

马方综合征和原发性醛固酮增多症，巧合还是存在某种联系？病例报告

张天红^{1*}，袁浚超^{2#}

¹大理大学临床医学院，云南 大理

²云南省第一人民医院内分泌代谢科，云南 昆明

收稿日期：2022年4月16日；录用日期：2022年5月10日；发布日期：2022年5月17日

摘要

原发性醛固酮增多症(PA, 简称原醛症)常可引起难以控制的高血压。随着诊疗技术的不断进展,近年来发现其患病率逐渐上升,但临床也常有漏诊误诊的情况。马方综合征(Marfan syndrome, MFS)是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病,全身系统均可累积,但主要累积心血管系统导致患者发生不可预知的死亡。原醛症合并马方综合征病例罕见,本文结合文献报道1例因怀疑原醛症入院后确诊MFS病例及相关文献复习,并讨论了两种病变之间的可能联系。

关键词

马方综合征, 原发性醛固酮增多症, 文献报道

Marfan Syndrome and Primary Hyperaldosteronism, Coincidence or There Is Some Kind of Connection? Case Reports

Tianhong Zhang^{1*}, Junchao Yuan^{2#}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Endocrinology and Metabolism, Yunnan First People's Hospital, Kunming Yunnan

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 10th, 2022; published: May 17th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张天红, 袁浚超. 马方综合征和原发性醛固酮增多症, 巧合还是存在某种联系? 病例报告[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4033-4038. DOI: 10.12677/acm.2022.125584

Abstract

Primary hyperaldosteronism (PA) can often cause uncontrollable hypertension. With the continuous progress of diagnosis and treatment technology, in recent years, it has been found that its prevalence has gradually increased, but there are often cases of missed diagnosis and misdiagnosis in clinical practice. Marfan syndrome (MFS) is a rare autosomal dominant disorder that accumulates throughout the system, but predominantly accumulates the cardiovascular system that causes unpredictable death in patients. Cases of primary hyperaldosteronism complicated with marfan syndrome are rare, and this paper reports a confirmed MFS case after admission to hospital with suspected primary hyperaldosteronism and a review of the relevant literature, and discusses the possible link between the two lesions.

Keywords

Marfan Syndrome, Primary Hyperaldosteronism, Literature Reports

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 病例资料

患者女, 白族, 34岁, 因“发现血压升高、血钾降低8月”2020-08-17日入院。患者自诉8月前当地妇幼保健院行放环术时测血压明显升高达180/100 mmHg, 当时无头晕、头痛、心悸、大汗、颜面苍白或潮红、紫纹、痤疮等不适, 未特殊诊治。出院后患者至当地县医院就诊, 查血钾提示K: 3.1 mmol/L。完善相关检查考虑高血压(具体不详), 予“厄贝沙坦氢氯噻嗪片1片每天一次”降压治疗, 口服药物期间血压控制稍差, 波动在150~160/90 mmHg左右。再次至当地医院就诊, 予口服“厄贝沙坦、螺内酯、氨氯地平”降压治疗。患者服药期间每5~6天周期性出现全身乏力, 可自行好转, 监测血压维持在120~142/69~81 mmHg之间, 为求明确系统性的诊治到我院, 门诊以“高血压、低血钾原因待查”收住。

既往史: 2009年及2015年妊娠期间发现血压升高, 具体数值不详, 未特殊诊治, 生产后未再监测血压。其余无特殊。

家族史: 母亲患有高血压(无顽固性高血压及低血钾等表现), 父亲健在, 1妹妹身体健康, 患者父母生长发育正常, 母亲身高160 cm, 体重70 kg; 父亲身高172 cm, 体重55 kg, 妹妹生长发育正常, 具体身高体重数值不详; 外院均已完善心脏彩超未见异常(患者及家属口头自诉)。

体格检查: T: 36.4℃, P: 79次/分, R: 20次/分, BP: 141/90 mmHg。身高: 182 cm(超出同龄人正常范围), 指间距: 176 cm, 上部量84 cm, 下部量98 cm(下半身 > 上半身), 精神反应可, 视力正常, 眼球稍内陷, 双眼晶状体无浑浊, 头长、面窄, 手指、脚趾细长且不均匀, 手掌菲薄, 双手掌及手指为蜘蛛手样。主动脉听诊区可闻及舒张期杂音, 其余瓣膜未闻及杂音; 双肺、腹部查体阴性, 四肢肌力、肌张力正常, 生理反射存在, 病理反射未引出。

