

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРИЛЛИНОПАТИЙ (ТИП 1)

Трисветова Е. Л.

Представлены диагностические клинические критерии синдромов, обусловленных мутациями гена фибриллина типа 1, к которым относятся синдром Марфана, синдром эктопии хрусталика, MASS фенотип, синдром пролапса митрального клапана, синдром жесткой кожи, синдром Shprintzen-Goldberg, и акромелическая группа дисплазий: гелеофизическая дисплазия, синдром Weill-Marchesani, акромикрия.

Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100): 89-93

Ключевые слова: фибриллинопатии, синдром Марфана, диагностические критерии.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь.

Трисветова Е. Л. – д. м. н., профессор 2-й кафедры внутренних болезней.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани.

Рукопись получена 08.12.2012

Принята к публикации 09.01.2013

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) включают 250 синдромов и фенотипов, нередко манифестирующих подобными клиническими признаками [1]. Системные проявления в одном случае имеют субклиническое течение и не влияют на качество и прогноз жизни, в другом – прогрессируют и приводят к серьезным, иногда смертельным, осложнениям. Необходимым в практической деятельности врача является своевременное распознавание клинических особенностей определенного синдрома, изучение течения системных нарушений и их влияния на прогноз жизни.

К фибриллинопатиям относят ННСТ, обусловленные мутациями в генах фибриллина. Фибриллин является внеклеточным гликопротеином, участвующим в формировании микрофибрилл, придающих структурную целостность отдельным системам организма и регулирующих биодоступность факторов роста (трансформирующий фактор роста – TGF β , эпидермальный фактор роста – EGF и др.) [2].

Фибриллин существует в трех гомологичных изоформах – 1, 2, 3; ген фибриллина 1 размещается на хромосоме 15q 21.1, ген фибриллина 2 – на хромосоме 5q23.3, фибриллина 3 – на хромосоме 19p13.3-p13.2 [3]. Фибриллин 1 и фибриллин 2 отличаются характером формирования микрофибрилл: фибриллин 2 играет основную роль в эластогенезе, а фибриллин 1 обеспечивает эластические свойства тканей, и до сих пор неизвестно, могут ли два этих типа гликопротеинов существовать в одной микрофибрилле или они образуют разные микрофибриллы [3]. Фибриллин 3 обнаружен в головном мозге [4].

Результаты исследований с использованием специфичных моноклональных антител продемонстрировали широкую распространенность фибриллина 1 во внеклеточном матриксе кожи, легких, почек, сосудов, хрящей, сухожилий, мышц, роговице и цинновой связке. В результате мутаций в гене фибриллина 1, в большинстве случаев уникальных, аномальное строение фибриллина приводит к изменению

свойств соединительной ткани – она становится избыточно растяжимой и теряет способность выдерживать физиологические нагрузки [5, 6].

Множественные мутации в гене фибриллина 1 обуславливают сходство фенотипических проявлений, аномалий скелета, сердечно-сосудистой системы, глаз, кожи при многих синдромах, в том числе при синдроме Марфана, синдроме пролапса митрального клапана, семейной эктопии хрусталика, MASS-фенотипе, синдроме Shprintzen-Goldberg, синдроме Weill-Marchesani, синдроме жесткой кожи – Stiff Skin Syndrome, гелеофизической дисплазии типа 2, акромикрии [7].

Синдром Марфана (MIM:154700) – заболевание с аутосомно-доминантным наследованием нарушения соединительной ткани – возникает в результате мутаций в гене фибриллина 1, расположенном на хромосоме 15q21.1. Видоизмененный фибриллин 1 нарушает структуру, снижает транспорт, уменьшает количество микрофибрилл, обеспечивающих упругие и механические свойства соединительной ткани. Вместе с тем, «слабостью» соединительной ткани не объясняется чрезмерно быстрый рост трубчатых костей, остеопения, снижение массы скелетной мускулатуры, черепно-лицевые аномалии [8].

