

个案报道

马凡氏综合征伴脊柱侧凸一家系 3 例报告

Scoliosis in a family with Marfan syndrome: a report of three cases

沙士甫, 朱泽章, 邱 勇, 邱旭升, 刘 臻, 钱邦平, 闫 煌, 江 龙

(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科 210008 南京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.09.20

中图分类号: R593.2, R682.3 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2013)-09-0862-03

马凡氏综合征(Marfan syndrome, MFS)是一种遗传性结缔组织病,由法国医生 Antoine Marfan 在 1896 年首先描述^[1]。它是一组因先天性间质组织缺陷导致的临床综合征,临床表现复杂多样,可累及骨骼系统、心血管系统、视觉系统、肺及中枢神经系统等。MFS 常合并脊柱畸形,其中以脊柱侧凸最为常见,且偶可累及同一家族中多名成员。目前国内关于 MFS 伴发脊柱侧凸的家系报道较少,现将我院诊断为 MFS 伴脊柱侧凸的一家系 3 例患者报告如下。

临床资料 病例 1,女,11.8 岁,同卵双生双胞胎之一,先证者。4 年前出现背部畸形并逐渐加重,有再生障碍性贫血病史。体格检查:体型瘦长,全身营养状况差(图 1a、b),上下肢及手指、足趾细长(图 1c、d),拇指征及腕征阳性(图 1e),双臂展开长大于身高,肌肉欠发达,活动后有胸闷、气短。神经系统检查无肌力减退,感觉、深浅反射及步态无明显异常,大小便正常。X 线片示脊柱胸段右侧凸 Cobb 角 150°(图 1f);胸椎后凸 80°(图 1g)。眼科检查:右眼视力 0.5,左眼视力 0.25,双眼晶状体脱位,双眼虹膜震颤,双侧玻璃体少许混浊。心脏彩色多普勒检查:二尖瓣脱垂伴重度反流,三尖瓣轻至中度反流。

病例 2,女,11.8 岁,同卵双生双胞胎之二,先证者。4 年前出现逐渐加重的背部畸形。体格检查:骨骼肌肉及神经系统查体同例 1(图 2a~d),活动后有气喘、胸闷等表现。X 线片示脊柱胸段右侧凸 Cobb 角 147°(图 2e);胸椎后凸 82°(图 2f)。眼科检查:右眼视力 0.6,左眼视力 0.8,双眼晶状体脱位、虹膜震颤。心脏彩色多普勒检查:二尖瓣脱垂伴中度关闭不全,三尖瓣轻至中度关闭不全。

病例 3,女,37.4 岁,先证者之母。体格检查:体型瘦高,长头颅瘦面(图 3a、b)。神经系统体检无明显异常。X 线片示脊柱上胸段左侧凸 Cobb 角 35°,胸段右侧凸 34°;

胸椎后凸 49°(图 3c、d)。眼科检查:右眼仅有光感,左眼视力 0.5,右眼外斜约 20°,双眼晶状体脱位,左眼玻璃体混浊、后巩膜葡萄肿,右眼漏斗型视网膜脱离,双眼白内障。心脏彩色多普勒检查:主动脉窦部扩张,主动脉瓣轻至中度关闭不全,二尖瓣脱垂伴中度关闭不全,三尖瓣轻至中度关闭不全。

3 例患者均符合马凡氏综合征最新诊断标准^[2]。2 例先证者因家庭原因而拒绝脊柱侧凸矫形手术。先证者母亲畸形程度较轻,目前暂无手术指征。

讨论 MFS 是一种常染色体显性遗传性结缔组织病,人群中发病率约为 0.02%~0.03%^[3],其中约 90%由定位于 15 号染色体长臂(15q21.1)的原纤维蛋白-1(fibrillin-1, FBN1)基因突变所致^[4],最近研究证实 9 号、3 号染色体的转化生长因子 β 受体(transforming growth factor- β receptor, TGFBR)1、2 的基因突变亦与 MFS 发病相关^[5]。FBN1 突变多为单个氨基酸的错义突变,常发生于该蛋白的表皮生长因子样区域,导致半胱氨酸残基合成异常和 FBN1 蛋白二级结构的改变^[6]。最初有学者认为 FBN1 的突变引起纤维蛋白原的结构异常是 MFS 发病的主要原因。近年来的研究发现,纤维蛋白原异常导致转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)信号转导通路活性增高,而 TGF- β 在调节细胞增殖、分化、凋亡及细胞外基质形成中有重要作用。细胞外基质稳态失衡及细胞-基质交互作用的缺失可导致血管重构、基质金属蛋白酶及透明质酸表达上调,从而引起 MFS 一系列临床表现的发生^[7-8]。MFS 患者中约 75%有阳性家族史,25%由新发突变所致^[9]。由于 MFS 呈常染色体显性遗传方式,连续几代发病可具有高度外显率,且表现为基因多效应性特征。