实验室检查: 甲功: 促甲状腺激素: 4.31 mIU/L↑(参考范围: 0.27~4.2 mIU/L), 其余正常。维生素D: 26.07 ng/ml(正常 ≥ 30 ng/ml)。甲状旁腺激素: 68.9 pg/ml(参考范围: 15~68.3 pg/ml)。透明质酸: 40.67 ng/ml(参考范围: 0~120 ng/ml)。血钠: 138 mmol/l, 尿钠测定: 264.2 mmol/l(参考范围: 0~220 mmol/l)。

皮质醇 24 点: 0.688 ng/dL; 8 点: 20.04 ng/dL \uparrow ; 16 点: 7.45 ng/dL。促肾上腺皮质激素 24 点: 6.93 pg/ml; 8 点: 69.15 pg/ml \uparrow ; 16 点: 24 pg/ml。血钾: 3.8 mmol/l; 尿钾: 51.7 mmol/24h (正常: 25~125 mmol/24 h); 24 h 尿蛋白正常; 血常规、大小便常规、血气分析、生化、风湿免疫相关检查未见明显异常。

特检: 心电图: 窦性心律, 正常心电图。心脏彩超: 左房左室明显扩大(左房内径: 4.04, 左室舒张末期内径: 6.25), 左室壁增厚(左室后壁厚度: 1.32)。主动脉窦部增宽、升主动脉增宽呈瘤样扩张, 主动脉窦部内径 4.71, 主动脉根部内径(AO) 2.73, 升主动脉内径 4.22。主动脉瓣重度返流, 二尖瓣、三尖瓣轻度返流。左室舒张功能不全 1 级, 左室收缩功能未见异常, 射血分数: 0.69。胸片: 1) 双肺未见明确渗出、实变影; 2) 升主动脉稍扩张。腹部 CT: 1) 左肾上腺稍增粗, 请结合临床。2) 腹腔、腹膜后见淋巴结显示; 3) 腹主动脉壁钙化。肾动脉超声: 双肾动脉主干血流速度及阻力指数均在正常范围。眼部超声: 双眼及附属器未见异常回声。ABI 血管弹性测定: 血管弹性轻度降低, 疑似双下肢血管钙化。骨密度在同龄人正常范围内。头颅 MRI、右手 DR 结果(-)。

患者入院前自行停用降压药, 入院后检测血压波动在 120~140/70~90 mmHg 之间, 故暂未加用降压药物, 纠正低钾血症并计算停用厄贝沙坦、氨氯地平 2 周, 螺内酯及甘草类药物 4 周后行高血压 5 项筛查试验。非卧位肾素浓度: 3.4 pg/ml, 醛固酮: 188 pg/ml, ARR: 55.29 \uparrow , 血管紧张素 II: 117.4 pg/ml。

卡托普利试验: 服药前血浆肾素活性: 2.9 pg/ml, 服药后 2 h 血浆肾素浓度: 4.9 pg/ml。服药前血醛固酮浓度: 195 pg/ml, 服药后 2 h 血醛固酮浓度: 124 pg/ml。患者醛固酮水平未被抑制, 服药后肾素活性未见明显升高, 结合诊断标准可诊断。

考虑患者存在胸主动脉瘤, 不行生理盐水实验, 行卡托普利试验确诊其患有 PA。卡托普利试验确诊后, 为明确分型建议患者进一步完善肾上腺静脉采血, 患者拒绝进一步检查及手术等, 故具体分型不详。因入院后结合患者查体、心脏彩超等相关检查马方综合征不能排除, 完善基因检测结果显示其携带 FBNI 基因一个杂合缺失突变: FNBI NM_000138.4) 3-6 号外显子缺失, 诊断为马方综合征。同时对患者妹妹及两女儿行马方综合征相关基因检测。患者妹妹基因: 未检测到 FBNI 基因的缺失突变。患者大女儿: 未检测到 FBNI 基因的缺失突变。患者小女儿: 检测到 FBNI 基因 3-6 号外显子杂合缺失突变。患者父母因自身原因无法到医院行基因检测。

