



Il coinvolgimento polmonare nei pazienti affetti da sindrome di Marfan

Maria Chiara Mennitti¹, Arianna Viscardi¹, Angelo Guido Corsico¹,
Federica Albicini¹, Amelia Grosso¹, Erica Gini¹, Andrea Mazzetta¹, Eloisa Arbustini²

¹Sezione di Pneumologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, e ²Centro di Malattie Genetiche Cardiovascolari, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Il coinvolgimento polmonare nei pazienti affetti da sindrome di Marfan

Il coinvolgimento polmonare non è considerato una delle principali caratteristiche della sindrome di Marfan. Grazie ai sostanziali progressi nei trattamenti, l'aspettativa di vita di questi pazienti è migliorata determinando cambiamenti nei differenti organi. L'obiettivo è quello di valutare il coinvolgimento polmonare in tutti i pazienti valutando l'esame clinico e i test di funzionalità polmonare. La storia clinica, la spirometria, la capacità diffusiva furono stati valutati nei 64 pazienti. Nessuno dei pazienti riportava sintomi respiratori cronici. Il 14% ha riportato un precedente pneumotorace e 3 blebs. Il 45% aveva moderate o severe anomalie della gabbia toracica. Il 23% ha subito interventi cardiotoracici. Due dei 19 pazienti che hanno eseguito la TC torace risultavano avere l'enfisema; 7 avevano blebs. Solo il 37% dei pazienti aveva un pattern di funzionalità polmonare normale; il 19% mostrava un pattern restrittivo e il 44% un pattern ostruttivo o una diminuzione isolata della DLCO o un'isolata iperinflazione. In assenza di precoci sintomi respiratori, anomalie della funzione polmonare dovrebbero essere individuate. I nostri risultati supportano l'importanza della determinazione dei volumi polmonari per identificare i pazienti in cui è importante un'attenta valutazione della TC torace.

Pulmonary involvement in patients with Marfan syndrome

Pulmonary involvement is not considered a main feature of Marfan syndrome. Thanks to the substantial progress in treatments, life expectation of these patients has been improved determining changes in different organ systems. The aim was to evaluate the pulmonary involvement in all the patients, assessing clinical examination and lung function tests. Clinical history, spirometry, lung volumes and diffusing capacity has been assessed in 64 patients. None of the patients reported chronic respiratory symptoms. Fourteen percent reported a previous pneumothorax and 3 blebs and 45% had moderate to severe rib cage abnormalities. Twenty three percent had cardiothoracic surgery. Two of the 19 patients with chest TC were diagnosed with emphysema; 7 blebs. Only 37% of patients had normal lung function; 19% showed a restrictive pattern and 44% an obstructive pattern or an isolated diffusion impairment or an isolated hyperinflation. In the absence of early respiratory symptoms, pulmonary abnormalities should be detected and monitored. Our results supported the importance of lung volume determination to identify patients in which is important chest CT evaluation.

Introduzione

La sindrome di Marfan è un disordine autosomico dominante del tessuto connettivo causato da una mutazione eterozigote nel gene per la fibrillina 1 (FBN1), principale costituente della matrice extracellulare. Le manifestazioni principali si osservano nel sistema scheletrico, oculare e cardiovascolare; tuttavia non è infrequente un interessamento cutaneo, polmonare e neurologico. Le complicanze dovute alle anomalie del sistema cardiovascolare (dissecazione aortica, scompenso cardiaco e valvulopatie) rappresentano la principale causa di morte nei soggetti affetti da sindrome di Marfan [1]. Sebbene il coinvolgimento polmonare non sia considerato una delle caratteristiche principali della sindrome di Marfan molti pazienti presentano una compromissione dell'apparato respiratorio. Lo pneumotorace spontaneo rappresenta la più comune manifestazione clinica e la presenza di bolle o blebs è stata descritta nel 10% dei pazienti.

