



Review Article/บทประพันธ์วิชาการ

## การวินิจฉัยและการรักษากลุ่มอาการมาร์แฟน Diagnosis and Management of Marfan Syndrome

โอบจุฬ ตราชู, พ.บ., ป.ร.ด.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

### บทคัดย่อ

กลุ่มอาการมาร์แฟน (Marfan syndrome) เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน FBN1 บนโครโมโซม 15 ผู้ที่มีอาการผิดปกติ จะมีลักษณะภายนอกที่สูง ผอม แขนยาว กระดูกสันหลังคด กระดูกหน้าอกผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีภาวะแทรกซ้อนในอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ภาวะหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนต้นโป่งพองผิดปกติ (aortic root dilatation) ภาวะเลนส์ตาเคลื่อน (ectopia lentis) เยื่อหุ้มปอดรั่ว (pneumothorax) เยื่อหุ้มไขสันหลังโป่งพอง (dural ectasia) เป็นต้น การวินิจฉัยกลุ่มอาการมาร์แฟน เป็นไปตามเกณฑ์การวินิจฉัยฉบับปรับปรุงของ Gent ในปี พ.ศ. 2553 (Revised Gent Nosology Criteria 2010) โดยให้น้ำหนักการวินิจฉัยอยู่ที่ขนาดของหลอดเลือดแดงใหญ่เป็นข้อมูลหลัก กลุ่มอาการมาร์แฟนมีการถ่ายทอดพันธุกรรมชนิดพันธุเด่น (autosomal dominant inheritance) ดังนั้น ผู้ที่ประสบภาวะนี้สามารถมีบุตรได้รับการถ่ายทอดไปด้วยโอกาสร้อยละ 50 การดูแลรักษาอาการมาร์แฟนเป็นการรักษาภาวะแทรกซ้อนในแต่ละอวัยวะ โดยมุ่งเน้นที่ระบบหัวใจและหลอดเลือด เพื่อป้องกันการเสียชีวิตเฉียบพลันจากการที่หลอดเลือดแดงโป่งพอง และมีการแตกเซาะของผนังหลอดเลือด (aortic dissection) ยาที่ใช้ในการชะลอการโป่งพองของหลอดเลือด คือยากลับเบต้าบล็อคเกอร์ ร่วมกับการปรับเปลี่ยนกิจกรรมในชีวิตประจำวัน ไม่กระทำกิจกรรมที่รุนแรง และหักโหมจนเกิดแรงดันที่หลอดเลือดสูงขึ้น เมื่อหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองเกินขนาดที่ยอมรับ คือ เส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 4.5 เซนติเมตรขึ้นไป การผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดเทียมในกรณีที่ไม่มีอาการ จะมีโอกาสประสบความสำเร็จสูง และช่วยทำให้อายุขัยของผู้ป่วยยืนยาวได้ใกล้เคียงคนปกติ

**Key words:** Marfan, aorta, dissection, lens, Gent, genetics

**Corresponding Author:** โอบจุฬ ตราชู, พ.บ., ป.ร.ด.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

โทร +66 2 201 1301, โทรสาร +66 2 201 1715, E-mail: objoon.tra@mahidol.ac.th

## บทนำ

กลุ่มอาการมาร์แฟน (Marfan syndrome; MFS) เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disorder) ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FBN1* มีอุบัติการณ์การเกิดทั่วโลกประมาณ 1:5,000-1:10,000 ของประชากร ลักษณะความผิดปกติเกิดจากการสูญเสียการควบคุมความยืดหยุ่นของโปรตีน Fibrillin-1 ในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทั่วร่างกาย ทำให้มีลักษณะความยืดหยุ่นที่มากกว่าปกติในหลายๆอวัยวะ โดยระบบที่ได้รับผลกระทบมากที่สุดได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด เลนส์ตา ระบบโครงสร้างกระดูกและกล้ามเนื้อ ปอด และไขสันหลัง เป็นต้น<sup>(1)</sup> ลักษณะภายนอกของผู้ที่เป็น MFS มักพบรูปร่างที่สูงผอม ไบหน้ายาว นิ้วเรียวยาว มวลกล้ามเนื้อน้อย ผ่าเท้าแบน กระดูกหน้าอกบวมหรือโป่งผิดปกติ โดยมากผู้ที่มีลักษณะดังกล่าว มักจะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ นอกจากตรวจพบลักษณะรูปร่างภายนอกเท่านั้น จนกว่าจะเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นถึงได้มาพบแพทย์ เช่น เกิดการแตกฉะของหลอดเลือดเอออร์ตา (aortic dissection) เลนส์ตาเคลื่อน (ectopia lentis) เยื่อหุ้มปอดรั่ว (pneumothorax) โดยการฉีกขาดของหลอดเลือดเอออร์ตา เป็นสาเหตุการเสียชีวิตเฉียบพลันที่พบบ่อยที่สุดตั้งแต่อายุน้อยโดยเฉพาะอายุน้อยกว่า 40 ปี ดังนั้น ความสำคัญอยู่ที่การวินิจฉัยโรคให้ได้ก่อนที่ยังไม่มีอาการ เพื่อทำการติดตาม ป้องกันภาวะแทรกซ้อน โดยการใช้ยา และการผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดเทียมก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการนั่นเอง<sup>(2,3)</sup>