Dietz H. C. et al. при проведении экспериментальных исследований показали, что многие легочные, сердечно-сосудистые, скелетные и мышечные аномалии при синдроме Марфана возникают вследствие нарушения активации сигнального пути, регулируемого многофункциональным цитокином TGF- β . Трансформирующий фактор роста – β является регулятором морфогенеза, пролиферации, апоптоза, формирования внеклеточного матрикса, активации матриксных металлопротеиназ 2 и 9. Нарушения в регуляции TGF- β у пациентов с синдромом Марфана принято считать одним из механизмов развития миксоматоза клапанов сердца. Эти же нарушения приводят к повышению уровня апоптоза в легочной ткани с образованием кист и спонтанного пневмото-

ракса, а также расширению корня аорты. Установлено, что в семьях или у спорадических пациентов с синдромом Марфана без эктопии хрусталика определяются мутации в одном из двух генов (TGF- β R1 и TGF- β R2), которые кодируют рецепторы цитокина TGF- β [9,10].

Распространенность синдрома Марфана – 1:3000–5000 населения без расовой, этнической и гендерной детерминированности. В 25–30% случаев заболевание возникает в результате новых мутаций. Описано около тысячи мутаций в гене фибриллина1, большинство мутаций уникальны, выявлены в одной семье или у одного пациента [8]. Поскольку вероятность повторения мутации чрезвычайно мала, клинические симптомы варьируют от классического синдрома Марфана до синдромоподобных заболеваний и состояний. Молекулярная диагностика синдрома Марфана проводится редко, диагноз устанавливается по клиническим проявлениям.

Клиническое распознавание синдрома Марфана основывается на диагностике основных признаков, системных проявлениях с их балльной оценкой, отсутствии либо наличии семейного анамнеза и результатах молекулярно-генетического исследования. Пересмотренные Гентские критерии предусматривают максимальное использование признаков, которые отличают синдром Марфана от других ННСТ [10]. Поскольку на качество и прогноз жизни оказывают влияние аномалии аорты и органа зрения, основными диагностическими проявлениями синдрома Марфана являются расширение корня аорты и эктопия хрусталика. Алгоритм диагностики синдрома Марфана согласно пересмотру Гентских критериев (2010) подробно изложен в Национальных Российских рекомендациях по проблеме ННСТ, опубликованных в приложении к РКЖ, что избавляет нас от необходимости его описания в нашей публикации [11].

Помимо синдрома Марфана к фибриллинопатиям типа I относится и ряд родственных синдромов, алгоритмы диагностики которых мы изложим ниже.

Синдром эктопии хрусталика (ectopia lentis – ECTOL1; MIM: 129600) – аутосомно-доминантное заболевание – диагностируют в случае выявления эктопии хрусталика и скелетных аномалий, подобных синдрому Марфана, а также мутации гена фибриллина 1, которая не связана с сердечно-сосудистыми болезнями. Необходимо длительное наблюдение за шириной аорты с использованием визуализирующих методов, в случае прогрессирования дилатации аорты диагностируют синдром Марфана [10, 12].

Диагноз MASS-фенотип устанавливают в случае расширения корня аорты менее $z=2$, по крайней мере, одной скелетной аномалии, описанной при синдроме Марфана, и балльной оценки системных

изменений ≥ 5 . При эктопии хрусталика диагноз MASS-фенотип не приемлем. У пациента с MASS-фенотипом в случае идентификации мутации гена FBN1 возможно эволюционирование до синдрома Марфана, однако частота и предсказательные признаки перехода в настоящее время неизвестны [10, 13, 14].

MASS-фенотип (MIM: 604308) относится к ауто-сомно-доминантным синдромам, возникающим в результате мутации в гене фибриллина 1 на хромосоме 15q21.1. MASS – аббревиатура, состоящая из начальных букв основных клинических проявлений синдрома: М – пролапс митрального клапана, часто с регургитацией; А – расширение корня аорты, обычно на верхней границе нормального значения для соответствующих размеров тела (2SD), отсутствует прогрессирование дилатации и признаки диссекции аневризмы; S – кожные изменения в виде стрий, не связанных с беременностью и применением гормональных препаратов; S – скелетные аномалии, подобные изменениям при синдроме Марфана: сколиоз, деформация грудной клетки, гипермобильность суставов [9].

