

馬凡氏症候群患者之懷孕照護及產前診斷

臺大醫院 婦產部 葛慕恩醫師/林芯仔醫師

前言：

馬凡氏症候群(Marfan Syndrome)是一種罕見的遺傳性結締組織疾病，為體染色體顯性遺傳，致病基因攜帶者有一半的機率將其傳給下一代。其盛行率約莫為 2-3/10,000，在全球並無明顯的地域好發性亦無特定的性別傾向。患者約有七成具有家族史，由帶因父母所遺傳。另外約有三成患者是新發生突變(de nova mutation) (1)。帶有突變基因者雖然都會發病，但臨床症狀隨著突變點位不同而有相當大差別，嚴重者生命早期即會有嚴重的症狀而輕微者早期幾乎不具任何症狀而難以察覺。

在致病機轉上，主因為位在第 15 對染色體長臂(15q21.1)上的 FBN1 基因缺陷造成結構性醣蛋白(Fibrillin)異常，以致於結締組織強度韌性不足，最終導致血管、韌帶、皮膚等結構異常及臨床症狀(1)。

常見臨床特徵：

其影響器官系統廣泛，主要三大侵犯器官為眼睛、骨骼肌肉系統及心臟血管系統。在眼睛方面，眼軸過長故易導致早期高度近視和較高的視網膜剝離風險，另外易因懸韌帶薄弱造成水晶體脫位。骨骼肌肉系統常見包含雞胸或漏斗胸等胸腔骨骼異常、上下半身比例縮減(< 0.85)、展臂長與身高之比值過高(> 1.05)、蜘蛛狀手指、手腕有 Walker-Murdoch 特徵及姆指有 Steinberg 特徵、脊柱側彎、扁平足、髖骨突出等(2)。心臟血管系統常見升主動脈擴張、主動脈剝離及瓣膜病變，其對於懷孕馬凡氏症患者的風險最重要也最危險。

診斷：

臨床上懷疑為馬凡氏症的個案，可使用 Ghent 診斷標準(表一)(2)，配合有無家族史及基因檢測結果來輔助診斷確立。

然而，由於臨床症狀隨基因突變點位不同導致疾病嚴重度差異大，故使用診斷標準時，常有特異性足夠但敏感性不足而造成診斷困難的狀況，需要多科團整合評估。令人擔憂的是，許多馬凡氏患者在懷孕前時常因症狀輕微而未被察覺診斷，因而更是被暴露在嚴重心血管併發症的生命威脅之下。

(表一): Ghent 診斷標準

器官系統	主要標準	次要標準
骨骼	至少符合四項下列表現 雞胸 漏斗胸 上下半身比例縮減(< 0.85) 或 展臂長與身高之比值過高(> 1.05) 拇指手腕徵候 脊柱側彎(>20°) 肘關節伸展度減少(<170°) 扁平足 髌骨突出	兩項主要特徵 或 一項主要特徵加上下列兩項 漏斗胸 關節過度活動性 高拱上顎及牙齒排列擁擠 典型臉部特徵
眼睛	水晶體異位	角膜過於平坦 眼軸過長 虹膜或睫狀肌發育不全
心血管	主動脈根部擴張	二尖瓣脫垂、閉鎖不全 肺動脈擴張(40歲前) 二尖瓣鈣化(40歲前) 其他動脈擴張或剝離
肺部	-	自發性氣胸 肺尖大氣泡
皮膚	-	皮膚萎縮紋 反覆或切口性疝氣
硬脊膜	腰薦部硬腦膜膨大	-
基因學檢查	患者父母親、孩子或手足各自符合診斷標準 Fibrillin-1 (FBN1) 基因突變 家族遺傳馬凡氏症相關基因聯鎖	-

馬凡氏患者的懷孕照護與處置：

懷孕馬凡氏患者之照護與處置相較於一般產婦需要較謹慎的風險評估，其最終目標在於評估胎兒的遺傳風險以及透過定期追蹤及長期血壓、心率控制，避免發生主動脈剝離或破裂等危及生命的嚴重心血管併發症。