Nel 2005 Judge e Dietz hanno incluso lo pneumotorace spontaneo e la presenza di bolle apicali tra i criteri diagnostici minori della sindrome [1]. Esistono tuttavia limitati studi circa sintomi, patologie respiratorie e funzionalità polmonare in questi pazienti [2-3]. Inoltre la maggior parte degli studi esistenti fu condotta più di vent'anni fa e probabilmente non sono ad oggi in grado di offrire una prospettiva clinica attuale e soddisfacente [4-7]. In uno studio condotto agli inizi degli anni Ottanta, solo il 5% dei pazienti affetti da sindrome di Marfan presentavano enfisema bolloso riscontrato alla radiografia del torace [8], strumento ormai obsoleto nella diagnosi dell'enfisema polmonare. Attualmente una più tempestiva identificazione delle principali complicazioni della malattia (resa possibile soprattutto dall'evoluzione della diagnostica strumentale) e i progressi nello sviluppo di un trattamento appropriato hanno permesso una prospettiva di vita quasi normale per questi pazienti [9]: l'allungamento della vita media di questi pazienti ha permesso di evidenziare una compromissione anche dell'apparato respiratorio.

Scopo del lavoro

Questo studio è stato condotto su una popolazione di giovani adulti afferenti al più grande centro di riferimento nazionale per la sindrome di Marfan della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia e ha come scopo di valutare il coinvolgimento polmonare in tutti i pazienti, attraverso l'esame clinico e i test di funzionalità polmonare. Quando disponibile è stata valutata anche la TC torace.

Materiali e metodi

Campione

Sono stati inclusi nello studio 64 pazienti affetti da sindrome di Marfan, di età compresa tra 8 e 62 anni, nel periodo 2008-2010.

Disegno dello studio

Dopo l'accertamento genetico eseguito presso il Centro Malattie Genetiche Cardiovascolari della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo (Centro Nazionale di riferimento per i pazienti affetti da sindrome di Marfan) ciascun paziente è stato sottoposto a visita medica generale, visita specialistica pneumologica e prove di funzionalità respiratoria presso il Laboratorio di Fisiopatologia Respiratoria della Fondazione, nell'ambito delle quali sono state eseguite le seguenti valutazioni:

- valutazione clinica: accurata anamnesi generale e respiratoria, in particolare storia di pregressi episodi di pneumotorace (PNX); esame obiettivo generale per verificare la presenza e l'entità di deformità della gabbia toracica (pectus excavatum, scoliosi). Per la valutazione della gravità della scoliosi è stato utilizzato l'indice di Cobb rappresentato dall'angolo formato dalle tangenti passanti per gli estremi della curva (faccia superiore e inferiore della prima e ultima vertebra interessate).
- Valutazione funzionale: test spirometrici per la misurazione dei volumi polmonari statici e dinamici (PFR globale) e della diffusione alveolo-capillare (DLCO single breath). Le prove spirometriche sono state eseguite in cabina pletismografica, con valutazione di capacità vitale lenta (VC), capacità vitale forzata (FVC), volume espiratorio forzato massimo al primo secondo (FEV1), volume residuo (RV) e capacità polmonare totale (TLC). I valori di riferimento per la funzione respiratoria sono forniti dalle equazioni CECA pubblicate da Quanjer et al [10], mentre i valori predetti per la DLCO derivano da Cotes et al [11]. Per misurare la funzione polmonare dei pazienti sono stati utilizzati un sistema Vmax22 ed un Autobox V6200 (SensorMedics, Yorba Linda, CA).

In questo modo è stato possibile differenziare le sindromi restrittive o pseudorestrittive, valutare la severità dell'ostruzione ed il grado di iperinflazione alveolare. La sindrome restrittiva è stata definita come riduzione della TLC <80% e IT >70%. Il quadro è stato così suddiviso in 3 gruppi: extraparenchimale (alterazioni scheletriche della gabbia toracica), parenchimale (alterazioni del tessuto connettivo polmonare) e misto. La presenza di ostruzione al flusso è stata definita dal FEV1/VC<LLN e TLC>LLN e l'iperinflazione alveolare dall'incremento del volume residuo (RV) superiore al 30% del valore predetto.