MFS 的诊断主要依靠典型的临床表现或基因诊断。现行国际公认的诊断标准为 2010 年 Ghent 修正标准^[2],具体如下:对于无家族史患者,符合下述标准之一即可诊断为 MFS:①瓦萨瓦试验主动脉根部直径 Z 评分 ≥ 2 或主动脉根部夹层及晶状体脱位;②瓦萨瓦试验主动脉根部直径 Z 评分 ≥ 2 或主动脉根部夹层及 FBN1 基因突

基金项目:国家临床重点专科骨科建设项目和卫生部公益性行业专项(编号:201002018)

第一作者简介:男(1988-),医学博士在读,研究方向:脊柱外科
电话:(025)83105121 E-mail:shatan8833@163.com

通讯作者:朱泽章 E-mail:zhuzezhang@126.com



图 1 病例 1, 女性, 11.8 岁, 先证者之一 a, b 患者瘦长体型 c, d 手指、足趾细长 e 拇指征阳性 f 站立位全脊柱正位 X 线片示脊柱向右侧弯曲, Cobb 角 150° g 侧位 X 线片示胸椎后凸 80° 图 2 病例 2, 女性, 11.8 岁, 先证者之二 a, b 瘦长体型 c 拇指征阳性 d 足趾细长 e 站立位全脊柱正位 X 线片示脊柱向右侧弯曲, Cobb 角 147° f 侧位 X 线片示胸椎后凸 82° 图 3 病例 3, 女性, 37.4 岁, 先证者之母 a, b 瘦长体型, 手指、足趾细长 c 站立位全脊柱正位 X 线片示脊柱侧凸, 上左胸弯 Cobb 角 35° , 右胸弯 34° d 侧位 X 线片示胸椎后凸 49°

Figure 1 Case 1 (Proband 1), a 11.8 year-old female a, b tall and slender habitus c, d arachnodactyly e positive

thumb sign f the long-cassette standing upright posteroanterior radiograph revealed a right thoracic scoliosis of 150° g the lateral radiograph showed a thoracic kyphosis of 80° Figure 2 Case 2 (Proband 2), a 11.8 year-old female a, b tall and slender habitus c positive thumb sign d arachnodactyly e the standing posteroanterior radiograph of the total spine showed a right thoracic scoliosis of 147° f the lateral radiograph demonstrated a thoracic kyphosis of 82° Figure 3 Case 3 (proband's mother), a 37.4 year-old female a, b tall and slender habitus with arachnodactyly c scoliosis showed by the standing posteroanterior radiograph (a proximal left thoracic curve of 35° and a distal right thoracic curve of 34°) d the lateral radiograph revealed a thoracic kyphosis of 49°

变证据; ③瓦萨瓦试验主动脉根部直径 Z 评分 ≥ 2 或主动脉根部夹层及系统性评分 ≥ 7 分; ④晶状体脱位及主动脉根部动脉瘤或夹层伴发 FBN1 基因突变证据。对于有家族史患者, 符合下述标准之一即可诊断为 MFS: ①晶状体脱位; ②系统性评分 ≥ 7 分; ③主动脉根部动脉瘤

或夹层 (20 岁以上患者 Z 评分 ≥ 2 , 20 岁以下患者 Z 评分 ≥ 3)。本报告 3 例患者均伴晶状体脱位, 2 例双胞胎系统性评分均 ≥ 7 分 (拇指征/腕征 3 分、脊柱侧凸 1 分、臂展长/身高比例增大 1 分、二尖瓣脱垂 1 分、近视 1 分), 尽管未行基因检测, 但根据上述 Ghent 标准^[2]均可明确诊

