลุ่มอาการ Marfan

เท่ากับ  $43.44 \pm 0.19$  ไดอพอเตอร์ และในเพศหญิงปกติเท่ากับ  $44.00 \pm 0.19$  ไดอพอเตอร์ สำหรับความหนาของกระจกตาไม่มีการเปลี่ยนแปลง<sup>27</sup> ผู้ป่วยบางรายอาจตรวจพบช่องหน้าม่านตาสีดำมากกว่า iris process ยื่นมายัง Schwalbe's line ม่านต้ามักจะบาง คล้ายกำมะหยี่และไม่ค่อยมีร่องหรือรอยหยัก รูม่านตาอาจขยายออกได้ยากโดยเฉพาะในผู้ที่อาการของโรครุนแรง

ความผิดปกติอื่นๆ ที่มีรายงาน ได้แก่ ตาเหล่ ร้อยละ 19<sup>32</sup> โดยอาจเป็นชนิดตาเหล่ออก ตาเหล่เข้าใน ตาเหล่ในแนวตั้ง หรือการทำงานของกล้ามเนื้อ inferior oblique มากกว่าปกติ ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะสายตาสั้นที่เกียจ ซึ่งมักตอบสนองดีต่อการรักษา โดยการให้แว่นสายตาและการปิดตาข้างดี

วุ้นตาและจอประสาทตามักปกติในผู้ป่วย Marfan สำหรับต้อหินชนิดมุมเปิดพบได้บ่อยกว่าคนทั่วไป<sup>28</sup> ส่วนต้อหินแบบ papillary block glaucoma มีรายงานน้อยมาก สันนิษฐานว่าสาเหตุของต้อหินในกลุ่มอาการ Marfan เกิดจากความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในมุมตา และจากการกดเบียดบริเวณขั้วประสาทตาและ lamina cribrosa

### การรักษา

แม้ว่าความก้าวหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบันจะช่วยให้ผู้ป่วย Marfan มีคุณภาพชีวิตดีขึ้น แต่สาเหตุของการเสียชีวิตที่พบได้บ่อยที่สุดยังคงเป็นโรคของลิ้นหัวใจ mitral และ dissecting aortic aneurysm ดังนั้นสิ่งสำคัญในการรักษาโรคนี้จึงเป็นการป้องกันข้อแทรกซ้อนที่หัวใจและหลอดเลือดแดงใหญ่ จากการศึกษาพบว่า การให้ยาในกลุ่ม beta blocker ช่วยลดอัตราการขยายตัวของ aortic root ได้อย่างชัดเจน<sup>33</sup> ในผู้ป่วยที่ aortic root ขยายมากกว่า 5.5 เซนติเมตร หรือมีภาวะลิ้นหัวใจ

aortic รั่วระดับปานกลาง อาจต้องรักษาโดยการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจและหลอดเลือดแดงใหญ่<sup>34,35</sup>

ผู้ป่วยที่มีเลนส์ตาเคลื่อนมากอาจให้การรักษาด้วยแว่นสายตา โดยวัดสายตาผ่านทั้งส่วนที่มีและไม่มีเลนส์ตาแล้วเลือกให้แว่นสายตาตามความเหมาะสม การผ่าตัดนำเลนส์ตาออกควรกระทำเมื่อจำเป็นเท่านั้น เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดจอประสาทตาลอกหลุด โดยเฉพาะในรายที่ลูกตาวาว

การวินิจฉัยโรคก่อนคลอดอาจกระทำได้โดยการตรวจคลื่นเสียงหากทารกในครรภ์มีอาการแสดงของโรคที่รุนแรง ในบางครอบครัวการวินิจฉัยโรคก่อนคลอดอาจอาศัยการวิเคราะห์ linkage analysis หรือ direct gene sequencing<sup>36</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Gott VL. Antoine Marfan and his syndrome : one hundred years later. *Md Med J* 1998 ; 47 : 247-52.
2. McKusick VA. The defect in Marfan syndrome. *Nature* 1991 ; 352 : 279-81.
3. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.
4. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome : diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 772-7.
5. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH 3rd, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1995 ; 77 : 867-76.
6. Magid D, Pyeritz RE, Fishman EK. Musculoskeletal manifestations of the Marfan syndrome: radiologic features. *AJR Am J Roentgenol* 1990 ; 155 : 99-104.
7. Cistulli PA, Sullivan CE. Sleep apnea in Marfan's syndrome. Increased upper airway collapsibility during sleep. *Chest* 1995 ; 108 : 631-5.
8. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1988 ; 43 : 726-32.
9. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996 ; 62 : 417-26.
10. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and

