

Marfan Syndrome 馬凡氏症

前言

馬凡氏症 (Marfan syndrome) 是一種全身性結締組織病變的疾病，最早於 1896 年由法國小兒科醫師 Marfan 提出個案報告，但直到 1990-1991 年才陸續由 Hollister 及 Dietz 等人發現其致病機轉。馬凡氏症的發生率約為五千至一萬分之一，其中約有 25% 病患是屬於自發性突變，沒有家族史。

基因及致病機轉

馬凡氏症主要是因第 15 對染色體上的肌原纖維蛋白 (fibrillin-1, FBN1) 基因發生突變所致。Fibrillin-1 是細胞外微纖維 (extracellular microfibrils) 的主成分，而微纖維在結締組織的形成上扮演著重要的角色，一旦發生突變，會改變 fibrillin-1 的結構與功能，導致結締組織排列紊亂鬆散，造成身體多種器官異常的表現。此種疾病為體染色體顯性遺傳，也就是一旦罹患馬凡氏症，則下一代有 1/2 機會得到此病症，與性別無關。

目前約有超過 1000 種不同的 FBN1 基因突變被發現，然而，至今尚無法完全得知突變位置與臨床症狀之相關性。病患臨床表徵涉及全身性器官，包括眼睛、骨骼、皮膚、肺部以及心血管等系統，依據基因突變點位置的不同，臨床症狀也有相當大差異，甚至同一家族中也可能有不同程度的臨床症狀；其臨床表現是漸進式的，症狀多於青少年時期才漸漸顯現出來。

新生兒型馬凡氏症是最嚴重者，其基因突變主要發生於外顯子 24-32 區，患者多於出生後不久即因特殊表徵而被診斷，包括關節攣縮、外耳皺摺、皮膚鬆弛；這類病患的主要死因多因二尖瓣與三尖瓣逆流導致鬱血性心臟衰竭；主動脈剝離並不常見，其壽命很少超過三年。

臨床表徵與診斷

馬凡氏症臨床表徵複雜多變，診斷相當不易，目前診斷標準是由 B. Loeys 等人於 2010 年依據 1996 年的 Ghent criteria 重新修訂，新的標準提高了心臟、眼睛與基因的比重，降低肌肉骨骼系統的比重，以增加診斷的特異性。

心血管系統

心臟方面：主要為二尖瓣或三尖瓣脫垂與逆流，在嚴重的新生兒病患，常因此造成鬱血性心臟衰竭、肺高壓、甚至死亡。血管方面：主動脈根部擴大形成動脈瘤，甚至造成主動脈剝離、破裂或心包膜填塞；其中主動脈剝離最重要的危險因子有二：主動脈直徑的大小以及主動脈剝離的家族史；這些嚴重的併發症是病患死亡的主要原因，亦是治療的主要目標。

眼睛

最重要為水晶體異位 (ectopia lentis)。其他常見之症狀為屈光異常 (refractive errors)，如：深度的近視、散光、視網膜剝離、青光眼與早發性白內障。

肌肉骨骼

患者多為高瘦身形，手腳細長，骨頭柔軟，故又有「蜘蛛人」之稱；肋骨的過渡生

長造成胸廓變形，導致雞胸或漏斗胸，嚴重者可能會壓迫胸腔，進而影響心肺功能；四肢過度生長造成上臂長度超過身長之 1.05 倍，或是上半身與下半身比例縮減；指（趾）頭過度生長形成蜘蛛指（*arachnodactyly*），合併關節鬆弛（*joint laxity*），造成陽性的手腕徵象（*wrist sign*：一手握另一隻手腕，大拇指與小指可以扣住且重疊）與拇指徵象（*thumb sign*：手握大拇指，大拇指會長到超出掌面）；脊椎側彎是常見且可能持續惡化的表徵；另外包括髖關節突出（*acetabular protrusion*）及扁平足（*Pes planus*）；也常合併下頷顏面骨發育不全，造成睡眠障礙。

皮膚

皮膚較為鬆弛，於關節處容易有成長過快的皮紋（*striae atrophicae*）產生；另外，復發性腹股溝疝氣，多發生於新生兒或青春期。

肺部

末端肺泡擴大，形成大型肺泡（*bullae*）或 *apical blebs*，約 4-15%病患可能併發自發性氣胸，造成呼吸窘迫。

治療

馬凡氏症候群的診斷有賴於醫療團隊，包括基因遺傳科、眼科、骨科與心臟科等醫師共同合作，有時也需要其他專科醫師協助。近年來，隨著醫療與開心手術的進步，馬凡氏症的預後有顯著的改善，平均壽命已接近正常人；許多新的藥物及手術方式正陸續發展中。