## พยาธิกำเนิดของ MFS

MFS เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *FBN1* ซึ่งควบคุมการสร้างโปรตีน fibrillin-1 อันเป็นส่วนประกอบของไมโครไฟบริล (microfibril) ซึ่งเป็นโครงสร้างของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เดิมเชื่อว่า การกลายพันธุ์ของยีน *FBN1* ทำให้เกิดความอ่อนแอของไมโครไฟบริลโดยตรง แต่ในปัจจุบันทฤษฎีดังกล่าวได้เปลี่ยนแปลงไป เมื่อนักวิทยาศาสตร์ได้ค้นพบว่า การกลายพันธุ์ของยีน *FBN1* ก่อให้เกิดการหลั่งสาร Transforming Growth Factor-Beta (TGF- $\beta$ ) ออกมาจากไมโครไฟบริล เมื่อ TGF- $\beta$  จับกับ TGF- $\beta$  receptor ที่อยู่ตามเซลล์และเนื้อเยื่อเกี่ยวพันต่างๆ เช่น ผนังหลอดเลือด หลอดลมในปอด กล้ามเนื้อ จะทำให้เกิดการอักเสบและ apoptosis ของเซลล์ในเนื้อเยื่อดังกล่าว<sup>(4,5)</sup> เพราะฉะนั้น เมื่อเยื่อ

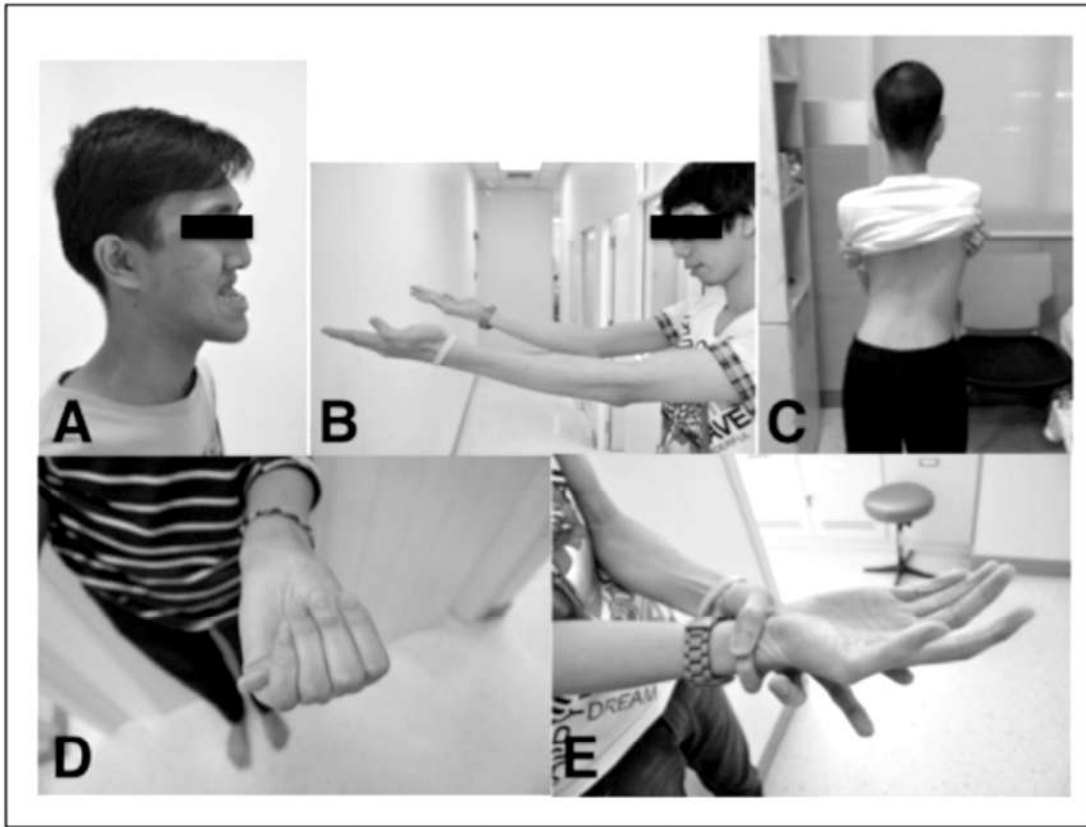
บุหลอดเลือดเอออร์ตาอ่อนแอลงจากกระบวนการดังกล่าว เมื่อได้รับแรงกระแทกจากการสูบฉีดโลหิตของหัวใจ จึงก่อให้เกิดการโป่งพองของหลอดเลือดได้ ในขณะเดียวกัน กลไกดังกล่าวที่หลอดลมในปอด ก็ก่อให้เกิดการขยายตัวของหลอดลมจนกระทั่งก่อให้เกิดเยื่อหุ้มปอดรั่วได้ และถ้าเป็นที่กล้ามเนื้อ จะยับยั้งการแบ่งเซลล์กล้ามเนื้อ ทำให้มวลกล้ามเนื้อน้อยนั่นเอง<sup>6</sup> พยาธิกำเนิดนี้เป็นที่มาของการค้นคว้าการรักษาใหม่ๆ ของ MFS เนื่องจากในระดับเซลล์พบว่า angiotensin receptor มีผลในการควบคุมการเพิ่มการผลิต TGF- $\beta$  ดังนั้น ในระดับของงานวิจัยในสัตว์ทดลองและมนุษย์ จึงมีการนำยากลุ่ม angiotensin receptor blocker เช่น Losartan มาใช้เพื่อชะลอการโป่งพองของหลอดเลือดเอออร์ตา ซึ่งได้ผลดี<sup>(4,7)</sup> แต่ในแง่ของการป้องกันเยื่อหุ้มปอดรั่ว มีข้อมูลเฉพาะในสัตว์ทดลอง ว่าลดการโป่งพองของหลอดลมลงได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์