目前诊断: 1) 原发性醛固酮增多症(肾上腺增生?); 2) Marfan 综合征; 3) 主动脉瓣重度关闭不全; 4) 升主动脉瘤; 5) 二尖瓣关闭不全; 6) 三尖瓣关闭不全; 7) 亚临床甲状腺功能减退症。

治疗: 因患者拒绝进一步的肾上腺静脉采血, 在缺乏侧化醛固酮来源的情况下, 可以用盐皮质激素受体拮抗剂(例如螺内酯)治疗 PA [1]。2020 年 2 月 28 日加用螺内酯片 1 片每天一次早晨口服降压并请我院心脏外科协助诊治, 考虑患者升主动脉瘤合并心脏二尖瓣、三尖瓣关闭不全, 有手术指针可行手术治疗。患者于 2020 年 3 月在心脏外科行手术治疗, 术后患者规律随访, 现口服螺内酯 1 片每天一次, 培哚普利一片每天一次, 美托洛尔缓释片半片每天一次控制血压, 监测血压波动在 120/70~80 mmHg 之间, 平素活动、耐力正常, 无胸闷、心悸、乏力、心前区疼痛等不适, 病情平稳目前随访中。

2. 讨论

本例患者青年女性, 34 岁即诊断高血压, 且外院口服降压药物血压控制不佳。既往妊娠时有发现血压升高病史, 此次血压升高伴随周期性低钾血症, 结合入院后相关检查符合原发性醛固酮增多症的诊断。入院时查体发现患者特殊体型, 主动脉窦部及升主动脉呈瘤样扩张, 经基因检测证实为马方综合征。

引起醛固酮增多症的原因可分为肾上腺本身及肾上腺外的各种临床疾病, 从发病及机制分为原发性和继发性的。原醛症是由于肾上腺皮质病变而导致醛固酮的非肾素依赖性高分泌[2]。醛固酮对血压的调节不仅与其促进钠和水潴留从而扩大血容量的肾脏作用有关, 还与一系列肾外心血管作用有关, 从而进

一步导致血管内容积扩大, 临床表现为血压升高伴或不伴低钾血症[3]。继发性醛固酮增多症(称为“继醛症”)常常是因为血管病变(肾动脉狭窄、恶性高血压)、血容量不足(充血性心衰、肝脏疾病、钠盐摄入过少)及激素或利尿剂长期使用等造成体内醛固酮升高。我们知道原醛症患者在筛查及确诊时血浆的肾素活性均是被抑制的, 而继醛症的患者血浆肾素活性常常不会被抑制, 所以可根据患者肾素活性及自身有无基础疾病等来鉴别原发性及继发性。本例患者有自发性高血压低血钾表现, 且完善 ARR 及卡托普利试验均支持原醛症诊断。在最近的一项研究中, 对难以控制的高血压患者进行筛查, PA 患病率达到 25% [4]。当应用更为宽松的 ARR 值时, PA 的患病率接近 1/2 [5]。可见随着诊断技术的不断进步 PA 越来越成为一种常见病。而临床对于怀疑原醛症的患者主要涉及筛查、诊断及分型。对于筛查目前国外及中国的指南[1]均建议患者清晨起床后保持非卧位状态(可坐位、站立或行走)至少 2 h 后测定 ARR(醛固酮与血浆肾素活性比值、醛固酮与肾素浓度比值)。因 ARR 可受性别、年龄、体位、饮食、药物等影响, 变化范围常常较大。不同的指南临界值均有差异, 但推荐的 ARR 范围均在 20~40 (ng/dL)/[ng/mL.h]之间。对于筛查阳性的患者, 需要进行下一步的确诊试验。口服高钠负荷试验、氟氢可的松抑制试验(FST)、静脉生理盐水滴注试验(SIT)及卡托普利试验(CCT)是目前可用于确诊的临床试验[6]。由于国人的钠盐摄入普遍增高, 口服高钠试验及 SIT 试验安全性存在争议, 不作为首选推荐。FST 试验程序较为繁琐且许多基层的医院无此药, 无法在临床大规模应用。鉴于此, CCT 是目前相对比较安全且可常规开展的确诊试验。在确诊 PA 后, 在常规性肾上腺 CT 检查的基础上还会推荐患者行肾上腺静脉采血(AVS)来协助分型。对于原醛症的分型目前 AVS 是大家公认准确且可靠的方法[7], 但该操作实施技术要求高, 大多数基层及县级医院无法完成且为有创检查, 所以无法大规模推广及应用。一般在患者有手术适应症及手术愿望时, 需要行 AVS 检查明确患者有没有醛固酮单侧的优势分泌。