馬凡氏症患者相較於一般產婦有較高的懷孕期心血管風險。懷孕期荷爾蒙等造成血管變化、血量及心收縮力增加等因素為其心血管風險之主因，故懷孕之馬凡氏患者之心血管風險亦高出未曾懷孕患馬凡氏患者五倍之多。馬凡氏症患者最嚴重之心血管併發症為主動脈剝離，其風險隨孕程漸增並且也常見於產後產褥期，另外生產過程中或產後數日亦曾有報導(3)。過去文獻統計，多數馬凡氏症孕婦之心血管併發症為主動脈剝離，又以升主動脈為主，多發生於第三孕期(4)。其中，部分急性主動脈剝離患者因而死亡甚至造成胎兒死亡，亦有患者併發顱內出血以致癱瘓等後遺症。

過去回溯性研究恐有報導及選擇性偏誤，因而高估了馬凡氏症的嚴重併發症的疑慮。這些疑慮在一些近期的前瞻性研究結果獲得了證明。諸如 Hassan 等人於美國總體人口之世代追蹤研究中，發現 339 名患者僅發生 6 件(1.8%)主動脈剝離併發症及一名患者死亡(5)；而 Rossiter 等人追蹤 21 名患者之共計 45 次懷孕，亦僅發生兩件 (4.4%) 主動脈剝離，並分析出如產前主動脈根直徑小於 4 公分者為低風險族群(6)。

平均患者之主動脈剝離發生率約 4.0%(2-6%)，其中，主動脈直徑小於 4 公分者之主動脈剝離發生率約為 1%，而主動脈直徑大於 4 公分、擴張速度快、曾發生過剝離者之

主動脈剝離發生率則高達 10%(7)。透過長期追蹤資料，亦歸納出其他主動脈剝離風險因子：經產婦、高產次者、孕期未使用乙型阻斷劑及未規則追蹤者等。然而無論患者之主動脈剝離風險高低，懷孕之馬凡氏症患者的心血管問題皆不可輕忽。既使患者曾接受過血管修補手術，長期心血管風險仍較一般大眾為高。故在懷孕照顧上，應向患者及其親友衛教關於主動脈剝離等嚴重並發症的常見症狀(表二)，以利其提著警覺，及早就醫。

(表二) 主動脈剝離之常見症狀：

常見症狀
急性胸痛
急性背痛 (刀割般)
急性上腹(胃)痛
不明原因喘
持續不明原因咳嗽
不明原因昏厥
不明原因神經學症狀

馬凡氏症之孕前諮詢及預防性手術：

理想的馬凡氏患者懷孕諮詢，應起始於受孕前。透過多團隊的綜合諮詢，諸如產科、心臟科醫師及基因醫學專家，共同對患者及家屬提供孕母及胎兒風險和產前診斷方法的資訊。馬凡氏患者孕母的心血管狀態應在孕前做完整的檢查，並且應告知患者縱使孕前心血管狀態正常或曾接受過血管修補手術，仍無法完全預防嚴重併發症的發生，以鼓勵在懷孕過程應密切追蹤及用藥(8)。

部分患者在孕前評估後恐需要施行預防性手術(8)：

1. 2011 年歐洲心臟醫學會建議，主動脈直徑大於 4.5 公分之患者應於產前行預防性手術；另外，大於 4 公分不及 4.5 公分者，如合併擴張速度較快或早發性主動脈剝離家族史，亦建議預防性手術。
2. 2010 年美國學會建議，主動脈直徑大於 4 公分者應行預防性主動脈根部置換術，否則應避免懷孕。

馬凡氏症之產檢、產後追蹤及胎兒產前診斷：

在有馬凡氏症家族史之患者，可施行產前基因檢測，包含孕前如以試管嬰兒受孕者可做胚胎植入前基因檢測；而受孕後可在懷孕前期透過絨毛膜取樣或羊水取樣做基因檢測。再無明確馬凡氏症家族史但孕母懷孕過程中診斷者亦可在懷孕前期透過絨毛膜取樣或羊水取樣做胎兒基因檢測，另外亦可為胎兒施行胎兒心臟超音波檢查以評估心臟有無馬凡氏症之特徵以評估嚴重度。