## การวินิจฉัยกลุ่มอาการมาร์แฟน

การวินิจฉัย MFS ในปัจจุบันเป็นไปตาม Revised Ghent Nosology Criteria 2010<sup>(8,9)</sup> ที่ให้น้ำหนักการวินิจฉัยหลักอยู่ที่ระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยอาศัยขนาดของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาที่ตำแหน่ง sinus of valsalva เทียบกับประชากรที่มี body surface area เท่ากัน และได้ค่าทางสถิติออกมาเป็น z-score โดยการคำนวณ z-score สามารถคำนวณได้จาก web-based tool ที่ [www.marfan.org/dx/zscore](http://www.marfan.org/dx/zscore) ส่วนประกอบอื่นในการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจพบ ectopia lentis, *FBN1* mutation และการคำนวณ systemic score จากการตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน จะเห็นได้ว่า การตรวจ mutation ของยีน *FBN1* เป็นเพียงหนึ่งในข้อมูลสนับสนุนการวินิจฉัย MFS เท่านั้น ผู้ที่มี *FBN1* mutation บ่งชี้ได้แต่เพียงว่ามีความผิดปกติของการสร้าง microfibril ไม่จำเป็นต้องเป็น MFS ก็ได้ แต่อาจจะมีการแสดงออกของ phenotype แบบอื่นๆ เช่น Familial ectopia lentis หรือ MASS phenotype ก็ได้ ดังที่จะกล่าวต่อไป

โดยสรุป เกณฑ์การวินิจฉัย MFS จาก Revised Ghent Nosology Criteria 2010 มีดังนี้

ในกรณีที่ไม่มีการวัดครีวของ MFS การวินิจฉัยเป็นไปตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้



**ภาพที่ 1** อาการแสดงภายนอกของ MFS ที่ถูกนำมาประเมินใน systemic score A) lateral view of facial feature, B) reduced elbow extension \_\_ 170 \_\_, C) scoliosis \_\_ 20 \_\_, D) thumb sign, และ E) wrist sign (ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านในภาพถ่ายที่ให้คำยินยอมในการเผยแพร่เชิงวิชาการ Credit ภาพถ่าย โดย นพ.โอภาส ตรีราชู ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล)

1. Aortic root dilatation z-score  $\geq 2$  ร่วมกับตรวจพบ ectopia lentis
2. Aortic root dilatation z-score  $\geq 2$  ร่วมกับตรวจพบ FBN1 mutation
3. Aortic root dilatation z-score  $\geq 2$  ร่วมกับตรวจพบ systemic score\*  $\geq 7$  คะแนน (ตารางที่ 1 และภาพประกอบที่ 1)
4. ตรวจไม่พบ aortic root dilatation แต่มี ectopia lentis ร่วมกับตรวจพบ FBN1 mutation ชนิดของ mutation ต้องมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์พิสูจน์ว่า จำเพาะต่อการเกิด aortic root dilatation ได้

ในกรณีที่มีประวัติครอบครัว ญาติพี่น้องสายตรงเป็น MFS ชัดเจนตามการวินิจฉัยด้านบน การวินิจฉัยจะให้น้ำหนักไปที่ประวัติครอบครัวเพิ่มขึ้น โดยที่การวินิจฉัยเป็นไปตามข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. Family history ร่วมกับตรวจพบ ectopia lentis
2. Family history ร่วมกับตรวจพบ systemic score  $\geq 7$  คะแนน
3. Family history ร่วมกับ aortic root dilatation z-score  $\geq 2$  ที่อายุมากกว่า 20 ปี หรือ  $\geq 3$  ที่อายุน้อยกว่า 20 ปี

\* Systemic score ได้แก่ การตรวจร่างกายและประวัติอื่นๆ ซึ่งมีค่าคะแนนต่างๆกัน และนำมานับรวมกัน จะเห็นได้ว่าแต่ละ sign และ symptom แต่ละชนิดอาจพบเป็นอาการเดี่ยวได้ในประชากรปกติ โดยไม่จำเป็นต้องเป็น MFS ก็ได้

**รายละเอียดของ systemic score<sup>(8)</sup>**

- Wrist sign: ผลตรวจเป็น positive เมื่อนำนิ้วโป้งกับนิ้วก้อยกำรอบข้อมือด้านตรงกันข้าม แล้วปลายนิ้วโป้ง

**ตารางที่ 1** เกณฑ์การให้คะแนน systemic score สำหรับ MFS จาก Revised Gent Nosology Criteria 2010\*\*

อาการหรืออาการแสดง	คะแนน
Wrist and thumb sign	3
Wrist or thumb sign	1
Pectus carinatum deformity	2
Pectus excavatum or chest asymmetry	1
Hindfoot deformity	2
Pes planus	1
Spontaneous pneumothorax	2
Dural ectasia	2
Protrusion acetabulae	2
Scoliosis or thoracolumbar kyphosis	1
Reduced elbow extension	1
Striae atrophicae (not related to weight change or pregnancy)	1
Severe myopia	1
Mitral valve prolapse	1
Reduced upper segment/lower segment & Increased arm span/height	1
Characteristic facial features	1

\*\* สามารถอ่านเพิ่มเติมรายละเอียดของแต่ละอาการแสดงและรูปภาพประกอบได้ที่ [www.marfanrx.org/dx/score](http://www.marfanrx.org/dx/score) ถ้าคะแนนเท่ากับหรือมากกว่า 7 คะแนนขึ้นไป นับเป็นเกณฑ์การวินิจฉัย 1 ข้อของ MFS และนำไปรวมกับข้อมูลอื่นๆ เช่น ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเอออร์ตา อาการทางตา และประวัติครอบครัว

สามารถเหยียดข้อนิ้วก้อยได้ทั้งเล็บ

- Thumb sign: ผลตรวจเป็น positive เมื่อทำการกำมือ แล้วหักนิ้วโป่งลงในท่า adduction ไปทางด้าน ulnar border ของข้อมือได้ด้วยตนเอง โดยไม่ได้ใช้มืออีกข้างหรือมีบุคคลอื่นช่วยหักนิ้วให้ แล้วพบว่า นิ้วโป่งทั้งอันโผล่พ้นอุ้งมือที่กำออกมาอย่างต่ำ 1 distal phalanx

