

马凡综合征所伴脊柱侧凸的自然史及干预措施

曹兴兵, 邱 勇

(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.2009.06.18

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2009)-06-0473-03

马凡综合征(Marfan syndrome, MFS)是一种常染色体显性遗传的结缔组织异常,累及多个系统,包括眼、心血管、骨骼系统,其人群发病率约为 0.02%~0.03%^[1]。

由于心血管系统治疗技术的进步大大延长了 MFS 患者的寿命,因此 MFS 所伴脊柱侧凸的矫治日益受到重视。了解 MFS 伴发脊柱侧凸的自然史有助于了解疾病的发展过程,从而进行及早干预,特别是在患者成年前的干预往往可以控制畸形发展,提高生活质量。笔者拟对 MFS 所伴脊柱侧凸的自然史和干预措施作一综述。

1 MFS 所伴脊柱侧凸的自然史

1.1 婴幼儿期

在 3 岁之前出现的脊柱侧凸称为婴儿型脊柱侧凸,在 Sponseller 等^[2]收集并统计的 600 例 MFS 患者中,15 例患者在 3 岁前发病,约占总数的 2%,绝大多数患儿的侧凸表现为胸腰双主弯,其次为胸腰弯和双胸弯。与婴儿型特发性脊柱侧凸不同的是 MFS 所伴侧凸几乎没有左胸弯,文献中也没有侧凸自发性纠正的报道。

MFS 患者所伴脊柱侧凸在婴幼儿期进展迅速,其 Cobb 角平均每年可增加 19°^[3],与特发性脊柱侧凸相比其侧凸明显僵硬。Sponseller 等^[2]报道的 15 例婴儿型 MFS 患者平均 Cobb 角达到 38°,即便行支具治疗,侧凸仍然不断进展,到随访结束时侧凸平均达到 58°,其中 5 名患儿合并胸腰段后凸畸形,并且都出现了学会走路时间的延迟。作者认为胸腰段的后凸畸形可能与走路延迟存在一定的联系。由于结缔组织异常,MFS 患者背部的韧带、肌腱和筋膜等相对于正常人过于薄弱,尤其是在婴幼儿患者体现得更为明显,这也许就是婴幼儿期 MFS 患者侧凸进展迅速的原因。

1.2 儿童期

儿童期 MFS 最普遍的特征就是骨骼系统的变化。随着儿童期二次生长高峰的出现,MFS 患儿骨骼系统的畸形开始变得明显,表现为躯干四肢的过度生长,椎体纵向高度增加,四肢纤细如蜘蛛脚,临床上可通过拇指征(握拳后拇指超过手掌的桡侧缘)和腕骨征(拇指食指环绕对侧手腕时可互相交叉)来初步判断有无结缔组织异常。

Lipscomb 等^[4]收集了 40 例低龄 MFS 患者的资料,发现 MFS 患者从 2 岁开始其平均身高即超过正常同龄儿童的 97 百分位数,以后生长速度与正常儿童平行至青春发育期。大多数患儿臂长的增加更为迅速,平均超过身高 5cm 以上,而平均体重与正常同龄儿童相似,这与躯干四肢的生长并不一致。在此年龄段 MFS 患儿的生长相对较慢,而脊柱侧凸也相对稳定,大多数患儿 Cobb 角仍较小,且每年进展 3°左右^[5]。所以大多数患儿暂时可能不需特殊处理,但是需密切观察。需要注意的是,在此年龄段的 MFS 患者除脊柱畸形外,往往合并胸廓的发育畸形,包括鸡胸和漏斗胸,且部分患儿胸廓两侧畸形并不对称。因此,合并脊柱侧凸的 MFS 患者其肺功能往往比特发性脊柱侧凸患者差。

除了脊柱侧凸畸形,还有一些患者伴随脊柱内外发育畸形,并且在儿童期已经有所表现。如硬脊膜的扩张在儿童期就已出现。Knirsch 等^[6]采用 MRI 对 20 例确诊或可疑 MFS 患儿和 38 例正常儿童的椎体及硬脊膜直径进行测量,通过与自身身高校正而除去身高因素影响后发现,确诊或可疑 MFS 组硬膜囊的直径大于正常组,以 L1、L5 和 S1 节段差异最为明显,而两组椎体直径无明显差异。作者估计在儿童期 MFS 患者 L5 和 S1 节段硬膜囊扩张的发生率已达 40%。硬膜囊扩张可造成骨骼的侵蚀而引起前后方的脊膜膨出,大多数患者可能无症状,少数患者会出现头痛、下肢近端疼痛、下肢麻木无力、腹痛及肛门直肠区的疼痛^[6]。尽管椎弓根皮质变薄和椎体的扇贝样改变及前方的硬脊膜的膨出发生率远较成人 MFS 患者低,但在儿童期已经有所表现^[7]。