Analisi statistica

I dati clinici, genetici e funzionali sono stati esaminati e poi raccolti dal personale competente, impostando un foglio di calcolo (Microsoft EXCEL). Tutti i dati raccolti sono stati analizzati utilizzando il software MedCalc per Windows. Sono state eseguite le statistiche descrittive delle variabili presenti in Tabella 2, calcolando media, mediana, deviazione standard ed estremi del campo di variazione per le variabili continue, frequenza e percentuale per le variabili categoriche.

Risultati

Le caratteristiche antropometriche e cliniche dei 64 pazienti con sindrome di Marfan sono riportate in tabella 1. Tutti i pazienti sono giovani adulti (32 anni e 14 DS) e più del 20% di loro è sottopeso, 5 dei 64 pazienti erano fumatori e 2 avevano fumato in passato, nessuno dei pazienti lamentava sintomi respiratori cronici. 9 pazienti (14%) presentavano un precedente episodio di pneumotorace spontaneo; 2 di questi avevano avuto 2 episodi di pneumotorace e 2 erano stati sottoposti all'intervento chirurgico, 3 di loro avevano blebs polmonari ed 1 si era sottoposto a bollectomia. 15 pazienti (23%) avevano subito interventi chirurgici cardiotoracici, 2 di essi per due volte, 2 dei 19 pazienti con TC eseguita presso il nostro ospedale avevano ricevuto una diagnosi enfisema ed erano entrambi non fumatori. Un soggetto aveva enfisema centro lobulare e l'altro parasettale, 7 pazienti avevano blebs (bolle con diametro < di 1 cm); più del 50% di essi aveva scoliosi, di cui più del 30% severa con angolo di Cobb maggiore di 20°; più del 30% aveva pectus excavatum (17 pazienti) o carenato (5 pazienti). Secondo la nostra classificazione almeno il 50% di questi pazienti aveva un'anormalità della gabbia toracica di grado moderato-severo. Pazienti si erano sottoposti alla correzione chirurgica, 2 di questi avevano subito 4 operazioni.

La media e la SD dei valori dei parametri della funzionalità polmonare sono mostrate in tabella 2. La media dei valori di DLCO è già anormale mentre la media dei valori degli altri parametri è ancora nei limiti nella norma; comunque un'alta percentuale dei nostri pazienti presenta anormalità di VC (38%), FEV1 (50%), Rv (39%), FRC (27%). Secondo la classificazione delle alterazioni funzionali, solo il 37% presentava un pattern normale. Quasi il 20% di questi presentava un pattern restrittivo e il 44% un pattern ostruttivo o isolata iperinflazione polmonare o isolata diminuzione della DLCO.

La distribuzione dei differenti pattern funzionali in rapporto con le loro caratteristiche cliniche è mostrata nella tabella 3. Un'anamnesi positiva per presenza di anormalità della gabbia toracica ed esecuzione di interventi chirurgici è più strettamente associata alla presenza di un pattern restrittivo piuttosto che ostruttivo. Quasi tutti i pazienti con precedente pneumotorace presentano un pattern ostruttivo o una diminuzione della DLCO. Tra i 19 pazienti che si erano sottoposti alla TC torace, 2 presentavano enfisema: uno aveva un pattern ostruttivo e l'altro solo una isolata riduzione della diffusione; tutti i pazienti con blebs evidente alla TC mostravano un pattern ostruttivo (nello specifico: 2 pattern ostruttivo, 3 isolata iperinflazione polmonare, 2 isolata diminuzione della DLCO). Nessuno dei pazienti che non riportavano queste caratteristiche cliniche e radiologiche aveva un pattern restrittivo mentre quasi la metà di loro mostrava un pattern ostruttivo o iperinflazione isolata o una riduzione isolata della DLCO.

