

3 例马方综合征合并妊娠的妊娠期管理

张小宇 李央*

(浙江大学医学院附属第一医院 产科, 浙江 杭州 310000)

【中图分类号】R714.55

【文献标识码】B

马方综合征(Marfan syndrome, MFS)是一种罕见的结缔组织疾病,为常染色体显性遗传,由编码纤维蛋白的 *FBN1* 基因突变引起。MFS 患病率 0.065%~0.2%^[1]。MFS 涉及许多系统病变,最主要的是眼、骨骼和心血管系统。主动脉夹层形成、破裂是 MFS 患者主要死因。由于 MFS 的高遗传性以及妊娠增加了 MFS 患者主动脉夹层风险^[2]。妊娠期和产褥期是 MFS 患者发生主动脉夹层和破裂的高危时期。因此这类患者的妊娠期管理至关重要。

以下是三例我院一年内收治管理的 3 例马方综合征患者,其中 2 例为术后患者,通过分析该三位患者病例,以探讨此类患者妊娠期管理。

病例 1 沈某某:该患者 16 岁发现马方综合征,2009 年于安贞医院行二尖瓣置换术(机械瓣),2011 年 9 月因主动脉破裂(背痛)于中山医院行主动脉瓣+Bentall 手术,2018 年 4 月行胸腹主动脉置换术。其母亲也是马方综合征患者。

该患者早期使用低分子肝素每 6 小时一次 1 支抗凝治疗,于孕 14 周改为低分子肝素每 8 小时一次 1 支皮下注射、华法令 3mg 每天一次治疗,定期检测凝血功能。后因阴道出血更改为低分子肝素 1 支 8 小时一次至 34 周。术前院内多学科会诊(MDT)评估患者,主动脉瓣到降主动脉置换术后,左锁骨下动脉残留夹层。患者一般活动无胸闷气促,心功能 I—II 级,心超提示心脏射血分数正常,充分告知患者及家属心血管意外事件的风险,术前 24 小时停低分子肝素,采用椎管内麻醉,孕 34 周剖宫产终止妊

娠,手术顺利,术后当天晚上口服开始口服华法令,术后监测生命体征及凝血功能。术后 8 天出院。

病例 2 李某 患者 10 年前因马方综合征(基因明确携带马方致病性基因)后于我院行 Bentall 术,术后长期华法令抗凝治疗,定期复查未见异常。患者孕早期予联合低分子肝素和华法令抗凝治疗至孕 14 周,后恢复华法令单一抗凝,定期调整药物剂量。患者父亲因主动脉夹层破裂去世,孪生妹妹同为马方综合征患者,已行手术治疗。该患者孕 33 周入院待产。术前院内 MDT 评估患者马方综合征 Bentall 手术后,近几年未复查 CTA,主动脉病变进展情况不明确,围术期有出现主动脉破裂等危及生命的风险,术中需备体外循环,手术麻醉首选硬膜外麻醉,停华法令 4~5 天,低分子肝素桥接抗凝,术前复查凝血功能,患者于 34 周行剖宫产终止妊娠,术中备体外循环,手术顺利,术后开始口服华法令,监测生命体征及凝血功能。术后 8 天出院。

病例 3 余某某 患者 2017 年基因确诊马方综合征,未手术,正常活动。患者父亲及三个姑姑均为马方综合征患者。2019 年自然妊娠绒毛穿确诊基因异常 16 周引产。2020 年行胚胎植入前遗传学诊断(PGD),孕中期行羊水穿刺基因验证无殊。孕期低分子肝素抗凝治疗,监测凝血功能。孕 33⁺₆ 周时自觉胸闷、气促,行剖宫产终止妊娠,术中备 ECMO。手术麻醉硬膜外麻醉,术中过程顺利,术后 5 天顺利出院。

讨论:马方综合征患者通常在妊娠前未得到诊断,多次出现并发症时才被发现,也就增加了此类患者妊娠的高风险性。本次分享的 3 例马方综合征患者均在疾病诊断后决定妊娠的,其中两例为术后患

者,整个孕期在有效的检测患者心功能各项指标,自身无明显临床症状,于34周剖宫产终止妊娠,术后顺利出院。其中一例为未行手术治疗患者,孕33周后因胸闷气促行剖宫产手术。妊娠合并MFS患者经过示早期识别,妊娠前风险评估,妊娠期加强监护及个体化处理,妊娠结局良好。手术后的马方综合征并发主动脉夹层的风险明显较低,妊娠相对安全。但无论患者孕前是否进行预防性手术,围产期均需进行产期评估及MDT的管理模式,以最大程度保障患者安全。

MFS是常染色体显性遗传性疾病,由15q21上的FBN1基因突变所致。本次3例马方综合征患者均有家族遗传病史,2例通过基因验证。胚胎植入前遗传学检测(preimplantation genetic testing, PGT)可筛选出不携带致病基因的正常胚胎植入女性的子宫,从源头上阻断致病基因^[3]。MFS作为首批应用胚胎植入前遗传学检测进行遗传阻断的疾病,已有多个阻断成功的病例报告^[4]。对于自然妊娠孕妇,产前诊断可通过使用绒毛取样或羊水取样进行DNA测序分析,判断胚胎是否携带有与患病父/母相同MFS的致病突变,如果胚胎基因测序呈阳性结果,则考虑终止妊娠。例如第三例病例就是在第一次自然怀孕后通过绒穿筛查基因阳性从而选择终止妊娠,后来通过PGD方式移植不含致病基因的胚胎。然而,由于多达25%的患者表现出新发突变,筛查仍然可能遗漏相当大比例的病例^[5]。