1.3 青春期

到青春发育期 MFS 患者迎来又一个生长高峰,而脊柱侧凸的进展被认为与脊柱的快速生长有关。Escalada 等^[8]研究发现特发性脊柱侧凸患者青春期快速生长阶段其身高与 Cobb 角同时增加,且两者增长率十分吻合。与特发性脊柱侧凸相似,MFS 患者其身高的增长速度及生长周期的长短也可以用来预测侧凸进展的趋势。

大规模的研究发现至骨骼发育成熟,63%的 MFS 患者都合并有脊柱侧凸,且男女性发病率基本一致,其常见弯型与特发性脊柱侧凸类似,以胸弯和胸腰弯为主,但是三弯和长胸弯的比例明显比特发性脊柱侧凸高,分别占 11%和 1%^[9]。MFS 患者在青春侧凸进展迎来第二个高

第一作者简介:男(1982-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(025)83105121 E-mail:exb101@126.com

通讯作者:邱勇

峰,平均每年增长 6° ,在青春期骨骼发育成熟前侧凸已经超过 30° 的患者至骨骼发育成熟后均进展到 40° 以上^[3]。理论上讲,对于胶原代谢异常的疾病由于纤维结构的异常而导致韧带等组织的松弛,其侧凸柔韧性应当增加,但 MFS 患者侧凸却异常僵硬,与神经肌肉性脊柱侧凸类似,且随着病程进展 MFS 患者的侧凸越来越僵硬。

MFS 伴发脊柱侧凸常伴有矢状面形态改变,常见的改变包括:胸椎后凸减少、胸椎后凸增加及胸腰段的后凸畸形。40% 的 MFS 患者胸椎后凸超过 50° ^[3],并且胸椎过度的后凸常常延伸到胸腰椎的移行区。MFS 患者椎体的典型表现^[4]包括:纵向高度增加,后侧面过度凹陷,呈扇贝样改变(骶尾部多见),椎体横突变长,椎弓根变窄、变薄。因此术前需行 MRI、CT 检查以指导制定手术方案和避免术中并发症的发生。

1.4 成年期

进入成年期以后,侧凸超过 40° 的特发性脊柱侧凸患者每年进展约 1° ,与之相比 MFS 患者侧凸进展速度略快。侧凸大于 50° 的成年 MFS 患者平均每年可进展 3° 左右^[3]。Sponseller 等^[3]对合并脊柱侧凸的成年期 MFS 患者按年龄段进行划分,结果发现在 17~50 岁的年龄段每年进展略大于 1° ,但是进入 50 岁以后,侧凸平均加重约 3.2° ,并且作者发现合并侧凸的 MFS 患者很容易出现背痛,且疼痛部位多位于侧凸区域,这与特发性脊柱侧凸患者疼痛多位于腰骶部有很大差异。

在 Sponseller^[3]的报道中约 6% 的 MFS 患者合并有 L5 或 S1 滑脱,平均滑移率约为 30%;作者进一步对 56 例合并脊柱侧凸的成年 MFS 患者进行至少 2 年的随访研究,发现虽然椎体滑脱的发生率仅有 5%,但作者认为由于韧带、椎间盘组织结构的变化,滑脱一旦发生很容易加重,末次随访时平均滑移率可达 60%。

2 干预措施

2.1 婴儿期及儿童期

支具一直是非手术治疗脊柱侧凸的首选方法。有学者^[9,10]报道了数例支具治疗成功的 MFS 患者,但是作者对于患者的入选标准过于宽泛,其结果未能得到广泛认可。目前多数学者认为即便在婴幼儿期支具也不能很好控制侧凸进展^[2],而且 MFS 患儿对支具的耐受性相对较差。所以支具一般推荐给尚未发育成熟而 Cobb 角在 $15^\circ\sim 25^\circ$ 之间的患者,对于 Cobb 角在 $25^\circ\sim 45^\circ$ 的患者选择支具治疗的目的仅仅是在一定程度上控制畸形进展或推迟脊柱融合的年龄。

由于小于 4 岁的 MFS 患儿常伴有严重的心血管系统疾患,因此在 4 岁之前不宜对脊柱侧凸进行手术矫形。并且有研究显示 5 岁以后手术的患者并发症发生率明显降低^[2]。MFS 患儿往往合并胸廓畸形,导致胸腔狭小,肺脏发育异常,加之心脏大血管的发育畸形,因此患儿行脊柱侧凸矫形前必须对心血管系统及肺功能进行全面的评估,