Discussione

Un significativo coinvolgimento polmonare, anche in assenza di sintomi respiratori cronici, risulta presente in questo gruppo relativamente grande di giovani adulti con la sindrome di Marfan. Il 44% dei pazienti ha riportato episodi precedenti di pneumotorace con un pattern di funzionalità polmonare anormale. Tra i pazienti valutati con la TC torace, l'11% risultava avere enfisema o blebs e tutti avevano una pattern anormale di funzionalità polmonare. Il pattern restrittivo era più frequentemente associato ad un precedente intervento cardiotoracico, che era già stato effettuato in più del 10% dei pazienti, e alle deformazioni moderate-severe della gabbia toracica che erano presenti in nel 45% dei pazienti. Il pattern ostruttivo, un'isolata iperinflazione o un'isolata diminuzione della diffusione erano più frequentemente associate a pneumotorace o enfisema. Prima dell'uso dei beta-bloccati e della chirurgia cardiovascolare, i pazienti generalmente morivano nella terza decade. Questa scarsa sopravvivenza era stata documentata in un importante studio su un largo campione di pazienti con la sindrome di Marfan pubblicata nel 1972 [12]. Dopo circa vent'anni, la curva di sopravvivenza documentava che l'età media alla morte era notevolmente aumentata [13]. Come conseguenza dell'allungamento dell'aspettativa di vita, i problemi relativi alla terapia dei pazienti affetti dalla sindrome di Marfan sono cambiati; ciò si riferisce in particolare allo sviluppo di enfisema: tra l'instaurarsi del processo patologico e l'insorgenza delle manifestazioni cliniche intercorre un largo periodo di tempo. Considerato ciò, il numero di pazienti che svilupperanno enfisema aumenterà rispetto al passato. È stato dichiarato che il paziente Marfan è 10 volte più suscettibile a sviluppare un pneumotorace rispetto ad un individuo sano [14].

La valutazione della funzionalità respiratoria potrebbe aiutare a distinguere le varie anormalità respiratorie, in particolare se sono di tipo restrittivo o misto, associate a chirurgia cardiotoracica o ad anormalità della gabbia toracica, e quelle ostruttive associate ad enfisema polmonare. Questo studio conferma una forte, già ben nota, associazione tra le deformità della gabbia toracica, la chirurgia cardiotoracica e il pattern restrittivo. Inoltre, il nostro studio documenta un'alta percentuale di pazienti che non hanno avuto un precedente intervento di chirurgia cardiotoracica o anormalità della gabbia toracica che mostrano un impegno ostruttivo o un'isolata diminuzione della DLCO o isolata iperinflazione che suggeriscono un'alterazione primitiva del parenchima polmonare.

Nella sindrome di Marfan neonatale, una forma severa di questa malattia, l'enfisema, è comune [15]. In un vecchio studio, l'autopsia su giovani pazienti ha mostrato all'esame microscopico la presenza di enfisema, indicato dalla dilatazione degli spazi alveolari e dalla rottura della parete alveolare [16]. Le più recenti pubblicazioni sulle patologie polmonari riportano un pattern di enfisema distale acinare in tutti i pazienti. Questi soggetti erano giovani o di mezza età senza o con minima storia di fumo e senza sintomi polmonari severi, come i nostri pazienti. Questo pattern non è ancora stato descritto nei soggetti adulti con sindrome di Marfan, è stato solo riportato in alcuni precedenti report sui bambini [17]. Pneumotorace ricorrenti, blebs o bolle e l'enfisema, nella sindrome di Marfan, sono dovuti a difetti generalizzati del tessuto connettivo. Una fibrillina-1 aberrante potrebbe avere un ruolo considerevole sull'integrità delle fibre elastiche nel polmone e potrebbe mediare la distruzione delle fibre elastiche stesse, che è una caratteristica dell'enfisema. Neptune e collaboratori hanno osservato che c'era un'anormale settazione degli alveoli distali nei piccoli di topo appena nati che era più in accordo con uno sviluppo del difetto che indicativo di una decomposizione del tessuto connettivo dovuta a ripetuto allungamento (stretching)[18]. Recentemente, Koenders e altri, sulla base dell'osservazione di topi con deficit di fibrillina-1, hanno suggerito che la fibrillina-1 anormale altera la normale regolazione dei fattori di crescita e delle citochine come il TGF- β , e porta a una serie di processi che risultano nello sviluppo del fenotipo enfisematoso[19]. L'idea che la mutazione nel gene della fibrillina-1 potrebbe comportare lo sviluppo di lesioni enfisematose nel paziente con sindrome di Marfan così come nei topi, pone il gene della fibrillina-1 come un forte determinante nella predisposizione dei fumatori all'enfisema. Considerando però che manca una chiara evidenza di tutte queste teorie sulla patogenesi dell'enfisema, sono possibili ancora ulteriori studi sull'enfisema nei pazienti con sindrome di Marfan possono aiutare a migliorare la conoscenza sull'enfisema nei fumatori e nei pazienti più anziani. Un limite del nostro studio è rappresentato dal ridotto numero di pazienti con TC polmonare: abbiamo deciso di non ripetere l'esame a tutti i pazienti in ragione del fatto che erano già stati sottoposti a molti esami radiologici durante la loro vita, in particolare per il monitoraggio delle lesioni cardiovascolari. Un altro limite potenziale del nostro studio consiste nella mancata analisi statistica dei dati. Anche se tutto il gruppo di pazienti era relativamente grande, considerata la bassa frequenza della malattia, il numero di pazienti non era sufficiente a valutare l'impatto delle differenti caratteristiche cliniche sulla funzione polmonare. Un pregio del nostro studio deriva dal fatto che tutti gli esami sono stati effettuati nello stesso centro, ad eccezione della TC torace. Inoltre, differentemente da altri studi precedenti sulla funzione polmonare, abbiamo misurato i volumi polmonari su un grande campione di pazienti. In un recente studio condotto su 17 giovani pazienti, era stato dimostrato un incremento dei valori del volume polmonare totale e residuo rispetto ai valori di soggetti sani della stessa età aveva ed era stato interpretato come una ridotta elasticità della parete polmonare[20].