- mitral valve prolapse in Marfan's syndrome : an echocardiographic study. *Circulation* 1975 ; 52 : 651-7.
11. James RS, Jacobs PA. Molecular studies of the aetiology of trisomy 8 in spontaneous abortions and the liveborn population. *Hum Genet* 1996 ; 97 : 283-6.
  12. Pai GS, Thomas GH, Leonard CO, Ward JC, Valle DL, Pyeritz RE. Syndromes due to chromosomal abnormalities: partial trisomy 22, interstitial deletion of the long arm of 13, and trisomy 8. *Johns Hopkins Med J* 1979 ; 145 : 162-9.
  13. Murdoch JL, 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.
  14. Gott VL, Pyeritz RE, Magovern GJ Jr, Cameron DE, McKusick VA. Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome. Results of composite-graft repair in 50 patients. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1070-4.
  15. Gruber MA, Graham TP Jr, Engel E, Smith C. Marfan syndrome with contractural arachnodactyly and severe mitral regurgitation in a premature infant. *J Pediatr* 1978 ; 93 : 80-2.
  16. Marsalese DL, Moodie DS, Vacante M, Lytle BW, Gill CC, Sterba R, et al. Marfan's syndrome : natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 422-8.
  17. Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, Sanders SP, Bieber FR, Lin A, et al. Diagnosis and management of infantile marfan syndrome. *Pediatrics* 1990 ; 86 : 888-95.
  18. Ramsey MS, Fine BS, Shields JA, Yanoff M. The Marfan syndrome. A histopathologic study of ocular findings. *Am J Ophthalmol* 1973 ; 76 : 102-16.
  19. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995 ; 75 : 157-60.
  20. 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.
  21. Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY, Corson GM, Chalberg SC, Pyeritz RE, et al. Four novel FBN1 mutations : significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics* 1993 ; 17 : 468-75.
  22. Dietz HC, Saraiva JM, Pyeritz RE, Cutting GR, Francomano CA. Clustering of fibrillin (FBN1) missense mutations in Marfan syndrome patients at cysteine residues in EGF-like domains. *Hum Mutat* 1992 ; 1 : 366-74.
  23. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, et al. The Marfan syndrome locus : confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics* 1991 ; 9 : 355-61.
  24. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005 ; 366 : 1965-76.
  25. Nollen GJ, Mulder BJ. What is new in the Marfan syndrome? *Int J Cardiol* 2004 ; 97 Suppl 1 : 103-8.
  26. Wheatley HM, Traboulsi EI, Flowers BE, Maumenee IH, Azar D, Pyeritz RE, et al. Immunohistochemical localization of fibrillin in human ocular tissues. Relevance to the Marfan syndrome. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 103-9.
  27. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981 ; 79 : 684-733
  28. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Glaucoma in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1992 ; 90 : 111-7.
  29. Mir S, Wheatley HM, Hussels IE, Whittum-Hudson JA, Traboulsi EI. A comparative histologic study of the fibrillin microfibrillar system in the lens capsule of normal subjects and subjects with Marfan syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998 ; 39 : 84-93.
  30. Adank AM, Hennekes R. Phacoemulsification of the subluxated or atopic lens. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 1993 ; 249 : 33-9.
  31. Halpert M, BenEzra D. Surgery of the hereditary subluxated lens in children. *Ophthalmology.* 1996 ; 103 : 681-6.
  32. Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH. Strabismus in the Marfan syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994 ; 117 : 632-5.
  33. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1335-41.
  34. McDonald GR, Schaff HV, Pyeritz RE, McKusick VA, Gott VL. Surgical management of patients with the Marfan syndrome and dilatation of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981 ; 81 : 180-6
  35. Atchaneeyasakul L, Thongcharoen P. Spontaneous lens dislocation. *Siriraj Hosp Gaz* 2002 ; 54 : 235-40.
  36. Godfrey M, Vandemark N, Wang M, Velinov M, Wargowski D, Tsipouras P, et al. Prenatal diagnosis and a donor splice site mutation in fibrillin in a family with Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 472-80