- Pectus carinatum: ภาวะกระดูกอกโป่งเหมือนอกไก่

- Pectus excavatum หรือ chest asymmetry: ภาวะกระดูกอกบุ๋มเกินกว่าที่จะยอมรับได้ในประชากรปกติ

- Hindfoot deformity: hindfoot มีการบิดตัวในท่า valgus และเท้าส่วนหน้าอยู่ในท่า abduction โดยที่ส่วนกลางของเท้าค่อยๆลาดลง (medial rotation of the medial malleolus) จากการมองในท่า antero-posterior view

- Pes planus: ฝ่าเท้าแบนราบ สูญเสียลักษณะโค้งที่ฝ่าเท้าเมื่อตรวจในท่านอนบนพื้นราบ

- Spontaneous pneumothorax: ภาวะเยื่อหุ้มปอดรั่วที่เกิดขึ้นเองโดยไม่มี secondary causes

- Lumbosacral dural ectasia: ภาวะที่ dural sac ที่โอบล้อมไขสันหลังระดับ lumbosacral พองตัวออกเป็นบอลูน

- Protrusion acetabulae: ภาวะที่ acetabulum เกิด medial protrusion จากการตรวจด้วยภาพรังสีของกระดูกเชิงกราน

- Scoliosis or thoracolumbar kyphosis: ภาวะกระดูกสันหลังคดเกินกว่า 20 องศา หรือการที่มีการโค้งของกระดูกสันหลังส่วน thoracolumbar มากเกินกว่าปกติ

- Reduced elbow extension: ภาวะที่มุมระหว่างท่อนแขนส่วนบนกับส่วนล่างน้อยกว่า 170 องศาขณะเหยียดแขนตรง

- Characteristic facial features<sup>10</sup>: ลักษณะใบหน้าเฉพาะ โดยตรวจพบอย่างน้อย 3 จาก 5 คุณลักษณะดังนี้ 1. Dolichocephaly (ใบหน้ายาว ศีรษะหลิม) 2. Downward slanting palpebral fissures 3. Enophthalmos 4. Retrognathia 5. Malar hypoplasia

- Striae atrophicae: การแตกของผิวหนังเป็นลาย





ลีขาว โดยไม่มีความสัมพันธ์กับความอ้วนหรือการตั้งครรภ์ และเกิดขึ้นในตำแหน่งที่พบได้ยาก เช่น กลางหลัง ต้นแขน รักแร้ หรือต้นขา เป็นต้น

- Severe myopia: สายตาสั้นเกินกว่า 3 diopters
- Mitral valve prolapse: ภาวะลิ้นหัวใจยืด ไม่จำเป็นต้องมีการรั่วก็ได้
- Reduced upper segment/lower segment and increased armspan/height: upper/lower ratio < 0.85 และ armspan/height ratio > 1.05

## การวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีลักษณะ marfanoid appearance

ผู้ป่วยที่มีรูปร่างลักษณะเป็น marfanoid appearance กล่าวคือ รูปร่างผอม สูง ใบหน้ายาว มวลกล้ามเนื้อน้อย ไม่ได้มีเพียงแต่ MFS เพียงกลุ่มอาการเดียว แพทย์จำเป็นต้องรู้จักกลุ่มอาการอื่นที่มีรูปร่างลักษณะคล้ายกันด้วย ได้แก่

**1. MASS phenotype** (mitral valve prolapse, myopia, borderline and non-progressive aortic enlargement, non-specific skin and skeletal findings) กลุ่มอาการนี้พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป กล่าวคือมีลักษณะรูปร่างภายนอกคล้าย MFS แต่เมื่อมาประเมินอาการทางคลินิกในแต่ละเกณฑ์การวินิจฉัยแล้ว พบว่ายังไม่สามารถให้การวินิจฉัย MFS ได้ กลุ่มอาการนี้ไม่มีภาวะหลอดเลือดแดงเอออร์ตาแตกซาะ และไม่มีเลนส์ตาเคลื่อนเช่นที่พบใน MFS ข้อควรระวังคือ ถ้าพบผู้ที่มีอาการ MASS phenotype ในช่วงวัยรุ่นก่อนอายุ 18-20 ปีที่กำลังมีการเจริญเติบโต อาจจะเป็นแค่ลักษณะสูงผอมในเด็กที่มี growth spurt หรือเป็น MFS ที่อาการยังไม่ชัดเจนครบตามเกณฑ์วินิจฉัยก็ได้ จำเป็นต้องเฝ้าติดตามดูจนกว่าจะเติบโตเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ต่อไป MASS phenotype สามารถมีพยาธิกำเนิดจาก mutation บน FBN1 ได้เหมือน MFS ต่างกันที่การแสดงออกซึ่งมีความรุนแรงน้อยกว่า<sup>(9)</sup>

**2. Homocystinuria** เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนใน amino acid pathway ที่พบบ่อยสุด คือ การกลายพันธุ์ของยีน CBS ที่สร้างเอนไซม์ cystathionine beta-synthase ปกติเอนไซม์นี้ทำหน้าที่เปลี่ยนกรดอะมิโน homocysteine ให้กลายเป็น cystathionine เมื่อมีการกลายพันธุ์ของยีน CBS จะทำให้เอนไซม์ชนิดนี้ลดลง ก่อให้เกิดการคั่งของกรดอะมิโน homocysteine

อาการแสดงของโรคนี้พบได้ตั้งแต่ขวบปีแรกจนถึงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ โดยมีลักษณะรูปร่างภายนอกเป็น marfanoid appearance สายตาสั้น (myopia) เลนส์ตาเคลื่อน (lens subluxation) การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (hypercoagulable state) พัฒนาการช้า (developmental delay) สติปัญญาบกพร่อง (intellectual disability) และกระดูกพรุน (osteoporosis) การถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นชนิดยีนด้อย (autosomal recessive inheritance)<sup>(11-13)</sup>

