doi:10.11659/jjssx.10E019055

·综 述·

马方综合征的诊断与治疗研究进展

冯 宇,计晓娟 [重庆医科大学附属儿童医院心血管内科,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆),儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014]

[摘 要] 马方综合征(MFS)是一种常染色体显性遗传结缔组织疾病,发病率为2/10 000~3/10 000。MFS易累及心血管系统、骨骼系统、视觉系统等,其心源性猝死发生率明显高于正常人群。临床主要依据2010年修订版Ghent诊断标准进行诊断,基因检测可以协助诊断。MFS的治疗有内科治疗与手术治疗,内科治疗主要延缓病情发展,改善瓣膜反流;外科手术治疗选择置换主动脉根部及主动脉瓣的Bentall。早期有效诊断、及时干预治疗可以延缓MFS的病理进展。

[关键词] 马方综合征;临床诊断;鉴别诊断;主动脉手术;基因检测;基因治疗;预后

[中图分类号] R654.2 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-10-16

Progress of the diagnosis and treatment of Marfan syndrome

FENG Yu, JI Xiao-juan [Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders (Chongqing), China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Infection and Immunity, Chongqing 400014, China]

Abstract: Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant connective tissue disease with an incidence of about 2 to 3 in 10 000, easily involved in cardiovascular system, skeletal system, visual system and so on. The incidence of sudden cardiac death in MFS patients is significantly higher than that in normal population. Clinical diagnosis is mainly based on the 2010 revised Ghent diagnostic standard, and genetic testing can assist in diagnosis. The treatment for MFS includes medical treatment and surgical treatment. Medical treatment is mainly to delay the development of the disease and to ameliorate valvular regurgitation. Surgical treatment is mainly Bentall operation with replacement of aortic root and aortic valve. Early effective diagnosis and timely intervention can delay the pathological progress of MFS.

Keywords: Marfan syndrome; clinical diagnosis; differential diagnosis; aortic surgery; genetic testing; genetic therapy; prognosis

马方综合征(marfan syndrome, MFS)是一种罕见的以常染色体显性遗传为主的结缔组织疾病。MFS在活产婴儿中的发病率为2/10 000~3/10 000,无性别、种族差异,约75%有家族史,呈散发性发病,无地域性,大多数患者的父母非近亲结婚[1-4]。为减少漏诊、误诊率,为治疗方案的选择提供更好的参考意见,本文就国内外MFS的病因、不同表型、临床诊疗及其预后的研究进展综述如下。

1 发病机制

目前MFS分子水平病因尚未明确,主要致病基因为15号染色体(15q21.1)上的FBN1。另外,TGFBR1、TGFBR2也是MFS的致病基因[5]。Verstraeten等[6]认为FBN1突变使TGF-β的活性和信号转导失调,导致纤维蛋白原-1(fibrinogen-1, Fib-1)的合成质量下降、数量减少,干扰原纤维的组装,引起结缔组织伸展过度,致使携带者出现相应的表型,如主动脉扩张等[7]。约90%的MFS病例可以检测出FBN1基因突变[3],约10%典型MFS表型的病例未发现FBN1基因突变。FBN1基因突变的人群中约12%发生了MFS。

FBN1基因型与MFS表型之间关系复杂,该基因突变有较高外显率,但其表型在家族间和家族内具有相当大的变异性[3]。在FBN1的通用突变数据库(universal mutationdatabase for FBN1, UMD-FBN1)中已登记的与MFS相关突变位点超过2 000种[8]。这些突变包括点突变、缺失、插入及剪切突变[3]。约2/3突变为错义突变,无义突变约占所有报告突变的10%,除新生儿MFS外无明显的突变热点。新生儿MFS突变主要位于外显子24~32区域,可致严重表型,累及器官且病情进展迅速。目前尚不能单独根据突变类型和位点预测患者是否患有MFS。

2 基因表型

2.1 骨骼系统

长骨不成比例过度生长及韧带松弛是MFS最显著的表现,常发生发展于儿童时期。肋骨过度生长挤

[基金项目] 中国博士后基金特别资助项目(2018T110949);重庆市科学技术委员会社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2016shmszx130009)