同时必须进行有效的心肺功能锻炼。而患者心血管系统的疾病如:主动脉根部扩张、二尖瓣脱垂和返流等应在脊柱矫形术前诊断明确并给予相应的治疗。主动脉根部扩张患者如直径大于主动脉直径 2 倍则需要保留主动脉瓣膜的根部成形术^[11];中到重度二尖瓣返流的患者如已先行心血管手术并且症状较轻,可在严密监测下进行脊柱矫形术。

脊柱非融合矫形技术对于合并侧凸的低骨龄 MFS 患儿来说是很好的选择,如采用生长棒技术可以在保留脊柱生长能力的同时积极控制脊柱侧凸进展^[12]。近年来出现的 VEPTR 技术还能更好地促进胸廓的发育,恢复患儿的肺功能^[13]。但是必须注意的一点是对于合并严重后凸畸形的患儿,由于后柱的生长,非融合手术往往会导致后凸畸形的加重。

2.2 青少年期及成年期

MFS 患者通常生长发育高峰提前,一般需通过 X 线对患者骨龄进行评估,从而预测患者处于生长发育的阶段为下一步的治疗提供依据。早期不少学者报道^[14,15]在生长发育高峰之前可采用骨骺阻滞或激素疗法来控制患者最终的身高及侧凸的进展,但其副作用令人担忧而未能获得推广。

尽管支具治疗的有效性一直受到众多学者的质疑,文献报道其有效性仅为 17%^[16],但是对于骨骼尚未发育成熟,且侧凸大于 15° 的患者仍需积极行支具治疗。对于侧凸大于 40° 或进展迅速(每年增加 $>10^\circ$) 的青少年和成年期 MFS 患者都应考虑手术治疗。

对 MFS 患者侧凸的手术治疗多采用后路矫形内固定,但由于脊柱的发育不良,骨量减低,硬膜囊扩张合并腰骶椎骨破坏后出现的椎体扇贝样改变以及椎板的变细变薄,给后路内固定手术增加了难度。早期采用 Harrington 内固定系统进行后路融合术,文献报道脱钩、断棒、假关节形成及术后畸形丢失等远较特发性脊柱侧凸高^[17]。近年来随着新一代内固定技术的应用,术后假关节、纠正丢失等并发症发生率已明显降低。Di Silvestre 等^[18]对 23 例 MFS 所位脊柱侧凸患者采用后路矫形内固定术,在平均 7 年的随访过程中,作者发现 CD 内固定系统对于抗纠正丢失比 Harrington 内固定好。对 MFS 患者的手术治疗策略为: Cobb 角较低的患者采用一期后路矫形术;严重的侧凸(Cobb 角 $>90^\circ$)或较僵硬的侧凸,可一期行前路松解后加用 Halo 牵引,二期行后路矫形内固定术^[19]。

对于融合节段的选择,仅针对主弯的选择性融合往往会出现严重的矫正丢失^[17],目前大多数学者认为 MFS 所伴脊柱侧凸的融合节段选择总的原则与特发性脊柱侧凸类似,需注意的是由于韧带的松弛与弱化,远端节段的代偿能力明显减弱,因此手术应避免短节段固定和选择性融合,远端融合节段必须包含中立椎和稳定椎^[18],如有后凸畸形,后凸部分也应纳入融合范围。

文献中报道 MFS 伴发脊柱侧凸患者的手术治疗的并

发病远比特发性脊柱侧凸高,主要包括出血增加、深部感染、硬脊膜撕裂、内固定失败、假关节形成以及冠状面和矢状面的矫正丢失。MFS 患者行脊柱侧凸矫形术中出血量明显增多,通常特发性脊柱侧凸患者平均出血量约为 800~1400ml^[20,21],行后路矫形内固定术的 MFS 患者平均出血量可达 2150ml^[22]。巨大出血量可引起血液灌注障碍等一系列并发症,因此术前心血管系统监测以及凝血功能检查必不可少。由于出血量大,MFS 患者可行预存式自体血回输和术中自体血回输以减少异体血的输入量^[20],同时术中应避免广泛的软组织剥离以减少出血。MFS 患者的感染可能与硬脊膜撕裂有关,由于硬脊膜的弱化和扩张,术中易出现撕裂,并且易伴发脑脊液漏和深部感染。Jones 等^[22]建议术前应行 CT 和 MRI 检查对硬脊膜的扩张情况进行评估,术中应将手术床调整为 Trendelenburg 位置以减少远端硬膜囊的膨出,此外操作应小心谨慎,如果硬膜囊撕裂,应当仔细修补。Jones 等^[22]认为 MFS 患者易出现假关节可能与其脊柱后份相对薄弱,骨量降低以及异常的矢状面形态有关。确实小关节去皮质、充分植骨融合以及术后可靠制动是预防假关节形成和内固定失败的有效措施^[17]。随着新型内固定系统的应用,假关节的发生率已下降至 10%左右^[22]。文献中对于 MFS 患者侧凸矫形术后矫正丢失和冠状面、矢状面失代偿的报道屡见不鲜^[17,18,22]。在 Jones 等^[22]报道的 39 例进行侧凸矫形的 MFS 患者中冠状面和矢状面的矫正丢失分别达到 8%和 21%,作者认为对于 MFS 患者的侧凸不能过分追求 Cobb 角的纠正效果,而更应该关注总体和局部的平衡,否则有可能会出现术后失代偿。

