

68.马方综合征

概述

马方综合征 (Marfan syndrome, MFS) 是一种常染色体显性结缔组织遗传病。以骨骼、眼及心血管 3 大系统的缺陷为主要特征。是最早由法国儿科医生 Marfan 在 1896 年首先提出的一种间质组织先天性缺陷。因累及骨骼使手指细长, 呈蜘蛛指 (趾) 样, 又称蜘蛛指 (趾) 综合征, 之后又由其他医生补充了眼与心脏改变以及家族史, 形成了一个完整的综合征。

病因和流行病学

大多数 MFS 患者有家族史, 但同时又有 15%~30% 的患者是由于自身突变导致的, 这种自发突变率大约是 1/2 万。MFS 属于常染色体显性遗传, 大多数 (>90%) 是由于编码结缔组织蛋白原纤维蛋白-1 的基因 (*FBNI*) 突变所致。少数由于编码转化生长因子- β 受体 (transforming growth factor-beta receptor, TGFBR) 的基因突变所致。在马方综合征病人中, 已发现 600 多个突变位点, 广泛分布在 *FNBI* 基因的整个区域, 多数为错义突变和剪接位点突变, 大部分基因突变导致蛋白功能丧失。原纤维蛋白-1 是形成结缔组织弹性纤维的基础, 弹性纤维遍布身体的各种组织系统, 丧失这种原纤维蛋白提供的结构支持会导致主动脉扩张、动脉夹层甚至破裂以及全身中胚层组织广泛发育不良而产生的多系统损害。

据报道, MFS 发病率为 1/5000~1/3000。马方综合征发病无性别倾向, 其突变率亦无地域倾向。但性别会导致 MFS 的临床表现存在一定的差异, 如有回顾性观察发现男性 MFS 升主动脉扩张发病率以及血管事件的危险性比女性高出 40%。

临床表现

MFS 患者可以出现以下几个系统的临床表现。

1. 心血管系统 可以导致主动脉根部扩张、主动脉瓣关闭不全和主动脉夹层; 也可能会有二尖瓣脱垂伴或不伴关闭不全。对于 *FBNI* 基因突变导致的 MFS, 升主动脉扩张患病率随着患者年龄的增长而增加。从 30 岁至 60 岁, 患病率从 53% 上升至 96%。患者可以表现为气促、胸痛、心悸、头晕、晕厥或者咯血。

查体表现为心界向左下扩大，听诊在二尖瓣区可以闻及收缩期杂音，在主动脉瓣听诊区可闻及舒张期为主的双期杂音，可有周围血管征以及心力衰竭的体征。

2.骨骼表现 瘦高身材、手指和脚趾细长、两臂平伸的距离超过身高、脊柱侧凸或后凸、漏斗胸或者鸡胸、关节松弛、扁平足等。

3.眼部异常 眼部病变占 50%~70%，包括角膜扁平、眼球轴延长、视网膜剥离、白内障、晶状体脱位或半脱位、虹膜震颤或轻度震颤、瞳孔移位、晶体混浊等。

4.其他 硬脊膜膨出、萎缩纹、复发性疝或切口疝、高腭穹等。

辅助检查

1.心电图 无特异性改变，可合并各种心律失常。

2.胸部 X 线 可见左心室扩大或心影呈对称性增大，心脏呈主动脉型外观，升主动脉增宽、主动脉结增大、主动脉弓突出，肺动脉段相对凹陷，肺淤血。骨 X 线可见四肢长骨均显示细长，骨质疏松，皮质变薄，跖趾、掌指骨细长形，脊柱侧弯或后凸侧弯，脊柱裂或者硬膜缺如。

3.超声心动图 可见主动脉根部和（或）升主动脉扩张、主动脉瓣反流或者二尖瓣脱垂。

4.眼部检查 可发现晶状体脱位。

5.CT 和磁共振及心血管造影 部分患者可发现有左心室扩大、二尖瓣脱垂、主动脉瓣反流、升主动脉瘤、主动脉夹层以及腹主动脉瘤等。

6.基因检测 检测到 *FBNI* 或 *TGFBR1/2* 突变有助于诊断。

诊断

目前多采用 2010 年修订版 Ghent 标准。主要包括家族史、体征、影像学（超声心动图）检查、眼科检查（裂隙灯检查）和基因检测。

1.无 MFS 家族史的患者，满足以下任一情况，可诊断。

(1) 主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 或者主动脉根部夹层，晶状体异位，并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变。