**3. Klinefelter syndrome** เป็นความผิดปกติของโครโมโซมในเพศชายที่มีโครโมโซม X เกินมา 1 แท่ง (XXY) ผู้ที่มีโครโมโซมชนิดนี้ เป็นเพศชายที่มีรูปร่างสูงผอม มวลกล้ามเนื้อน้อย มี gynaecomastia ลูกอัณฑะมีขนาดเล็ก (hypogonadism) และเป็นหมัน ในบางรายอาจมีพัฒนาการทางภาษาที่ช้า และพัฒนาการของอวัยวะเพศบกพร่อง เช่น cryptorchidism, small penis, hypospadias แต่ส่วนใหญ่ผู้ที่มีโครโมโซมชนิดนี้ มักตรวจพบในผู้ชายที่สมรสแล้ว ยังไม่มีบุตร และพบว่ามีปริมาณอสุจิน้อยมาก<sup>(14,15)</sup>

**4. Fragile X syndrome** หรือ กลุ่มอาการโครโมโซมเอกซ์เปราะ เป็นกลุ่มอาการความบกพร่องทางพัฒนาการทางระบบประสาทที่หลากหลาย เช่น การเรียนรู้ ภาษา สติปัญญา ความรู้สึกนึกคิด นอกจากนี้อาจมีปัญหาด้านพฤติกรรมและอารมณ์ เช่น ภาวะสมาธิสั้น (attention-deficit hyperactive disorder) และความผิดปกติในการควบคุมอารมณ์ (impulsive control disorder) กลุ่มอาการนี้เกิดจากความผิดปกติชนิด trinucleotide repeat expansion ที่ยีน *FMR1* บนโครโมโซมเอกซ์ มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ลักษณะรูปร่างภายนอก ของกลุ่มอาการนี้ในผู้ป่วยชาย จะมีลักษณะ marfanoid appearance ความยืดหยุ่นของข้อต่อมากกว่าปกติ และ ลูกอัณฑะขนาดใหญ่<sup>(16,17)</sup>

**5. Multiple Endocrine Neoplasia type 2B (MEN2B)** เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ RET proto-oncogene ก่อให้เกิดการสร้างเนื้องอกของต่อมไร้ท่อ ได้แก่ ต่อมธัยรอยด์ (ชนิด medullary thyroid cancer) และต่อมหมวกไตชั้นใน (pheochromocytoma) นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีเนื้องอกของปมประสาท (ganglioneuromatosis) โดยเฉพาะในระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วย MEN2B มักจะตรวจพบมีลักษณะภายนอกเป็น marfanoid appearance เช่นกัน การถ่ายทอดโรคของ MEN2B เป็นลักษณะพันธุเด่น (autosomal dominant inheritance)<sup>(18)</sup>

## การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของ MFS

MFS เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ถ่ายทอดแบบ พันธุ์เด่น (autosomal dominant) ซึ่งถ้าบิดาหรือมารดาเป็น โรค มีโอกาสถ่ายทอดภาวะนี้ไปในบุตรได้ร้อยละ 50 อย่างไร ก็ตาม พบว่าร้อยละ 25 ของผู้ที่เป็น MFS ไม่มีประวัติ ครอบครัว แต่มีการกลายพันธุ์หรือผ่าเหล่าได้ด้วยตัวเอง (de novo) อย่างไรก็ตาม ผู้ที่ผ่าเหล่าเป็น MFS แล้ว สามารถ ถ่ายทอดไปในบุตรรุ่นต่อไปด้วยโอกาสร้อยละ 50 ตามปกติ การแสดงออกของ MFS จัดเป็น high penetrance<sup>(2,3)</sup>

## อาการแสดงทางระบบหัวใจและ หลอดเลือดใน MFS

เนื่องด้วยสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วย MFS อันดับ หนึ่ง คือ การแตกฉะของผนังหลอดเลือดเอออร์ตา (aortic dissection) ดังนั้น อาการแสดงทางระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงมีความจำเป็นที่แพทย์ทั่วไปต้องทราบ เนื่องจาก อาการแสดงในระยะต้นของระบบหัวใจ มักไม่มีอาการแต่ อย่างไม่ใด จนกระทั่งผู้ป่วยมีอาการเจ็บหน้าอก และเสียชีวิต เฉียบพลัน อาการที่ตรวจพบในระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ aortic root dilatation (z-score  $\geq 2$ ) ตั้งแต่ระดับ ของ sinus of valsalva โดยที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการ อาจ จะ พบร่วมกับภาวะ aortic regurgitation หรือไม่มีก็ได้ อาการ สามารถรุนแรงขึ้นจนถึงเกิดอาการ dissection of ascending aorta นอกจากนี้ยังพบ mitral valve prolapse ที่มี หรือไม่มี mitral regurgitation ส่วนอาการแสดงอื่นๆ ที่อาจ พบได้บ้างประปราย ได้แก่ dilatation of main pulmonary artery, calcification of mitral annulus, primary dilata- tion หรือ dissection of descending thoracic or ab- dominal aorta (พบได้ถึงร้อยละ 10 ของผู้ที่เป็น MFS) และ tricuspid valve prolapse<sup>(1,2,8,9)</sup>

## การดูแลรักษาในกลุ่มอาการมาร์แฟน

เนื่องจาก MFS เป็นกลุ่มอาการทางพันธุกรรมที่มีการ แสดงออกในหลายอวัยวะ การดูแลรักษาจึงเป็นการรักษาและ ฝ้าติดตามภาวะแทรกซ้อนในอวัยวะนั้นๆ