眼睛方面：近視是最常見的問題，在孩童時期可能慢慢演變為弱視；水晶體脫位則

可以眼鏡、手術或置換新的水晶體來矯正。有這些問題的病患每年需定期追蹤檢查與治療。

骨骼方面：包括脊椎側彎、胸廓變形以及關節、扁平足等問題，於青春時期須密切追蹤。持續進展性脊椎側彎 (progressive kyphoscoliosis) 需要背架 (bracing) 或手術矯正。

藥物治療

目前最常被使用的藥物有 (1) 乙型阻斷劑 (β -adrenergic receptor blocker) ， (2) 血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blocker) 。藉由降低心跳速率與血管重塑來減輕主動脈管壁所承受之壓力，進而延緩主動脈瘤的形成及主動脈剝離的發生。

對於前兩項藥物耐受性不佳之患者，可考慮改以鈣離子阻斷劑 (calcium channel blocker) 或血管張力素轉換輔酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor) 治療。然而，這些藥物之治療只能延緩主動脈擴大，並不能停止其生長，故患者每年需定期追蹤主動脈直徑之大小，一旦發現有明顯擴大情形時，則需增加追蹤的頻率。

手術治療

預防性主動脈手術是預防主動脈剝離無庸置疑之方法；當 (1) 主動脈直徑達到 5 公分，或 (2) 主動脈直徑生長速度每年超過 1 公分時，則建議施行此預防性手術。

自 1968 年 Bentall 手術之引用開始，將主動脈手術之存活率大大提升至 >98% ，開

啟了馬凡氏症候群手術治療新的里程碑。然而此種傳統的主動脈置換術(aortic graft surgery) 包含人工主動脈瓣膜之置換，常合併有血栓性栓塞(thromboembolism) 的危險，需要終身服用抗凝固劑(Warfarin)。1990 年代早期，David 等人發明了新的手術方式，傾向保留患者自身之主動脈瓣，不需服用抗凝固劑，結果顯示有不錯的預後，目前已漸漸成為主流，特別是對於育齡婦女。

對於二尖瓣黏液性病變(myxomatous change) 造成脫垂與逆流的問題，手術修補或人工瓣膜之置換均有不錯之結果。

生活形態之調整

馬凡氏症候群患者應避免有碰撞、跳躍、競賽型以及肌肉等長性收縮(如：舉重、啞鈴、單槓) 等體育活動，因為這些運動會增加主動脈擴大以及破裂之危險性。然而，在容許的情況下，病患還是應該被鼓勵持續中度有氧活動。這些活動長期下來可增進骨骼、心血管以及身心方面的健康。

懷孕

懷孕會帶來主動脈擴大或破裂之危險性，此風險與懷孕前主動脈大小及年齡有關；若主動脈根部小於 4 公分，則懷孕的風險較小。病患於準備懷孕前應先經過遺傳諮詢，需充分明瞭下一代有 1/2 機會得到馬凡氏症，關於新生兒篩檢方式、胚胎植入前之基因檢測等亦需充分討論。

懷孕期間藥物以乙型阻斷劑(atenolol, metoprolol) 為優先考慮，不建議使用血管張力素受體阻斷劑，產後不建議停止母乳補餵。

對於接受傳統主動脈置換手術患者，長期服用抗凝血劑 (warfarin) 會增加胎兒病變或流產的機率；懷孕期間應改以皮下注射低分子量腎素 (low molecular weight heparin) 較為安全，因其無法通過胎盤，然而低分子量腎素可能引起血小板低下症，亦可能無法預防人工瓣膜發生血栓的可能。懷孕期間接受婦產科與心臟科醫師之密切追蹤是必須的。

結語

近年來，隨著醫學與科技的蓬勃發展，對於馬凡氏症候群的致病原因與病理生理學也越來越清楚；全球相關的醫師們正努力找尋更有效之治療方式，我們可以預期，新的治療方法將陸續被研發，而馬凡氏症病患的壽命與生活品質亦將獲得更好的改善。

小兒部兼任主治醫師 邱馨慧