PA 患者长期钠和醛固酮过量可共同促进各种靶器官的炎症、纤维化和血管重塑。虽然临床均表现为血压升高, 但 PA 引起心血管并发症的风险比原发性高血压更高[8]。其中心血管事件主要包括左心室的肥厚、心房颤动、冠心病、心力衰竭等。临床研究提示进行心脏超声检测后发现原醛症患者左心室肥厚程度较其他类型的高血压患者更严重[9], 提示高醛固酮水平可能首先导致左心室肥大, 从而导致各种心血管疾病。Monticone S [10]等整合了 31 项研究的 meta 分析, 纳入了共计 3838 名原醛患者及 9284 名原发性高血压的患者发现原醛症患者更容易出现心血管疾病及心率失常如房颤等。

MFS 在临床不常见, 其具有显著的家族内和家族间变异性, 常散发发病。MFS 最突出的表现是无症状的主动脉根部动脉瘤、主动脉夹层、晶状体脱位(晶状体异位)和以长骨过度生长为特征的骨骼异常。MFS 患者致病基因主要位于 15 号染色体(15q21.1)上的原纤维蛋白 1 (FBN1)。近年来有研究证明 TGFBR1、TGFBR2 的改变也会导致 MFS 的发生[11]。细胞外微纤维主要由 FBN1 构成, 其为弹性纤维的形成和成熟提供了支架。突变的 FBN1 破坏微纤维的形成, 导致内侧变性, 主动脉壁不稳定, 使主动脉容易受到血流动力学损伤[12]。此外, 微纤维的破坏使 MFS 患者易发生血管壁异常。MFS 患者主动脉扩张主要累及升主动脉, 通常始于主动脉窦部(V-asalva 窦)区域, 降主动脉和胸主动脉可能在以后的生活中受到影响, 当主动脉窦直径超过 5 cm 时, 主动脉夹层的风险增加。主动脉根部快速生长的决定因素包括年龄大、血压升高和主动脉瓣返流等, 且患者死亡的主要风险归因于主动脉病变和随后的主动脉夹层危及患者生命。

当 MFS 患者出现主动脉扩张时, 会出现相对性主动脉瓣膜关闭不全, 导致左心室射出的血液返流从而导致心输出量增加, 初始阶段会有收缩压升高表现, 后期逐渐出现左心室肥厚、二尖瓣增厚、瓣膜脱垂、心力衰竭等。因此, 以主动脉瓣返流为表现的 MFS 患者在临床未确诊之前可能会被考虑为由于高血压所致的心脏疾病。长期暴露于高血压的 MFS 患者的高动脉内压会加速弹性蛋白分解, 进一步促进主动脉扩张, 导致主动脉夹层风险增加。一项关于香港医院 525 例 MFS 患者的特征分析, 有 112 例患者患有主动脉夹层或夹层, 其中 74 例累及胸主动脉, 且多数患者死于心血管事件[13]。

国内目前对 MFS 的治疗主要主张药物、手术辅以心理疗法, 基因治疗也是目前的研究热点及主要发展方向。当患者出现严重心血管并发症时, 需及时手术。药物主要为 β_1 受体阻滞剂。因药物及手术并没有从发病机制上阻断病变的发展, 故患者的复发及再手术率极高。且 MFS 患者缺乏典型的临床表现, 往往不能在早期行基因检查, 患者常因为主动脉夹层等心血管急危重症而被诊断, 故临床中确诊 MFS 的患者还需长期随访心脏彩超等。对于基因的研究目前还在起步阶段。目前有几种 miRNA 和 mRNA 已经被作为 MFS 患者外周血样本中生物标志物的候选者, 其可能会阻止 MFS 对患者心血管的损害[14]。NADPH 氧化酶 NOX 家族也成为了目前的研究热点, 其可能对影响主动脉扩张和主动脉中膜、内皮功能的中间某一环节起到作用, 从而延缓疾病进展[15]。关于基因治疗的技术突破还有很长的路程, 作为临床医生我们目前能做到的只有提高对本病的认识, 尽量避免漏诊及误诊, 早期的诊断及治疗能对患者的预后起到改善作用。