Conclusioni

In conclusione, in assenza di sintomi respiratori precoci, le anomalie polmonari dovrebbero essere attivamente ricercate e monitorate prima che si possano aggravare. Al momento della diagnosi clinica, il processo di distruzione del parenchima polmonare si trova già in stato avanzato.

Attenzione particolare alla diagnosi precoce di blebs apicali per prevenire uno pneumotorace. Una valutazione periodica della funzione polmonare può essere utile a identificare i pazienti con ostruzione bronchiale ed iperinflazione nei quali è opportuno procedere all'esecuzione di una TC del torace.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e antropometriche dei pazienti (Abbreviazioni: *12 solo scoliosi >20, 8 solo pectus excavatum (PE), 9 scoliosi >20 + PE).

Caratteristiche	Valore
<i>Età</i> [media (deviazione standard)]	32 (15) anni
<i>Genere M/F</i> [numero assoluto (%)]	29/35 (45/55%)
<i>Altezza</i> [media (deviazione standard)]	1.8 (0.1) m
<i>BMI</i> [media (deviazione standard)]	22 (5) kg/m ²
<i>BMI<18.5</i> [numero assoluto (%)]	14 (22%)
<i>Abitudine al fumo: Fumatori/ex-fumatori/mai fumatori</i> [numero assoluto (%)]	7/10/47 (11/16/73%)
<i>Pacchetti sigarette fumati/anno</i> [media (deviazione standard)]	10 (7) pacchetti
<i>Pneumotorace</i> [numero assoluto (%)]	9 (14%)
<i>Bolle</i> [numero assoluto (%)]	3 (5%)
<i>Chirurgia cardiotoracica</i> [numero assoluto (%)]	15 (23%)
<i>Scoliosi: angolo di Cobb >20/angolo di Cobb <20</i> [numero assoluto (%)]	21/15 (33/23%)
<i>Pectus excavatum o carinatum</i> [numero assoluto (%)]	22 (34%)
Anormalità moderate-severe della gabbia toracica (pectus excavatum e/o scoliosi >20) [numero assoluto (%)]	29* (45%)
<i>Chirurgia per scoliosi</i> [numero assoluto (%)]	4 (6%)

Tabella 2. Media e deviazione standard dei valori dei parametri della funzionalità polmonare.