Первичный пролапс митрального клапана выявляют в случае пролабирования створок митрального клапана и системных изменений с балльной оценкой < 5 . Обычно при синдроме пролапса митрального клапана выявляют *pectus excavatum*, сколиоз и умеренную арахнодактилию. При наличии расширения корня аорты и эктопии хрусталика диагноз синдрома пролапса митрального клапана неприемлем [10, 14].

Первичный пролапс митрального клапана (MMVP1; MIM 157700; 16 p11.2–12.1; MMVP2; MIM 607829; 11p15.4; MMVP3; MIM 610840; 13q31.3–q32.1) относится к генетическим синдромам с аутосомно-доминантным типом наследования, нередко с семейными формами. Молекулярно-генетические исследования, проведенные в конце прошлого столетия, послужили основанием для выделения синдрома пролапса митрального клапана как самостоятельной наследственной нозологической формы заболевания, среди причин развития которого называют мутации гена фибриллина 1.

Клинический плеiotропизм фибриллинопатий от субклинических проявлений до тяжелых анатомических и функциональных нарушений проявляется в различных возрастных периодах, вызывая серьезные нарушения деятельности органов и систем у новорожденных, либо незначительные отклонения у взрослых.

Мутации в гене фибриллина 1 могут привести к увеличению количества фибриллина-1 в коже и вызвать состояние, называемое **синдромом жесткой кожи** (Stiff Skin Syndrome – SSKS, MIM: 184900). При этом синдроме, подобном склеродермическому поражению кожи, отмечают утолщение кожи, покрываю-

шей большую часть тела (ягодицы, бедра, область таза, плечевого пояса), в результате происходит ограничение подвижности в суставах и развиваются контрактуры. Наблюдают сколиоз, узкую грудную клетку, походку на цыпочках или прихрамывая. Респираторные нарушения проявляются в рестриктивных изменениях вентиляционной функции легких, редко отмечают замедление роста. Признаки синдрома жесткой кожи выявляют в раннем детстве. К другим находкам относят липодистрофию и мышечную слабость, гипертрихоз, гиперпигментацию, при отсутствии висцеральных и мышечных поражений, иммунологических и сосудистых изменений [15, 16].

Синдром Shprintzen-Goldberg (SGS; MIM 182212) относится к редким (в мире описано всего 49 случаев) наследственным спорадическим синдромам, обусловленным мутациями гена фибриллина 1 на хромосоме 15q21.1, встречается <1:1 000 000 населения. Основные диагностические признаки достаточно изменчивы, вместе с тем их выявляют в младенчестве. Для синдрома Shprintzen-Goldberg характерными являются марфаноидный габитус, краниосиностоз, дизморфии лица, скелетные и сердечно-сосудистые аномалии, умственная отсталость [17, 18].

Преждевременное закрытие швов черепа влияет на форму головы и лица: возникает гидроцефалия и умственная отсталость в результате краниосиностоза с вовлечением коронарного, сагиттального или лямбдовидного швов, черепно-лицевые дизморфии включают экзофтальм, гипотелоризм, гипоплазию верхней и/или нижней челюсти, гипоплазию средней части лица, низко посаженные уши с мягкой ушной раковиной, псевдоопущенное мягкое небо приводит к обструктивному апноэ. Скелетные аномалии напоминают признаки синдрома Марфана: долихостеномелия, арахнодактилия, камптодактилия, плоскостопие, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, гипермобильность суставов или контрактура суставов. Неврологические нарушения обусловлены гидроцефалией, расширением боковых желудочков, мальформацией Chiari I типа. Встречаются кожные аномалии в виде грыж, отсутствие подкожно – жировой клетчатки, крипторхизм, миопия.

Характерные изменения сердечно-сосудистой системы – пролапс митрального клапана, митральная и аортальная регургитация, вместе с тем не встречаются расширение и диссекция аорты.

К рентгенологическим признакам относятся аномалия C1-C2 (шейных позвонков/атланта-окципитального сочленения), широкий большой (передний) ридничок, тонкие ребра, 13-я пара ребер, квадратная форма тела позвонков и остеопороз или остеопения [19].