**1. ระบบหัวใจและหลอดเลือด** เป็นสิ่งสำคัญที่สุด เนื่องจากเป็นตัวกำหนดอายุขัย และสามารถก่อให้เกิดภาวะ

เสียชีวิตเฉียบพลันได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีลิ้นหัวใจรั่ว ก็ทำการ รักษาด้วยยาหรือผ่าตัดในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ เหมือนผู้ป่วยทั่วไป ส่วนการจัดการภาวะหลอดเลือดเอออร์ตาโป่งพอง จะกล่าว ถึงต่อไป

**2. ระบบตา** ผู้ป่วย MFS จำเป็นต้องได้รับการตรวจ ตาทุก 6 เดือน-1 ปี และติดตามอาการไปเรื่อยๆ โดยเฉพาะ ในกรณีที่สายตาสั่นลงอย่างรวดเร็ว ถ้ามีการเคลื่อนไหวของเลนส์ ตามาก จักษุแพทย์จะพิจารณาการผ่าตัดรักษาต่อไป ภาวะ แทรกซ้อนอื่นที่เกิดขึ้นได้ง่ายกว่าคนทั่วไป และจำเป็นต้อง ได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน ได้แก่ การหลุดลอกของจอ ประสาทตา (retinal detachment) และ ต้อหิน (glaucoma) เป็นต้น<sup>(19-21)</sup>

**3. ระบบปอด** เนื่องด้วยผู้ป่วย MFS มีโอกาสเกิด เยื่อหุ้มปอดรั่วได้ง่ายกว่าคนทั่วไป การดูแลรักษาจึงไม่ต่างกัน กระทำเมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น การระบายลมด้วยการเจาะดูด (sim- ple pleural aspiration) หรือการใส่ท่อระบายลม (intercostal chest drainage) ถ้ามีการกลับเป็นซ้ำ หรือรอยโรคใหญ่มาก จนไม่สามารถระบายลมธรรมดาเพียงพอ ศัลยแพทย์จะ พิจารณาการผ่าตัดนำถุงลมส่วนที่โป่งพองออก และทำการ เชื่อมเยื่อหุ้มปอดให้ติดกันเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดลมรั่วอีก (pleurodesis)<sup>(22,23)</sup>

**4. ระบบโครงสร้างกระดูกและกล้ามเนื้อ** เนื่องจาก ผู้ป่วย MFS มีปัญหาโครงสร้างด้านนี้ค่อนข้างมาก เช่น กระดูก สันหลังคด (scoliosis) กลุ่มอาการข้อต่อยืดง่ายกว่าปกติ (hypermobility joint syndrome) กระดูกหน้าอกผิดรูป (pec- tus deformities) การผ่าตัดรักษาจะเป็นไปตามข้อบ่งชี้ใน แต่ละกลุ่มอาการ เช่น กระดูกสันหลังคดเพิ่มขึ้นเร็วใน 1 ปี หรือกระดูกสันหลังคดจนเกิดภาวะแทรกซ้อนทางด้านปอด และหัวใจล้มเหลว<sup>(24)</sup> หรือโครงสร้างกระดูกหน้าอก ก่อให้เกิด ปัญหาของปอดและหัวใจเช่นเดียวกัน<sup>(25)</sup> สำหรับเรื่องข้อต่อที่ ยืดง่าย ผู้ป่วย MFS จะต้องได้รับคำแนะนำเสมอว่าไม่ควรยืด หรือดึงข้อให้มีการเสียดสีบ่อยๆโดยไม่จำเป็น เพราะมีความ เสี่ยงจะก่อให้เกิดความเสื่อมของข้อก่อนวัยอันควร (prema- ture osteoarthritis)<sup>(26,27)</sup>

ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ก็มีการผ่าตัดรักษาตามอาการ เมื่อมีข้อบ่งชี้ เช่น ไส้เลื่อน (hernia) หรือ lumbosacral dural ectasia



## การเฝ้าระวังและติดตามการโป่งพองของหลอดเลือดเอออร์ตา

เมื่อวินิจฉัย MFS ได้แล้ว ความสำคัญอยู่ที่การเฝ้าระวังการขยายขนาดของหลอดเลือด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการฉีกขาด หรือเสียชีวิตเฉียบพลันในอนาคต การติดตามด้วยภาพรังสีปอด เพื่อประเมินขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดเอออร์ตา ไม่มีความไวเพียงพอในการคัดกรอง การประเมินครั้งแรกหลังการวินิจฉัย คือ การประเมินด้วยคลื่นสะท้อนหัวใจ 2 มิติ (2-dimensional echocardiogram) โดยวัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางตั้งแต่ตำแหน่ง sinus of valsva, aortic annulus, sinotubular junction ไปจนถึงขนาดของ ascending aorta และคำนวณ z-score เปรียบเทียบกับ body surface area<sup>(28-30)</sup> โดยปกติแล้ว การติดตาม echocardiogram กระทำอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง แต่จะกระทำถี่ขึ้นเป็นทุก 6 เดือน ในกรณีที่ aortic root มีขนาดโตขึ้นไว หรือมีลิ้นหัวใจรั่วมาก รวมถึงประเมินครั้งแรกพบว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ sinus of valsva เกินกว่า 4.5 เซนติเมตร<sup>(31)</sup>

ส่วนการคัดกรองภาวะแทรกซ้อนของเอออร์ตาส่วนอื่นๆ ด้วยการตรวจหลอดเลือดด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT angiography) หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Angiography) จะมีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ประเมินด้วย echocardiogram เห็น aortic root และหลอดเลือดบริเวณนั้นไม่ชัดเจน นอกจากนี้ การทำ CT/MRI จะเริ่มกระทำเมื่อพบว่ามี การโป่งพองของส่วน aortic arch ลงมา หรือเกิด dissection ที่ส่วนบนขึ้นแล้ว<sup>(32,33)</sup>