[通信作者] 计晓娟,E-mail:jixiaojuan2003@163.com

压胸廓,导致 MFS 胸部畸形,形成鸡胸或漏斗胸。在无严重脊柱侧凸时,上下肢的过度生长导致 MFS 患者身体上下比例减小,上肢跨长/身高 >1.05。约 60% 的 MFS 患者存在胸腰椎脊柱侧凸,严重者可有腰背疼痛或限制性通气障碍。在成人 MFS 患者中背痛的发生率为普通人群的 3 倍[9]。MFS 患者关节可正常,也可出现挛缩[2]。细长指及关节松弛可导致 Steinberg 指征及 Walker-Murdoch 腕征阳性。内侧踝骨移位引起足弓塌陷所致扁平足,通常并发膝、髋关节异常。面部颅骨特征主要为长而窄的颅骨、眼球内陷、睑裂下斜、颧骨扁平、颌后缩。

2.2 心血管系统

MFS 心血管并发症包括升主动脉扩张伴或不伴主动脉瓣反流或主动脉窦扩张、主动脉不同部位扩张或夹层、二尖瓣脱垂伴或不伴二尖瓣反流、二尖瓣环钙化、主肺动脉扩张等。

主动脉根部疾病(引起动脉瘤样扩张、主动脉瓣关闭不全和主动脉夹层)是导致 MFS 的并发症和病死的主要原因。左心室持续射血冲击主动脉壁,加之 MFS 血管壁结缔组织异常,逐渐导致主动脉壁弹性纤维病理性拉长,顺应性下降,僵硬度增大,导致主动脉根部逐渐扩张 。未经诊断和未经治疗的 MFS 常伴有主动脉夹层。主动脉夹层的高危因素有主动脉窦部直径大于 5 cm、升主动脉扩张大于主动脉窦、主动脉根部扩张速率快(每年扩张超过5%,即成人男性每年 1.5 mm 以上,成人女性每年 1.7 mm 以上)[10]、主动脉夹层家族史。主动脉夹层可发生于升主动脉、降主动脉或腹主动脉等不同部位,若主动脉根部夹层阻塞冠状动脉开口,可能发生心肌梗死。

MFS 还可合并二尖瓣脱垂、三尖瓣脱垂等非特异性症状,MFS 中儿童更易发生瓣膜异常,成人则以主动脉并发症为主,肺动脉并发症较少见[11-12]。二尖瓣脱垂在 MFS 中的发生率随年龄增加,女性发生率更高,为 40% ~54% MFS 合并二尖瓣脱垂[13]。腱索自发性断裂或感染性心内膜炎易加重二尖瓣关闭不全。

2.3 视觉系统

MFS 眼部病变主要包括双侧晶状体异位(36% ~49%),近视(28%)及视网膜脱落(0.78%)[14-15]。悬韧带纤维断裂导致儿童早期发生晶状体异位。MFS 近视与眼球轴延长有关,且增加视网膜脱落风险[16]。早期发现、及时纠正屈光不正可有效防止近视,12 岁以后恢复视敏度较困难[7]。

2.4 其他系统

63% ~92% 的 MFS 患者合并硬脊膜膨出,可出现腰痛,需行腰骶部 CT 或 MRI 进行评估[17]。MFS 患者皮肤因弹力纤维变性、脆弱,可发生皮纹萎缩、牵拉痕、复发性疝或切口疝。MFS 患者合并自发性气胸、肺尖肺大泡、多囊肾也有文献报道[18]。

3 MFS 系统评分

2010 年修订版 Ghent 诊断标准[12],根据特殊面容、骨骼系统体征、二尖瓣病变、近视、皮纹萎缩、气胸等对 MFS 进行临床系统评分(总分 20 分,评分≥7 分表示系统受累),见表 1。2010 年的诊断标准较 1996 年的更强调心血管系统的临床表型、晶状体脱位及 FBN1 基因突变。

表 1 2010 年修订版 Ghent 诊断系统评分

临床特征		分数
3 种及以上面部特征:长形头颅、眼球内陷、睑裂下斜、颧骨发育不全、颌后缩		1
腕征和指征	同为阳性	3
	仅 1 个阳性	1
后足畸形	足外翻合并扁平足	2
	扁平足	1
肘关节外展减小		1
鸡胸		2
漏斗胸或胸部不对称		1
上半身/下半身比例减少或上肢跨长/身高 >1.05		1
脊柱侧凸或胸腰部脊柱后凸		1
髋臼前突		2
硬脊膜膨出		2
二尖瓣脱垂		1
近视 >3 屈光度		1
皮纹萎缩(牵拉痕)		1
气胸		2