Акромелическая группа дисплазий включает три редких заболевания: гелеофизическая дисплазия,

синдром Weill-Marchesani, акромикрия. Для всех заболеваний группы характерными признаками являются низкий рост, короткие конечности, ограничение движений в суставах [20].

Гелеофизическая дисплазия (Geleophysic dysplasia 1, geleophysic dysplasia 2) относится к генетически гетерогенным заболеваниям, обусловленным аутосомно-рецессивными мутациями в гене ADAMTSL2 (GPHYSD1; MIM 231050) или аутосомно-доминантными мутациями в экзонах 41 и 42 гена FBN1 (GPHYSD2; MIM 614185) [21].

Типичными основными клиническими проявлениями являются пропорциональный невысокий рост, короткие руки и ноги, ограничения подвижности суставов, утолщения кожи, круглое полное лицо с «солнечным», «счастливым» выражением, короткий нос с вывернутыми ноздрями и плоской спинкой, полные щеки, гипертелоризм, тонкая верхняя губа. К дополнительным признакам относят гепатомегалию, стеноз трахеи, рецидивирующие респираторные заболевания и заболевания среднего уха. Рентгенологическое исследование выявляет задержку костного возраста, широкие проксимальные фаланги, конусообразные эпифизы фаланг, укорочение длины трубчатых костей, эквиноварусная косолапость, яйцевидная форма позвонков [22].

Причиной раннего (до достижения возраста 5 лет) неблагоприятного прогноза жизни нередко (33% диагностированных случаев) являются прогрессирующая сердечная недостаточность, развивающаяся на фоне утолщения створок клапанов сердца и стеноза отверстий (митральный, аортальный стеноз, стеноз легочной артерии), дыхательная недостаточность, возникающая в результате стеноза трахеи. Максимальная продолжительность жизни – 30 лет [22, 23].

Дефекты в гене фибриллина 1 диагностируют при **синдроме Weill-Marchesani** с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным наследованием. Синдром Weill-Marchesani (WMS1; MIM 277600) с аутосомно-рецессивным наследованием обусловлен мутациями гена ADAMTSL10 на хромосоме 19 p13.2, с аутосомно-доминантным наследованием (WMS2; MIM 608328), вызван мутациями в гене фибриллина 1 на хромосоме 15q21. Выделяют фенотипически подобный аутосомно-рецессивный 3-й вариант синдрома (WMS3; MIM 614819), обусловленный мутацией в гене LTBP2 на хромосоме 14q24. Не было выявлено каких-либо клинических различий между WMS1 и WMS2 [24].

Синдром Weill-Marchesani встречается редко, распространенность – 1:100 000 населения и характеризуется невысоким ростом (мужчины – 142–167, женщины – 130–157 см), брахидактилией, брахицефалией, тугоподвижностью суставов, умственной отсталостью, аномалиями глаз, в том числе

microspherophakia, эктопия хрусталика, тяжелая миопия и глаукома. Эктопия хрусталика — двухсторонняя, книзу — встречается в 50% случаев среди подростков или в начале 3 декады жизни, часто сопровождается сферофакией. Вторичная закрытоугольная глаукома может развиваться в результате сферофакии и смещения хрусталика вперед, несмотря на то, что возможно наличие врожденной аномалии. Другие проявления включают асимметричную длину оси и пресенильную деструкцию стекловидного тела [25].

Пороки развития сердечно-сосудистой системы определяют не часто, описаны открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, аортальный стеноз, пролапс митрального клапана, митральная и трикуспидальная регургитация, удлинение интервала QT [26].

Пренатальная диагностика проводится при беременности пациентки с повышенным риском развития у ребенка синдрома Weill-Marchesani с помощью анализа ДНК, выделенного из фетальных клеток, полученных путем амниоцентеза. Обычно выполняется в сроки гестации 15–18 недель. Биопсию хориона выполняют в срок 10–12 недель гестации.