## การป้องกันการโป่งพองของหลอดเลือดเอออร์ตาด้วยยา

ผู้ที่ เป็น MFS แม้ว่าไม่มีอาการ แต่ถ้ามี aortic root dilatation เกินค่ามาตรฐานแล้ว ควรได้รับการรักษาด้วยยาทุกราย ควรไปกับการตรวจติดตามด้วย imaging ยาหลักที่นำมาใช้ ได้แก่ beta blockers เช่น Propranolol หรือ Atenolol โดยเป้าหมายของการรักษา อยู่ที่ลดการเต้นของหัวใจในสภาวะพักให้ต่ำกว่า 70 ครั้งต่อนาที และขณะออกกำลังกาย ให้ไม่เกิน 100 ครั้งต่อนาที<sup>(34-36)</sup> นอกจากนี้ ยาอื่นที่แนะนำให้ใช้ควบคู่กัน และกำลังพัฒนาอยู่ในงานวิจัยถึงประโยชน์ในการลดขนาดของ aortic root ได้แก่ ยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs)<sup>(4,37-40)</sup> โดยยาต้นแบบในการศึกษา คือ Losartan ยากลุ่ม ARBs มีหลักฐานระดับโมเลกุลว่า สามารถลดการขยายขนาดของ aortic root

ได้ โดยผ่านกลไกการลดระดับการแสดงออกของสาร TGF- $\beta$  (Transforming growth factor-beta)<sup>(4,41)</sup> อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน คำแนะนำในการใช้ยา ยังเป็น beta blockers เป็น first line drug และจะมีการเพิ่มเติม ARBs เข้ามาในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าจะใช้ ARBs เป็น first line ตัวเดียวได้<sup>(42-44)</sup> ส่วนยาอื่น เช่น ACE inhibitor ยังไม่มีรายงานว่าจะช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดใน MFS ได้

## การผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดหัวใจเทียม (Aortic root replacement surgery)

วัตถุประสงค์ของการผ่าตัดรักษา คือ ต้องการให้ผู้ป่วย MFS กลับมาใช้ชีวิตปกติและไม่มีภาวะแทรกซ้อน ดังนั้น การผ่าตัด prophylactic aortic root replacement จึงมีความสำคัญที่ต้องเน้นย้ำให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงเหตุผลในการรักษา ตั้งแต่ยังไม่มีการ โดยการผ่าตัดจะเริ่มขึ้นในกรณีที่ aortic root ขยายขนาดถึงระดับ threshold คือ เส้นผ่านศูนย์กลางเกินกว่า 5 เซนติเมตร<sup>(3,45-47)</sup> อย่างไรก็ตาม เมื่อ aortic root ขยายขนาดถึง 4.5 เซนติเมตร ก็สามารถพิจารณาผ่าตัดได้ โดยเฉพาะถ้าต้องการผลในการผ่าตัดที่จะเก็บรักษาลิ้นหัวใจเดิมไว้ด้วย (aortic-valve sparing surgery)<sup>(48,49)</sup> ในบางกรณี อาจพิจารณาผ่าตัดก่อนที่ aortic root จะขยายถึง threshold เช่น มีการขยายขนาดมากกว่า 0.5 เซนติเมตรต่อปี มีลิ้นหัวใจ aortic regurgitation อย่างรุนแรง หรือมีการรั่วเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หรือมีประวัติครอบครัวเกิดการ dissection ขึ้นเร็ว ก่อน 5 เซนติเมตร เป็นต้น<sup>(3)</sup>

## การปรับเปลี่ยนกิจกรรมในการดำรงชีวิต

การปรับเปลี่ยนการดำรงชีวิตมีความสำคัญมากในผู้ที่ เป็น MFS เพื่อป้องกันการขยายขนาดของ aortic root ไม่ให้โตขึ้นเร็วจนกระทั่งเกิด dissection โดยการหลีกเลี่ยงกีฬาปะทะรุนแรงทุกชนิด เช่น รักบี้ ฟุตบอล มวยปล้ำ บาสเก็ตบอล วอลเลย์บอล รวมถึงกีฬาที่มีการออกกำลังกายแบบ isometric เช่น ยกน้ำหนัก ยิมนาสติก เป็นต้น กีฬาที่แนะนำให้เล่นต่อไปได้ ได้แก่ กีฬาที่เป็นการออกกำลังแบบ isokinetic แต่ให้ปรับระดับ ตามอัตราการเต้นของหัวใจดังที่กล่าวมาข้างต้น เช่น การวิ่งมาราธอน ว่ายน้ำ แอโรบิคเบาๆ ติกอล์ฟ เป็นต้น<sup>(1)</sup>



## บทสรุป

กุญแจสำคัญที่มีผลต่อ survival ของผู้ที่เป็น MFS ได้แก่ วินิจฉัยเร็ว ตรวจคัดกรองเหมาะสม มีการใช้ยาที่ถูกต้อง ให้

คำแนะนำที่เหมาะสม ผ่าตัดเมื่อถึงเวลาอันควร เพียงเท่านี้ ผู้ป่วย MFS ก็จะมีอายุขัยใกล้เคียงกับคนปกติ และมีการดำรงชีวิตเหมือนคนปกติมากที่สุด