上半身/下半身比例:白种成人 <0.85,黑种成人 <0.78,儿童 0~5 岁 <1,6~7 岁 <0.95,8~9 岁 <0.9,超过 10 岁 <0.85,暂无亚洲人数据

4 诊断

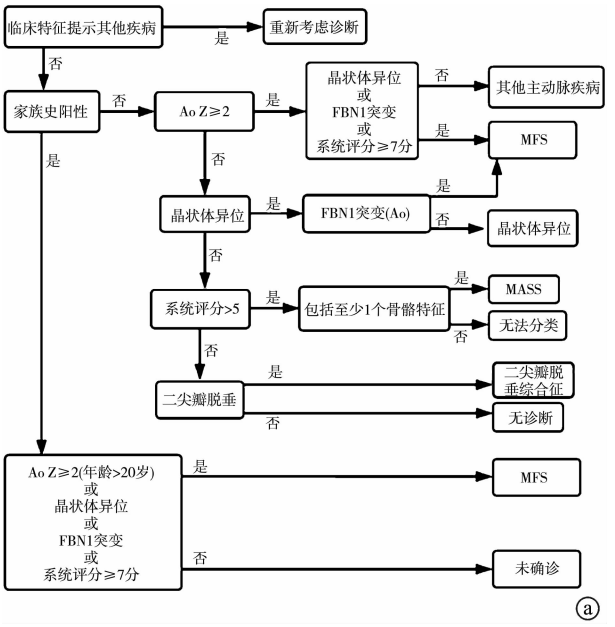
有无 MFS 家族史、主动脉直径 Z 值、晶状体异位、FBN1 突变、Ghent 系统评分≥7 分等均为 MFS 的诊断要点。Dean 等[7]提出的不同年龄 MFS 的诊断流程可供借鉴(图 1)。

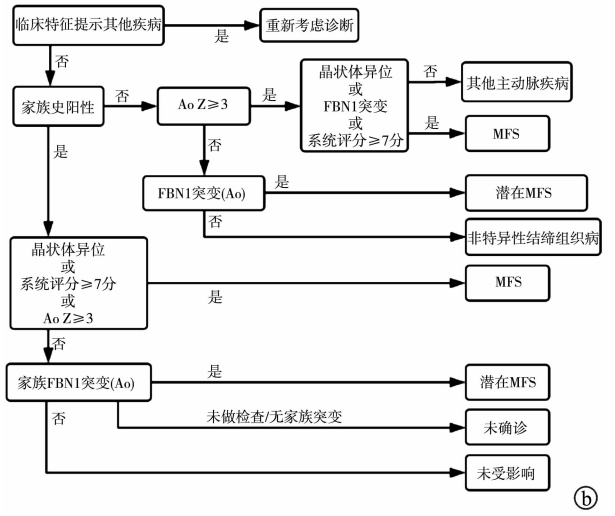
年龄 <20 岁、无家族史、系统评分 <7 分、主动脉根部 Z 值 <3、无 FBN1 突变可诊断为“非特异性结缔组织紊乱”,需随访至成人;若有 FBN1 突变,但主动脉根部Z 值 <3,可诊断为潜在 MFS[12];若家族史呈阳性,但 Ghent 评分 <7 分,需随访且定期再评估至少到 20 岁[7]。

5 辅助检查

超声心动图具有无创、快捷的特点,为筛查 MFS 心血管病变首选影像学检查,能检测出绝大部分心血管表型异常。2010 年美国心脏病学会/美国心脏协

会/美国胸外科协会胸主动脉指南推荐,在初始诊断MFS和诊断后6个月时推荐进行超声心动图检查,以评估MFS患者主动脉根部和升主动脉情况,且应至少每年进行1次监测[19]。怀疑MFS时,超声心动图检查不仅应注意主动脉根部,更应多切面评估心脏瓣膜情况。如果经胸超声心动图评估不能精确显示主动脉近端,应采用经食道超声心动图、CT血管造影或核磁共振成像技术检查[12]。裂隙灯、视力检查以评估视觉系统。X射线片、CT检查以评估骨骼系统。





a:≥20岁患者的MFS诊断流程;b:<20岁患者的MFS诊断流程 Ao Z≥2表示主动脉窦直径Z值≥2或存在主动脉窦瘤/夹层;FBN1突变(Ao)指已知与主动脉扩张相关的FBN1突变