有研究通过病例对照发现,MFS患者妊娠期患静脉血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)的风险是正常妊娠者的5倍,因此建议在妊娠期间及产后对MFS患者进行预防性抗凝^[6]。植入人工心脏瓣膜的患者应该在整个妊娠期间继续抗凝。口服抗凝剂(维生素K拮抗剂)通过胎盘,可能导致胎儿严重出血,还可能导致特征性的胚胎病变(在妊娠第6周和第12周之间服用)和神经系统异常,因此在妊娠前3个月应避免口服抗凝剂^[7]。肝素类抗凝药物(普通肝素或低分子肝素)不会通过胎盘,是目前孕妇首选的抗凝剂^[8]。不同产妇的具体病情及情况不同,治疗方案应个体化,病例3未行手术治疗,整个孕期予以预防性使用低分子肝素,定期

检测凝血功能。另外两例为马方综合征术后患者,病例1在孕早期使用低分子抗凝治疗,14周后用华法令过程中出现阴道出血先兆流产征象,后改为低分子肝素。孕期检测凝血功能及心脏超声检查,孕期顺利。病例2孕早期使用低分子肝素联合华法令抗凝,后续改为单一华法令,终止妊娠前改为低分子肝素。在单一使用低分子肝素抗凝过程中,抗凝剂的使用较正常治疗量偏大,本次病例1予以低分子肝素1支8小时一次抗凝治疗,通过监测患者的凝血功能及心脏瓣膜情况,整个妊娠过程整体还是安全的。

对于妊娠风险高心功能I级的患者可选择32~36周终止妊娠^[9]。关于MFS终止妊娠时机应个体化。本次分享病例均在34周左右选择剖宫产终止妊娠,麻醉选择硬膜外麻醉,术中备ECMO,整体手术中孕妇生命体征平稳,术后母婴结局良好。

综上所述,由于MFS高遗传风险以及妊娠时的高风险性,规范化的孕前咨询和孕期管理是保证母婴安全的必要条件。同时需要多学科合作管理,制定个体化治疗方案,以保障母婴安全。

参考文献

- [1] Section of Precision Cardiovascular Medicine of Chinese Society of Cardiology, Precision Cardiovascular Medicine Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for the genetic diagnosis of monogenic cardiovascular diseases[J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(3): 175-196.
- [2] REGITZ-ZAGROSEK V, ROOS-HESELINK JW, BAUERSACHS J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. Eur Heart J, 2018, 39(34): 3165-3241.
- [3] BREZINA PR, KUTTEH WH. Clinical applications of preimplantation genetic testing [J]. BMJ, 2015, 350: g7611.
- [4] QIN M, ZHU X, ZHANG Z, et al. Genetic analysis and preimplantation genetic diagnosis of Chinese Marfan syndrome patients[J]. J Genet Genomics, 2019, 46(6): 319-323.
- [5] HOUSTON L, TUULI M, MACONES G. Marfan Syndrome and Aortic Dissection in Pregnancy [J]. Obstet

Gynecol, 2011, 117(4): 956-960.

- [6] HASSAN N, PATENAUE V, ODDY L, et al. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study [J]. Am J Perinatol, 2015, 32(2): 123-130.

- [7] 庞硕, 赵晓燕. 马方综合征患者合并妊娠的临床管理[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(4): 3.

- [8] CAÑADAS V, VILACOSTA I, BRUNA I, et al. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients [J].

Nat Rev Cardiol, 2010, 7(5): 266-276.

- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠合并心脏病的诊治专家共识(2016)[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(6): 401-409.

(收稿日期: 2022-02-01)

编辑: 宋文颖

· 视频导读 ·

胎儿非免疫性水肿诊治新进展

孙路明

(上海市第一妇婴保健院 胎儿医学科, 上海 200000)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2022.03.015



胎儿水肿是最常见的严重胎儿疾病之一, 病因复杂多样, 总体预后不良, 少数病例可通过宫内干预改善预后。孙教授通过分享国外最新高质量文献、解读本中心大样本数据、分享本中心胎儿非免疫性水肿胎儿非免疫性水肿经典病例, 回答了目前胎儿非免疫性水肿产前咨询的四个关键问题, 包括: 胎儿非免疫性水肿的病因; NGS 时代下胎儿非免疫性水肿的遗传病因; 宫内干预是否能改善胎儿非免疫性水肿的结局; 以及外显子测序在胎儿非免疫性水肿产前

干预中的作用。最终得出结论: 在行胎儿非免疫性水肿遗传学病因排查时, 推荐外显子测序, 尤其是对复发性胎儿非免疫性水肿的病例, 精准产前诊断有助于改善宫内预后的围产儿结局, 避免不必要的胎儿治疗。