馬凡氏懷孕患者應定期於婦產科及心臟科門診接受產前檢查及追蹤，特別是孕期應依照其風險，定期追蹤心臟超音波。高風險者，包含主動脈持續擴張者、主動脈直徑大於 4 公分者，建議每四到六週追蹤一次心臟超音波；而主動脈直徑正常之低風險族群則每孕期追蹤一次即可(9)。

由於生產過程可能造成心血管併發症風險增加並且主動脈剝離時常發生於產後產褥期，故建議產後一週行心臟超音波檢查評估主動脈直徑變化。產後亦應持續追蹤於心臟科門診追蹤，其中高風險患者建議每週門診持續追蹤至產後 4-6 個月；而低風險患者建議每個月門診追蹤即可。

馬凡氏症之內科治療-降血壓藥物：

治療的選擇方面，心血管藥物尤其重要，可望達成孕期的心律、血壓控制以減少主動脈擴張及主動脈剝離的發生。目前認為可有效減少主動脈根部擴張及血管剝離的降血壓藥物包括乙型阻斷劑(β -blockers) 及血管壓力素接受器阻斷劑(ARBs)，然而後者對胎兒有不良影響，故懷孕期應避免(10)。因此建議馬凡氏患者在預備懷孕時，即應與醫師討論以調整藥物種類，以兼顧孕母及胎兒的健康。

馬凡氏症之懷孕期外科手術治療：

懷孕期如發生急性主動脈剝離或破裂、懷孕期間主動脈直徑逐漸增加共達 0.5 公分以上則需要手術治療(9)。由於懷孕期手術有對胎兒及孕母皆有較高的風險，特別是過去資料顯示胎兒死亡率恐高達 3~8 成，故建議如懷孕早期即有主動脈擴張則建議早期終止妊娠及孕母接受心血管修補手術；懷孕晚期的慢性主動脈擴張則可考慮剖腹產同時合併心血管手術，或產後儘早另行心血管修補手術。

馬凡氏症之生產方式選擇：

依其心血管風險，如主動脈直徑小於 4 公分之患者，如適當減痛分娩並使用真空吸引等輔助生產以避免血壓波動並縮短產程，可考慮行陰道自然產。如主動脈直徑大於 4 公分或持續擴張之患者則建議剖腹產並且可考慮是否合併施行心血管修補手術(9)。

總結：

馬凡氏症候群是一種罕見的遺傳性結締組織疾病，為體染色體顯性遺傳，患者約有七成具有家族史，另有約三成患者是新發生突變。臨床症狀隨著突變點位不同而有相當大差別，嚴重者生命早期即會有嚴重的症狀而輕微者早期幾乎不具任何症狀而難以察覺。馬凡氏症患者於懷孕及產後皆為心血管併發症的高風險族群，故應行適當的孕前諮詢以向病患及家屬提供風險及胎兒基因診斷等資訊，而心臟超音波在孕前如主動脈直徑大於 4 公分者建議應行預防性手術再懷孕。懷孕過程中，適當的血壓及心律控制可減少主動脈擴張及剝離的機會，另外透過持續心臟超音波追蹤，如有手術考量應綜合評估懷孕週數及主動脈剝離風險。生產方式一般依照病患風險作為考量。而產後亦應持續心臟科門診追蹤至產後 4-6 個月以策安全。

參考資料：

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-76
2. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476
3. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, et al. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1995;123:117-22. 10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00007
4. Yuan SM. Aortic dissection during pregnancy: a difficult clinical scenario. *Clin Cardiol* 2013;36:576-84
5. Hassan N, Patenaude V, Oddy L, et al. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol* 2015;30:123-30. 10.1055/s-0034-1376179
6. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1599-606. 10.1016/0002-9378(95)90655-X
7. Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, et al. Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1441-4. 10.1016/j.amjcard.2005.06.094
8. Goland S., Elkayam U. Pregnancy and Marfan syndrome. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2017;6(6):642–653
9. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97. 10.1093/eurheartj/ehr218
10. Krishnamoorthy P, Garg J, Shah N, et al. Effect of beta-blockers on progressive aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:A2106-A