断为MFS。

MFS患者中约50%~60%合并有脊柱侧凸畸形^[10]。与特发性脊柱侧凸不同,MFS伴发的脊柱侧凸具有以下特征:发病年龄较早,发病率与性别、种族无关,双弯、三弯、长胸弯等不典型弯更为多见,常伴有胸椎前凸、胸椎过度后凸、胸腰段后凸等矢状面形态改变,侧凸进展较快(50°以上成年患者平均每年进展3°左右^[10]),常发展为严重僵硬性侧凸。此外,MFS伴脊柱侧凸患者可见椎体双凹征、椎体发育不良、椎体高度增大;椎弓根变细,椎弓根间距变大;椎板变薄等改变;少数病例可伴有腰椎滑脱。本报告2例先证者均于8岁左右发病,并在短时间内进展为严重的侧后凸畸形。该2例双胞胎患者弯型特征(侧弯方向、顶椎位置等)、畸形程度(Cobb角分别为150°、147°,胸椎后凸分别为80°、82°)极为相似,并均伴有椎体高度增加、椎弓根间距增大、椎板变薄等改变(图1、2)。Ambani等^[11]在1975年报道了一对14岁男性双胞胎MFS患者,但这对双胞胎具有不同的弯型特征,分别为脊柱腰段右侧凸15°和腰段左侧凸7°。Ogden等^[12]同样报道了一对15岁同卵双生双胞胎MFS患者,其中1例伴有轻度腰椎侧凸,而另1例并未见明显脊柱畸形。这些患者存在的表型差异可能跟其他基因对突变基因的修饰或调控作用有关,也可能源于后天环境因素的影响。本报告中先证者母亲在37岁时脊柱畸形严重程度远远小于其女儿,这可能与基因修饰、后天环境因素有关。

多数继发于MFS的脊柱侧凸Cobb角较小,无需特殊处理,然而对于继发严重脊柱侧凸的治疗至今仍有一定的挑战性。由于MFS伴发的脊柱侧凸较为僵硬,支具治疗的效果往往较差且疗效难以维持。目前一般认为支具治疗仅适用于Cobb角15°~25°、无明显矢状面畸形且骨骼发育未成熟的患者,以期控制侧凸进展或推迟手术年龄^[13,14]。当脊柱侧凸进展至40°~45°以上时应考虑矫形手术治疗^[15]。本组2例先证者伴有严重脊柱侧凸和后凸畸形,需行手术矫治,但患者家属拒绝矫形手术治疗,未行手术治疗。

参考文献

1. Marfan AB. Un cas de deformation congenitale des quatre membres plus prononcee aux extremités caracterisee par l'al-

longement des os avec un certain degre d'amincissement [J]. Bull Mem Soc Med Hop Paris, 1896, 13: 220-226.

2. 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.
3. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome[J]. Lancet, 2005, 366 (9501): 1965-1976.
4. Maslen CL, Corson GM, Maddox BK, et al. Partial sequence of a candidate gene for the Marfan syndrome[J]. Nature, 1991, 352(6333): 334-337.
5. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome [J]. Nat Genet, 2004, 36(8): 855-860.
6. Mizuguchi T, Matsumoto N. Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders [J]. J Hum Genet, 2007, 52(1): 1-12.
7. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management [J]. Eur J Hum Genet, 2007, 15(7): 724-733.
8. El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms[J]. Nat Rev Cardiol, 2009, 6(12): 771-786.
9. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome[J]. Circulation, 2008, 117(21): 2802-2813.
10. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, et al. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome [J]. J Bone Joint Surg Am, 1995, 77(6): 867-876.
11. Ambani LM, Gelehrter TD, Sheahan DG. Variable expression of Marfan syndrome in monozygotic twins [J]. Clin Genet, 1975, 8(5): 358-363.
12. Ogden JA, Southwick WO. Contraposed curve patterns in monozygotic twins[J]. Clin Orthop Relat Res, 1976, 116: 35-37.
13. Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, et al. Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome [J]. Spine, 2000, 25(18): 2350-2354.
14. 曹兴兵, 邱勇. 马凡综合征所伴脊柱侧凸的自然史及干预措施[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2009, 19(6): 473-475.
15. 李明, 杨洪平, 倪春鸿, 等. 马凡氏综合征患者脊柱侧凸的矫治[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(4): 229-232.

(收稿日期:2013-05-22 修回日期:2013-07-22)

(本文编辑 卢庆霞)