(2) 主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 或者主动脉根部夹层, 并且检测到致病性 *FBNI* 基因突变。

(3) 主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 或者主动脉根部夹层, 系统评分 ≥ 7 , 并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变。

(4) 晶状体异位伴主动脉瘤, 并且检测到致病性 *FBNI* 基因突变。

2. 有 MFS 家族史的患者, 满足以下任一情况, 可诊断

(1) 晶状体异位;

(2) 系统评分 ≥ 7 , 并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变;

(3) 主动脉根部 Z 评分 ≥ 2 (20 岁以上) 或 ≥ 3 (20 岁以下), 或者主动脉根部夹层, 并排除 Sphrintzen-Goldberg 综合征、Loeys-Dietz 综合征和血管型 Ehlers-Danlos 综合征等类似疾病和相关基因突变。

3. 系统评分达到 7 分认为有诊断参考价值 评分点包括同时有拇指征和腕征 3 分 (如果仅有一项则 1 分), 鸡胸 2 分, 漏斗胸 1 分, 足跟畸形 2 分 (扁平足 1 分), 气胸史 2 分, 硬脊膜膨出 2 分, 髌臼内陷 2 分, 上部量/下部量减小、臂长/身高增加且无脊柱侧凸 1 分, 脊柱侧凸或胸腰段脊柱后凸 1 分, 肘关节外展减小 1 分, 面征[以下 5 项特征中至少 3 项: 长头畸形 (头指数降低或头部宽/长比降低)、眼球下陷、睑裂下斜、颧骨发育不良、颌后缩]1 分, 皮纹 1 分, 近视大于 300 度 1 分, 二尖瓣脱垂 1 分。

鉴别诊断

MFS 需要与以下疾病进行鉴别: 家族性主动脉瘤和夹层综合征; 先天性挛缩性蜘蛛指; 二尖瓣脱垂综合征; 晶状体脱位综合征; Loeys-Dietz 综合征; Weill-Marchesani 综合征; Sphrintzen-Goldberg 综合征; Ehlers-Danlos 综合征; Stickler 综合征遗传性关节眼病; 先天性二叶瓣主动脉瓣病变伴主动脉病变; 高胱氨酸尿症; MASS 表型 (二尖瓣脱垂、主动脉根部直径在正常上限, 皮肤改变和脊柱侧弯、胸廓畸形以及关节过度活动)。

治疗

MFS 患者的死亡有 95% 源于心血管系统——主动脉夹层、破裂和心衰。因此需要重点关注主动脉病变。MFS 的治疗分为一般治疗、药物治疗和外科治疗。

1. 一般治疗

(1) 主动脉监测：MFS 患者应该在诊断及诊断 6 个月后进行超声心动图检查，以确定主动脉根部和升主动脉的直径及其增大的速率，此后监测的频率根据主动脉直径和增长的速率来决定。

(2) 限制剧烈活动：很多 MFS 患者可以参加低至中等强度（4~6 个代谢当量）的休闲运动，建议避免接触性运动和过度锻炼、尤其是避免需要进行 Valsalva 动作的等长运动。

2. 药物治疗

(1) β 受体拮抗剂：推荐 MFS 的成人和儿童使用 β 受体拮抗剂治疗，以降低主动脉扩大的速度，除非存在禁忌证。

(2) 血管紧张素 II 受体拮抗剂：建议在 β 受体拮抗剂治疗基础上，根据耐受程度加用一种血管紧张素 II 受体拮抗剂，以减缓 MFS 患者主动脉根部扩张速率。

3. 外科治疗

(1) 2010 年 ACC/AHA/AATS 指南推荐 MFS 患者在主动脉直径 $\geq 50\text{mm}$ 时进行择期主动脉根部置换术手术，以避免急性夹层或破裂。直径 $< 50\text{mm}$ 时进行手术修复的适应证包括：快速增宽（ $> 5\text{mm}/\text{年}$ ），有在直径小于 50mm 时发生主动脉夹层的家族史，或存在进行性主动脉瓣关闭不全。对于重度二尖瓣关闭不全，如伴有相关症状或伴有进行性左心室扩张或左心室收缩功能异常，推荐进行二尖瓣修补或置换。

(2) 此外，建议 MFS 患者每年进行眼科评估，眼部治疗包括矫正近视、对视网膜撕裂和脱落进行光凝以及必要时手术摘除晶体。可通过支具治疗脊柱侧凸，但当弯曲超过 40° 时需要考虑手术矫正。对于严重的胸畸形、复发性气胸以及关节松弛导致的关节病可能也需要手术。