Дисплазия при врожденном недоразвитии костей лица и конечностей — акромикрия (Acromicric dysplasia; ACMICD; MIM 102370) относится к редким заболеваниям, встречается <1 случая на 1 000 000 населения. Акромикрия является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным мутацией в экзоне 41 и 42 гена фибриллина 1. Описано сорок наблюдений пациентов с акромикрией. Тип наследования аутосомно-доминантный, наиболее характерными клиническими признаками являются изменения опорно-двигательного аппарата: низкий рост, короткие руки и ноги, незначительные лицевые дизморфии, нормальное интеллектуальное развитие [27].

При рождении дети имеют нормальные антропометрические показатели, в процессе роста в постнатальном периоде ростовые показатели отстают от физиологических характеристик. Рост взрослых людей не превышает 130 см, наблюдают укорочение нижних и верхних конечностей.

При рентгенологическом исследовании определяют признаки поражения костей рук и ног: короткие

пястные кости и фаланги пальцев, внутренние выемки второй пястной кости, внешнее углубление пятой пястной кости и внутренняя выемка головки бедренной кости, задержка костного возраста. Размеры черепа соответствуют физиологической норме, наблюдают признаки лицевой дизморфии: лицо округлой формы, широкий нос с вывернутыми концами ноздрями, удлинение бороздки под носом, утолщены губы, небольшой рот. Мышечная система развита хорошо, функция суставов ограничена. Определяют изменения позвоночного столба, частые респираторные заболевания, заболевания ушей, осиплость голоса, близорукость.

Поражение сердца (двустворчатый аортальный клапан, дефект межпредсердной перегородки) встречается редко и не влияет на прогноз жизни. Антенатальная диагностика вызывает трудности, прогноз для пациентов благоприятный [28].

Таким образом, мутации в гене фибриллина 1 обуславливают развитие плеiotропных синдромов, связанных с распространенностью соединительной ткани в организме человека и характеризующихся аномалиями скелета, сердечно-сосудистой системы, глаз и кожи. Ожидаемые клинические признаки при каждой мутации посредством общих механизмов, казалось бы, должны быть подобны. Вместе с тем, фенотипические проявления при акромелической группе дисплазий в виде низкого роста и брахидактилии коренным образом отличаются от высокоростости и арахнодактилии, характерных для лиц с синдромом Марфана. В сложных патогенетических механизмах развития фибриллинопатий типа 1 участвуют не только элементы внеклеточного матрикса и факторы роста, но и клеточные элементы, модулирующие свои функции под влиянием микросреды. Несмотря на определенные достижения в понимании молекулярно-генетической природы нарушений, возникающих при наиболее изученной фибриллинопатии — синдроме Марфана, в клинической практике нередко приходится сталкиваться с диагностическими трудностями и необходимостью динамического наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы при марфано-подобных состояниях.

Литература

1. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guide for physicians. SPb.: ELBI SPb; 2009. Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИС СПб, 2009).
2. Kielty C. M., Sherratt M. J., Marson A., et al. Fibrillin microfibrils. Adv Protein Chem. 2005; 70:405–36.
3. Bowers S. L., Banerjee I., Baudino T. A. The extracellular matrix: at the center of it all. J Mol Cell Cardiol 2010; 48 (3):474–82.
4. Corson G. M., Charbonneau N. L., Keene D. R., et al. Differential expression of fibrillin-3 adds to microfibril variety in human and avian, but not rodent, connective tissues. Genomics 2004; 3 (83):461–72.
5. Zhang H., Apfelroth S. D., Hu W., et al. Structure and expression of fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. J Cell Biol 1994; 124:855–63.
6. Dietz H. C., Pyeritz R. E. Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. Hum Mol Genet 1995; 4 (spec no):1799–809.
7. Dietz H. C., Loeys B., Carta L., et al. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. Am J Med Genet 2005; 139:4–9.
8. Faivre L., Collod-Beroud G., Callewaert B., et al. Pathogenic FBN1 mutations in 146 adults not meeting clinical diagnostic criteria for Marfan syndrome: further delineation of type 1 fibrillinopathies and focus on patients with an isolated major criterion. Am J Med Genet 2009; 149A (5):854–60.
9. Halliday D. J., Hutchinson S., Lonie L., et al. Twelve novel FBN1 mutations in Marfan syndrome and Marfan related phenotypes test the feasibility of FBN1 mutation testing in clinical practice. J Med Genet 2002; 39:589–93.
10. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome J Med Genet 2010; 47:476–85.