图1 诊断流程图

6 鉴别诊断

升主动脉扩张、主动脉窦瘤形成并非MFS的特异临床表现,FBN1基因突变也可在其他疾病中检出。非综合征型家族性胸主动脉瘤主要病变为主动脉窦[2];Ehler-Danlos综合征常发生中型动脉瘤、严重瓣膜功能不全[20];MASS表型(mitral, aortic, skin, and skeletal manifestations,MASS)可检出FBN1突变,可能发展为MFS,诱因及转变率尚不明确[12];Loeys-Dietz综合征表型为升主动脉瘤或动脉夹层,致病原因为TGFBR1、TGFBR2基因突变[2,12]。Sphrintzen-Goldberg综合征可检出FBN1突变,但是表型罕见的动脉瘤[12]。

7 治疗

7.1 药物治疗

内科治疗主要为延缓病情发展,改善瓣膜反流。β-受体阻断剂可降低心脏的收缩力与收缩速度,降低心肌耗氧量,减少二尖瓣反流、主动脉夹层的发生,长期使用可减慢主动脉根部扩张的速度,减缓病程的进展[19]。血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)可明显减少二尖瓣和主动脉瓣反流[21]。

7.2 手术治疗

主动脉根部扩张至5 cm或以上为预防性手术适应证[22]。首选同时置换主动脉根部及主动脉瓣的Bentall手术。预防性治疗的生存率高于急诊主动脉手术,可有效延长MFS患者的寿命[23]。Bentall手术10年生存率为70%,20年生存率为64%[24]。

7.3 心理治疗

在对症治疗时,MFS患者的心理健康亦不容忽视。近20%的MFS患者合并抑郁症,譬如担心病情加重、对下一代的影响、医疗费用等问题[12]。视力、心血管系统及骨骼系统发育畸形,使患者生命质量降低,容易产生不满、苦闷、焦虑、急躁等情绪,对生活失去信心,同时MFS患者在升学、就业和社会交往等方面承受着巨大压力,需要及时的心理辅导和人文关怀[25]。

8 预后及展望

MFS主要累及骨骼、眼、心血管三大系统。其临床特点主要有全身管状骨细长,蜘蛛样指(趾),关节松弛,眼晶状体异位,心脏大血管常好发升主动脉根部扩张,急慢性主动脉夹层,主动脉瓣反流及二尖瓣脱垂。MFS视力疾病的预后总体良好[16]。有文献报道氯沙坦和阿替洛尔在减缓主动脉扩张方面无区别[26]。未来药物干预有待于研究有效的分子靶点。

MFS患者多数在中青年死亡。未接受干预治疗的MFS患者平均寿命为32岁,若心血管系统受累,则会影响预期寿命,绝大多数患者死于心血管并发症,若患者主动脉损害进展较快,出现症状后多数在2年内

死亡。但随着药物、手术干预方案的优化,MFS 患者平均预期寿命从 30 岁提高到了 70 岁[27]。

目前临床对怀疑 MFS 的患者尚未常规行基因检测。基因检测有助于 MFS 诊断,可识别其他疾病(如 LDS 或 FTAA 综合征),可改变患者的内科或外科治疗或随访,有助于确定可能受累的家庭成员以及产前诊断性试验[12]。

基因治疗将是未来 MFS 治疗的研究热点,有研究提出利用 siRNA 技术特异性,阻断突变 FBN1 基因表达,可抑制升主动脉瘤样扩张[28]。如何预测候选突变位点的表型,确定基因干预有效的靶点,成为首要关注的问题和技术难点。基因治疗的医学伦理学问题也有待进一步的完善。

[参考文献]

[1] Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1][J]. Eur J Hum Genet, 2010, 18(9). doi:10.1038/ejhg.2010.42.

[2] Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome [J]. Lancet, 2005, 366(9501):1965 - 1976. doi:10.1016/S0140 - 6736(05)67789 - 6.

[3] Gao LG, Luo F, Hui RT, et al. Recent molecular biological progress in Marfan syndrome and Marfan-associated disorders[J]. Ageing Res Rev, 2010, 9(3):363 - 368. doi:10.1016/j.arr.2009.09.001.

[4] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. Corrigendum to:2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases[J]. Eur Heart J, 2015, 36(41):2779. doi:10.1093/eurheartj/ehv178.

[5] De Cario R, Sticchi E, Lucarini L, et al. Role of TGFBR1 and TGFBR2 genetic variants in Marfan syndrome[J]. J Vasc Surg, 2018, 68(1):225 - 233. doi:10.1016/j.jvs.2017.04.071.