脊柱侧凸是 MFS 骨骼系统最为常见的表现之一,其治疗方法与特发性脊柱侧凸有显著的不同,随着科学技术和人们对于其自然史的认识水平的提高,MFS 伴发脊柱侧凸的治疗手段将会越来越完善,治疗效果也会越来越好。

3 参考文献

- Dietz HC, Pyeritz RE. Mutations in human gene for fibrillin-1 in the Marfan syndrome and related disorders [J]. Hum Mol Genet, 1995, 4: 1799-1809.
- Sponseller PD, Sethi N, Cameron DE, et al. Infantile scoliosis in Marfan syndrome [J]. Spine, 1997, 22(5): 509-516.
- Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH 3rd, et al. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome [J]. J Bone Joint Surg Am, 1995, 77(6): 867-876.
- Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R, et al. Evolving phenotype of Marfan's syndrome [J]. Arch Dis Child, 1997, 76(1): 41-46.
- Knirsch W, Kurtz C, Häfner N, et al. Dural ectasia in children with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, patient-control study [J]. Am J Med Genet A, 2006, 140(7): 775-781.
- Foran JR, Pyeritz RE, Dietz HC, et al. Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient [J]. Am J Med Genet A, 2005, 134A(1): 58-65.
- Escalada F, Marco E, Duarte E, et al. Growth and curve stabilization in girls with adolescent idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2005, 30(4): 411-417.
- Sponseller PD, Ahn NU, Ahn UM, et al. Osseous anatomy of the lumbosacral spine in Marfan syndrome [J]. Spine, 2000, 25(21): 2797-2802.
- Joseph KN, Kane HA, Milner RS, et al. Orthopedic aspects of the Marfan phenotype [J]. Clin Orthop, 1992, 277: 251-261.
- Robins PR, Moe JH, Winter RB. Scoliosis in Marfan's syndrome: its characteristics and results of treatment in thirty-five patients [J]. J Bone Joint Surg Am, 1975, 57(3): 358-368.
- Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience [J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(2): 438-443.
- Thompson GH, Akbarnia BA, Campbell RM Jr. Growing rod techniques in early-onset scoliosis [J]. J Pediatr Orthop, 2007, 27(3): 354-361.
- Campbell RM Jr, Adcox BM, Smith MD, et al. The effect of mid-thoracic VEPTR opening wedge thoracostomy on cervical tilt associated with congenital thoracic scoliosis in patients with thoracic insufficiency syndrome [J]. Spine, 2007, 32(20): 2171-2177.
- Horton GA, Olney BW. Epiphysiodesis of the lower extremity: results of the percutaneous technique [J]. J Pediatr Orthop, 1996, 16(2): 180-182.
- Knudtzon J, Aarskog D. Estrogen treatment of excessively tall girls with Marfan syndrome [J]. Acta Paediatr Scand, 1988, 77(4): 537-541.
- Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, et al. Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome [J]. Spine, 2000, 25(18): 2350-2354.
- Lipton GE, Guille JT, Kumar SJ. Surgical treatment of scoliosis in Marfan syndrome: guidelines for a successful outcome [J]. J Pediatr Orthop, 2002, 22(3): 302-307.
- Di Silvestre M, Gregg T, Giacomini S, et al. Surgical treatment for scoliosis in Marfan syndrome [J]. Spine, 2005, 30(20): E597-604.
- 叶启彬, 邱贵兴, 主编. 脊柱外科新手术 [M]. 第 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2001. 169-170.
- Anand N, Idio FG Jr, Remer S, et al. The effects of perioperative blood salvage and autologous blood donation on transfusion requirements in scoliosis surgery [J]. J Spinal Disord, 1998, 11(6): 532-534.
- Betz RR, Harms J, Clements DH 3rd, et al. Comparison of anterior and posterior instrumentation for correction of adolescent thoracic idiopathic scoliosis [J]. Spine, 1999, 24(3): 225-239.
- Jones KB, Erkula G, Sponseller PD, et al. Spine deformity correction in Marfan syndrome [J]. Spine, 2002, 27(18): 2003-2012.

(收稿日期: 2008-10-17 修回日期: 2009-02-13)

(本文编辑 卢庆霞)