11. Inherited Connective Tissue Disorders in Cardiology. Diagnostic and Treatment. *Russ J Cardiol* 2013; 1 (99), Suppl. 1. Russian (Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российский кардиологический журнал 2013; 1 (99), приложение 1).
12. Ades L.C., Holman K.J., Brett M.S. et al. Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene. *Am J Med Genet* 2004; 126A:284–9.
13. Robinson P.N., Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet* 2000; 37:9–25.
14. Zemtsovsky E.V., Malev E.G. Minor abnormalities of the heart and dysplastic phenotypes. SPb.: Publishing House "IFEREL", 2012. Russian (Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012).
15. Liu T., McCalmonet T.H., Frieden I.J. et al. The stiff skin syndrome: Case series, differential diagnosis of the stiff skin phenotype, and review of the literature. *Arch Dermatol* 2008; 144:1351.
16. Jablonska S., Blaszczyk M. Scleroderma-like indurations involving fascias: an abortive form of congenital fascial dystrophy (stiff skin syndrome). *Pediatr Dermatol* 2000; 17 (2):105–10.
17. Ades L.C., Sullivan K., Biggin A., et al. FBN1, TGFB1, and the Marfan-craniosynostosis/mental retardation disorders revisited. *Am J Med Genet* 2006; 140:1047–58.
18. Kosaki K., Takahashi D., Udaka T., et al. Molecular pathology of Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Med Genet* 2006; 140:104–8.
19. Loeys B.L., Gerber E.E., Riegert-Johnson D., et al. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *SciTransl Med* 2010; 2:20–3.
20. Le Goff C., Cormier-Daire V. Genetic and molecular aspects of acromelic dysplasia. *PediatrEndocrinol* 2009; Rev 6:418–23.
21. Le Goff C., Mahaut C., Wang L.W. Mutations in the TGFβ Binding-Protein-Like Domain 5 of FBN1 Are Responsible for Acromelic and Geleophysic Dysplasias. *Am J Hum Genet* 2011; 89 (1):7–14.
22. Scott A., Yeung S., Dickinson D., et al. Natural history of cardiac involvement in geleophysic dysplasia. *Am J Med Genet* 2005; 132A (3):320–3.
23. Giray O., Kr M., Bora E., et al. Clinical and morphological phenotype of geleophysic dysplasia. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health* 2008; 2 (28):161–4.
24. Dagoneau N., Benoit-Lassel C., Huber C. et al. ADAMTS10 mutations in autosomal recessive Weill-Marchesani syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75:801–6.
25. Dal D., Sahin A., Aypar U. Anesthetic management of a patient with Weill-Marchesani syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:369–70.
26. van de Woestijne P.C., HarkelbA. Derk-J.T., Bogers Ad J.J.C. Two patients with Weill-Marchesani syndrome and mitral stenosis. *Interact CardioVascThoracSurg* 2004; 3 (3):484–5.
27. Faivre L., Le Merrer M., Baumann C., et al. Acromelic dysplasia: long term outcome and evidence of autosomal dominant inheritance. *J Med Genet* 2001; 38:745–9.
28. Chang B.M., Liebmann J.M. et al. Angle closure in younger patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002; 100:201–12.

Clinical diagnostics of fibrillinopathies (type 1)

Trisvetova E. L.

Diagnostic criteria are presented for the syndromes related to mutations of fibrillin gene type 1 (such as Marfan syndrome, ectopia lentis, MASS phenotype, mitral valve prolapse syndrome, stiff skin syndrome, Shprintzen-Goldberg syndrome) and for the acromelic group of dysplasias (such as geleophysic dysplasia, Weill-Marchesani syndrome, and acromicria).

Russ J Cardiol 2013; 2 (100): 89-93

Key words: fibrillinopathies, Marfan syndrome, diagnostic criteria.

Belorussia State Medical University, Minsk, Belorussia.