[6] Verstraeten A, Alaerts M, Van LL, et al. Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery[J]. Hum Mutat, 2016, 37(6):524 - 531. doi:10.1002/humu.22977.

[7] Dean JCS, Loeys B. Marfan syndrome and related disorders[M]. Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG, 2018:589 - 615.

[8] Franken R, Groenink M, Feenstra HM, et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome[J]. Eur Heart J, 2016, 37(43):3285 - 3290. doi:10.1093/eurheartj/ehv739.

[9] Nelson AM, Walega DR, Mccarthy RJ. The incidence and severity of physical pain symptoms in Marfan syndrome: asurvey of 993 patients [J]. Clin J Pain, 2015, 31(12):1080 - 1086. doi: 10.1097/AJP.0000000000000202.

[10] Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, et al. Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(10):1441 - 1444. doi:10.1016/j.amjcard.2005.06.094.

[11] Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, et al. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited[J]. Echocardiography, 2009, 26(4):357 - 364. doi:10.1111/j.1540 - 8175.2008.00825.x.

[12] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome[J]. J Med Genet, 2010, 47(7):476 - 485. doi:10.1136/jmg.2009.072785.

[13] Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, et al. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(7):1048 - 1053. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.038.

[14] Salchow DJ, Gehle P. Ocular manifestations of Marfan syndrome in children and adolescents [J]. Eur J Ophthalmol, 2019, 29(1):38 - 43. doi:10.1177/1120672118761333.

[15] Loeys B, De Backer J, Van Acker P, et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome[J]. Hum Mutat, 2004, 24(2):140 - 146. doi:10.1002/humu.20070.

[16] Sandvik GF, Vanem TT, Rand-Hendriksen S, et al. Ten-year reinvestigation of ocular manifestations in Marfan syndrome[J]. Clin Esp Ophthalmol, 2019, 47(2):212 - 218. doi:10.1111/ceo.13408.

[17] Kohns DJ. Interventional spine considerations for dural ectasia in a patient with Marfan syndrome[J]. Am J Phys Med Rehab, 2018, 97(1):6 - 8. doi:10.1097/PHM.0000000000000738.

[18] Zhang L, Gao LG, Zhang M, et al. Genotype-phenotype analysis of F-helix mutations at the kinase domain of TGFBR2, including a type 2 Marfan syndrome familial study[J]. Mol Vis, 2012, 18(7 - 8):55 - 63. doi: 10.1186/1476 - 4598 - 11 - 3.

[19] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(14):e27 - e129. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.015.

[20] Malfait F, Wenstrup RJ, De Paepe A. Clinical and genetic aspects of Ehlers-Danlos syndrome, classic type[J]. Genet Med, 2010, 12(10):597 - 605. doi:10.1097/GIM.0b013e3181eed412.

[21] Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Eur Heart J, 2015, 36(32):2160 - 2166. doi:10.1093/eurheartj/ehv151.

[22] Meijboom L, Nollen GJ, Mulder BJM. Prevention of cardiovascular complications in the Marfan syndrome[J]. Vasc Dis Prev, 2004, 1(1):79 - 86. doi:10.2174/1567270043480850.

[23] Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(5):1344 - 1349. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.01.073.

[24] Nicolo F, Romeo F, Lio A, et al. Long-term results of aortic root surgery in Marfan syndrome patients: asingle-center experience[J]. J Heart Valve Dis, 2017, 26(4):397 - 404.

[25] Radonic T, De Witte P, Groenink M, et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome[J]. Clin Genet, 2011, 80(4):346 - 353. doi:10.1111/j.1399 - 0004.2011.01646.x.

[26] Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, et al. Efficacy of losartan *vs.* atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial[J]. Eur Heart J, 2016, 37(12):978 - 985. doi:10.1093/eurheartj/ehv575.

[27] Takeda N, Hara H, Fujiwara T, et al. TGF-β signaling-related genes and thoracic aortic aneurysms and dissections[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7):2125 - 2143. doi: 10.3390/ijms19072125.

[28] 公 兵. 长链非编码 RNA NR_024430 在马凡氏综合征血管病变发生发展中的机制研究[D]. 北京协和医学院;中国医学科学院;清华大学医学部;北京协和医学院中国医学科学院, 2016. doi:10.7666/d.Y3074974.

(编辑:刘 艺)