本例患者 MFS 合并 PA, 两者互相影响均可导致高血压及主动脉根部扩张, 大大增加心血管事件、主动脉瘤破裂、夹层、猝死等风险。由于 MFS 是一种遗传性疾病, 既往未见 MFS 合并 PA 的报道。关于 MFS 合并 PA 是偶然还是存在某种机制, 还需进一步的研究。但因 PA 临床特别是基层医院常常会被诊断为原发性高血压, 导致患者不能及时被诊断及接受正确的治疗。MFS 临床较罕见, 且疾病缺乏特异性, 确诊主要靠基因检测。很多非专科医生临床对 MFS 的表现及诊断缺乏经验, 患者往往因严重并发症才会被发现。本文希望能够对于原发性醛固酮增多症及马方综合症的临床诊治提供一定的帮助。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 727-736. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311282-20200615-00444>
- [2] 郑芬萍, 李红. 原发性醛固酮增多症的规范化诊治[J]. 浙江医学, 2021, 43(21): 2279-2283.
- [3] Lothar, A., Moser, M., Bode, C., Feldman, R.D. and Hein, L. (2015) Mineralocorticoids in the Heart and Vasculature: New Insights for Old Hormones. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **55**, 289-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124302>
- [4] Brown, J.M., Siddiqui, M., Calhoun, D.A., Carey, R.M., Hopkins, P.N., Williams, G.H., *et al.* (2020) The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-Sectional Study. *Annals of Internal Medicine*, **173**, 10-20. <https://doi.org/10.7326/M20-0065>
- [5] Funder, J.W. (2020) Primary Aldosteronism: At the Tipping Point. *Annals of Internal Medicine*, **173**, 65-66. <https://doi.org/10.7326/M20-1758>
- [6] 李元美, 任艳, 陈涛, 田浩明. 原发性醛固酮增多症诊断与研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(3): 267-277. <https://doi.org/10.12182/20200560201>
- [7] 刘圣琢, 董强, 陈涛, 周亮, 刘志洪, 朱育春. 原发性醛固酮增多症亚型诊断金标准——分侧肾上腺静脉采血[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(4): 343-345. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2019.04.019>
- [8] Vaidya, A., Mulatero, P., Baudrand, R. and Adler, G.K. (2018) The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocrine Reviews*, **39**, 1057-1088. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00139>
- [9] Mihailidou, A.S. (2012) Aldosterone in Heart Disease. *Current Hypertension Reports*, **14**, 125-129. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0256-9>
- [10] Monticone, S., D'Ascenzo, F., Moretti, C., Williams, T.A., Veglio, F., Gaita, F., *et al.* (2018) Cardiovascular Events and Target Organ Damage in Primary Aldosteronism Compared with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 41-50. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30319-4)
- [11] De Cario, R., Sticchi, E., Lucarini, L., Attanasio, M., Nistri, S., Marcucci, R., *et al.* (2018) Role of TGFBR1 and TGFBR2 Genetic Variants in Marfan Syndrome. *Journal of Vascular Surgery*, **68**, 225-233.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.04.071>
- [12] Humphrey, J.D., Tellides, G. (2019) Central Artery Stiffness and Thoracic Aortopathy. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, **316**, H169-H182. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00205.2018>
- [13] Chan, Y.C., Ting, C.W., Ho, P., Poon, J.T., Cheung, G.C. and Cheng, S.W. (2008) Ten-Year Epidemiological Review of In-Hospital Patients with Marfan Syndrome. *Annals of Vascular Surgery*, **22**, 608-612. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.04.005>

- [14] Abu-Halima, M., Kahraman, M., Henn, D., Rädle-Hurst, T., Keller, A., Abdul-Khaliq, H., *et al.* (2018) Deregulated MicroRNA and mRNA Expression Profiles in the Peripheral Blood of Patients with Marfan Syndrome. *Journal of Translational Medicine*, **16**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1429-3>
- [15] Pinard, A., Jones, G.T. and Milewicz, D.M. (2019) Genetics of Thoracic and Abdominal Aortic Diseases. *Circulation Research*, **124**, 588-606. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312436>