诊疗流程（图 68-1）

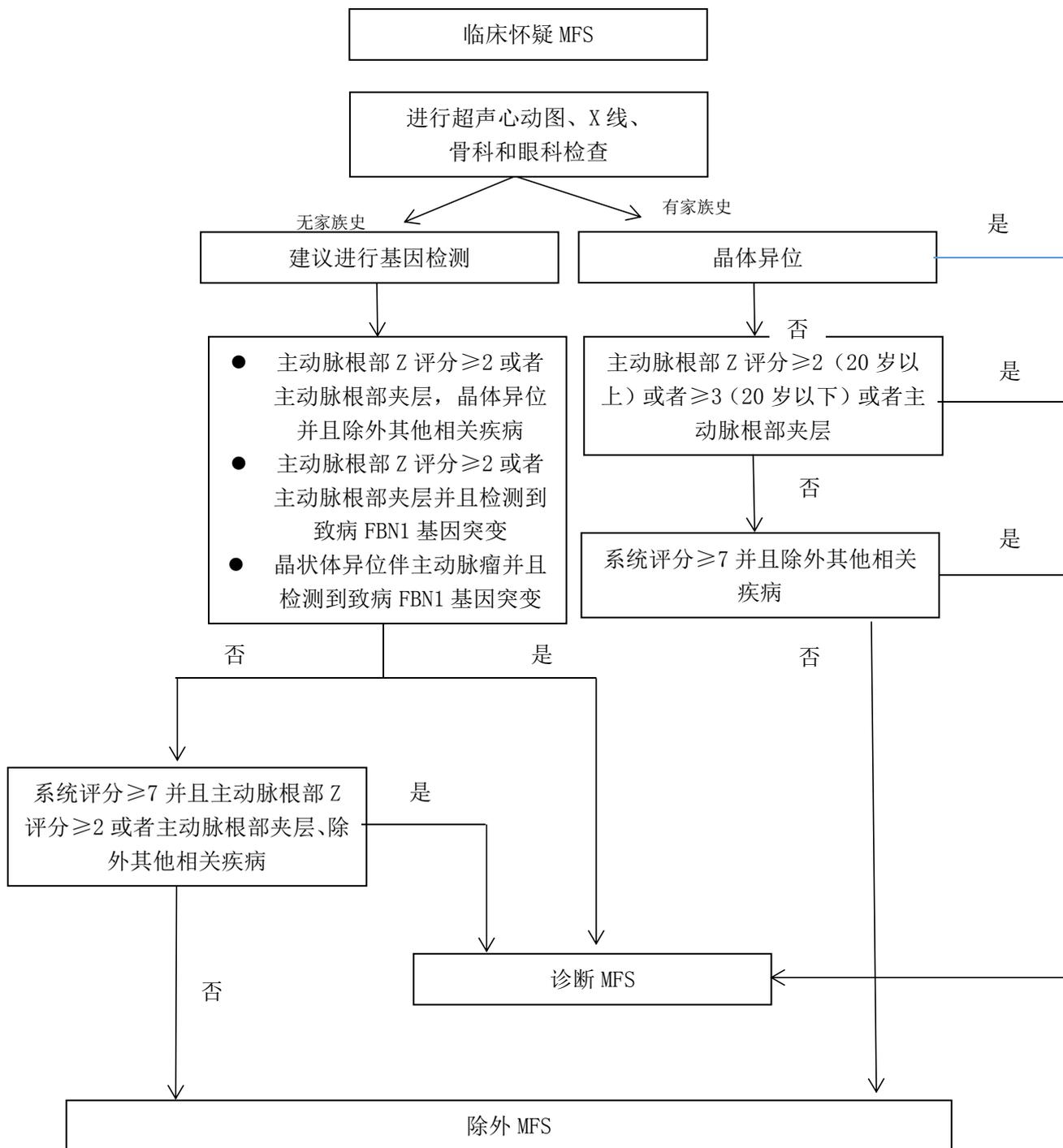


图68-1 马方综合征诊疗流程

参考文献

- [1] Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*, 2005, 366 (9501):1965-1976.
- [2] Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*, 2010, 31:2223-2229.
- [3] 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*, 2010, 121(13):e266-369.
- [4] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 2010, 47(7):476-485.