## เอกสารอ้างอิง

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-76.
2. Cook JR, Ramirez F. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the Marfan syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014;802:77-94.
3. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* 2007;93:755-60.
4. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117-21.
5. Kalluri R, Han Y. Targeting TGF-beta and the extracellular matrix in Marfan's syndrome. *Dev Cell* 2008;15:1-2.
6. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007;13:204-10.
7. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-95.
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476-85.
9. Faivre L, Collod-Beroud G, Ades L, et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet* 2012;81:433-42.
10. Ting BL, Mathur D, Loeys BL, Dietz HC, 3<sup>rd</sup>, Sponseller PD. The diagnostic value of the facial features of Marfan syndrome. *J Child Orthop* 2010;4:545-51.
11. Hubmacher D, Tiedemann K, Bartels R, et al. Modification of the structure and function of fibrillin-1 by homocysteine suggests a potential pathogenetic mechanism in homocystinuria. *J Biol Chem* 2005;280:34946-55.
12. McCully KS. Homocysteine, Marfan syndrome and arteriosclerosis. *Eur Heart J* 2003;24:1995-6.
13. Neetens A, De Smet N, Verschueren C, Zelencova L. Homocystinuria and Marfanoid appearance. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1980;191:29-37.
14. Bourke E, Herlihy A, Snow P, Metcalfe S, Amor D. Klinefelter syndrome - a general practice perspective. *Aust Fam Physician* 2014;43:38-41.
15. Oates RD. Sperm retrieval in adolescents with Klinefelter syndrome. *Fertil Steril* 2013;100:943-4.
16. Lo Nigro C, Faravelli F, Cavani S, et al. FRAXE mutation in a mentally retarded subject and in his phenotypically normal twin brother. *Eur J Hum Genet* 2000;8:157-62.
17. Van Buggenhout GJ, Trommelen JC, Brunner HG, Hamel BC, Fryns J. The clinical phenotype in institutionalised adult males with X-linked mental retardation (XLMR). *Ann Genet* 2001;44:47-55.
18. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview. *Genet Med* 2011;13:755-64.





19. Drolsum L, Rand-Hendriksen S, Paus B, Geiran OR, Semb SO. Ocular findings in 87 adults with Ghent-1 verified Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol* 2014 May 22. doi: 10.1111/aos.12448.
20. Konradsen TR, Zetterstrom C. A descriptive study of ocular characteristics in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol* 2013;91:751-5.
21. Chandra A, Ekwalla V, Child A, Charteris D. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol* 2014;92:e82-3.
22. Viveiro C, Rocha P, Carvalho C, Zarcos MM. Spontaneous pneumothorax as manifestation of Marfan syndrome. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii:bcr2013201697. doi: 10.1136/bcr-2013-201697.
23. Karpman C, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. *Respiration* 2011;82:219-24.
24. Zenner J, Hitzl W, Meier O, Auffarth A, Koller H. Surgical outcomes of scoliosis surgery in Marfan syndrome. *J Spinal Disord Tech* 2014;27:48-58.
25. Tocchioni F, Ghionzoli M, Messineo A, Romagnoli P. Pectus Excavatum and Heritable Disorders of the Connective Tissue. *Pediatr Rep* 2013;5:e15.
26. Al Kaissi A, Zwettler E, Ganger R, Schreiner S, Klaushofer K, Grill F. Musculo-skeletal abnormalities in patients with Marfan syndrome. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013;6:1-9.
27. Wolf JM, Cameron KL, Owens BD. Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:463-71.
28. Selamet Tierney ES, Levine JC, Chen S, et al. Echocardiographic methods, quality review, and measurement accuracy in a randomized multicenter clinical trial of Marfan syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:657-66.
29. van Kimmenade RR, Kempers M, de Boer MJ, Loeys BL, Timmermans J. A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med* 2013;15:528-32.
30. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;105:888-94.
31. Baumgartner D, Baumgartner C, Schermer E, et al. Different patterns of aortic wall elasticity in patients with Marfan syndrome: a noninvasive follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:811-9.
32. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2005;111:e150-7.
33. Mulder BJ. The distal aorta in the Marfan syndrome. *Neth Heart J* 2008;16:382-6.
34. Gao L, Mao Q, Wen D, Zhang L, Zhou X, Hui R. The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Acta Paediatr* 2011;100:e101-5.
35. Yetman AT. Cardiovascular pharmacotherapy in patients with Marfan syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:117-26.
36. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:406-9.
37. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, et al. Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013;88:271-6.



38. Thakur V, Rankin KN, Hartling L, Mackie AS. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome. *Cardiol Young* 2013;23:568-81.
39. Moberg K, De Nobele S, Devos D, et al. The Ghent Marfan Trial—a randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with beta-blockers. *Int J Cardiol* 2012;157:354-8.
40. Pees C, Laccone F, Hagl M, Debrauwer V, Moser E, Michel-Behnke I. Usefulness of losartan on the size of the ascending aorta in an unselected cohort of children, adolescents, and young adults with Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2013;112:1477-83.
41. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, et al. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation* 2009;120:526-32.
42. Mueller GC, Stierle L, Stark V, et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus beta-blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome. *Heart* 2014;100:214-8.
43. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2013;34:3491-500.
44. Trindade PT. Losartan treatment in adult patients with Marfan syndrome: can we finally COMPARE? *Eur Heart J* 2013;34:3469-71.
45. Zierer A, Voeller RK, Hill KE, Kouchoukos NT, Damiano RJ, Jr., Moon MR. Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:479-86; discussion 86-7.
46. Varrica A, Satriano A, de Vincentiis C, et al. Bentall operation in 375 patients: long-term results and predictors of death. *J Heart Valve Dis* 2014;23:127-34.
47. Rylski B, Bavaria JE, Beyersdorf F, et al. Type A aortic dissection in Marfan syndrome: extent of initial surgery determines long-term outcome. *Circulation* 2014;129:1381-6.
48. Koolbergen DR, Manshanden JS, Bouma BJ, et al. Valve-sparing aortic root replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014.
49. Kuniyama T, Aicher D, Rodioncheva S, et al. Outcomes after valve-preserving root surgery for patients with Marfan syndrome. *J Heart Valve Dis* 2012;21:615-22.