Caratteristiche	Valore
<i>VC</i> [media (deviazione standard)]	4.08 (1.28) L
<i>VC</i> [media (deviazione standard)]	87 (18) % predetti
<i>FEV1</i> [media (deviazione standard)]	3.23 (0.97) L
<i>FEV1</i> [media (deviazione standard)]	83 (17) 17 % predetti
<i>TI</i> [media (deviazione standard)]	80 (9) %
<i>FRC</i> [media (deviazione standard)]	3.26 (0.9) L
<i>FRC</i> [media (deviazione standard)]	103 (21) % predetti
<i>RV</i> [media (deviazione standard)]	1.91 (0.64) L
<i>RV</i> [media (deviazione standard)]	107 (27) % predetti
<i>TLC</i> [media (deviazione standard)]	6.03 (1.59) L
<i>TLC</i> [media (deviazione standard)]	93 (14) % predetti
<i>RV/TLC</i> [media (deviazione standard)]	32 (8) % predetti
<i>DLCO</i> [media (deviazione standard)]	8.50 (1.68) L
<i>DLCO</i> [media (deviazione standard)]	77 (8.3) % predetti

Tabella 3. Caratteristiche cliniche in rapporto ai diversi pattern funzionali espresse in numero assoluto e percentuale.

	Funzione polmonare normale	Pattern restrittivo	Pattern ostruttivo	Isolata iperinflazione polmonare	Isolata diffusione
Soggetti	24 (37%)	12 (19%)	8 (13%)	13 (20%)	7 (11%)
Chirurgia cardio-toracica	1 (7%)	5 (33%)	2 (13%)	3 (20%)	4 (27%)
Pneumotorace	1 (11%)	1 (11%)	1 (11%)	5 (56%)	1 (11%)
Anormalità moderata-severa della gabbia toracica (PE e/o Scoliosi >20),	8 (27%)	9 (31%)	2 (7%)	6 (21%)	4 (14%)
Nessuna di queste caratteristiche	14 (56%)	0	4 (16%)	6 (24%)	1 (4%)

Bibliografia

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-1976.
2. Suzuki T, Akiba T, Miyake R et al. Familial spontaneous pneumothorax in two adult sibling with Marfan syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010;16:362-364.
3. Baran S, Ignys A, Ignys I. Respiratory dysfunction in patients with Marfan syndrome. *J Phys and Pharm* 2007;58:37-41.
4. Turner JA, Stanley NN. Fragile lung in the Marfan syndrome. *Thorax* 1976;31(6):771-775.
5. Dwyer EM, Troncale F. Spontaneous pneumothorax and pulmonary disease in the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1965;62:1285-1992.
6. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL et al. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg* 1984;37:500-503.
7. Streeten EA, Murphy EA, Pyeritz RE. Pulmonary function in the Marfan syndrome. *Chest* 1987;91:408-412.
8. Wood JR, Bellamy D, Child AH et al. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax* 1984;39:780-784.
9. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart* 2009;95:173-175.
10. Quarnier PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung Volume and Forced Ventilatory Flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6:5-40.
11. Cotes JE, Chinn DJ, Quarnier PH et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16:41-52.
12. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL et al. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972;286:804-808.
13. Silverman DI, Burton KJ, Gray J et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157-160.
14. Rigante D, Segni G, Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. *Respiration* 2001;68(6):621-624.
15. Jacobs AM, Toudjarska I, Racine A et al. A recurring FBN₁ gene mutation in neonatal Marfan syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1081-1085.
16. Sayers GP, Goltz RW, Mottiaz J. Pulmonary elastic tissue in generalized elastolysis (cutis laxa) and Marfan's syndrome: a light and electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1975;65:451-457.
17. Bolande RP, Tucker AS. Pulmonary emphysema and other cardiorespiratory lesions a part of the Marfan abiotrophy. *Pediatrics* 1964;33:356-366.
18. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-411.
19. Koenders M, Wismans R, Starcher B et al. Fibrillin-1 staining anomalies are associated with increased staining for TGF-beta and elastic fibre degradation; new clues to the pathogenesis of emphysema. *J Pathol* 2009;218:446-457.
20. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S et al. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan's syndrome. *J Rehabil Med* 2003;35:221-228.