

LOEYS-DIETZ综合征（文献综述及临床病例描述）

LOEYS-DIETZ SYNDROME (literature review and case description)

© O.E. Agranovich¹, S.Yu. Semenov², E.F. Mikiashvili¹, S.V. Sarantseva³

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Children's City Hospital No. 22, Saint Petersburg, Russia;

³ Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Saint Petersburg, Russia

■ For citation: Agranovich OE, Semenov SYu, Mikiashvili EF, Sarantseva SV. Loeys-Dietz syndrome (literature review and case description). *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2020;8(1):83-94. <https://doi.org/10.17816/PTORS16047>

Received: 14.09.2019

Revised: 15.11.2019

Accepted: 10.03.2020

论证：Loeys-Dietz综合征是一种罕见的常染色体显性遗传的结缔组织疾病，以心血管系统病理为特征，伴有多种肌肉骨骼系统异常。在现代文献中，没有关于该病理发生频率的资料，也没有对该综合征患者的检查和治疗算法进行描述。

临床观察。本文介绍一例7岁Loeys-Dietz综合征患者的临床观察，其诊断结果经基因证实。

讨论。本文回顾了近年来有关该病的文献，讨论了该病的诊断、鉴别诊断及临床表现。Loeys-Dietz综合征的主要症状是动脉瘤（最常见的是主动脉根部）、动脉弯曲（主要是颈部血管）、距离过远和舌裂或宽舌头。然而，这些迹象并不总是存在于所有患者的这种疾病。

结论。对该病进行遗传验证，以及采用多学科方法进行治疗，并由心脏病专家、神经学家、骨科医生、儿科医生等专家进行强制性动态观察，可以预防并发症的发生，并延长Loeys-Dietz综合征患者的寿命。

关键词：Loeys-Dietz综合征；动脉瘤和主动脉夹层；全身动脉弯曲；转化生长因子-β。

Background. The Loeys-Dietz syndrome is a rare autosomal dominant connective tissue disorder characterized by the pathology of the cardiovascular system in combination with various anomalies of the musculoskeletal system. In modern literature, there is neither any information about the frequency of pathology nor any algorithm of examination and treatment for patients with this syndrome.

Clinical case. The article presents a clinical observation of a 7-year-old patient with Loeys-Dietz syndrome with a genetically confirmed diagnosis.

Discussion. This article provided a literature review, examined diagnosis issues and differential diagnosis, and presented the clinical picture of the syndrome. The main symptoms of Loeys-Dietz syndrome are artery aneurysms (most often in the aortic root), arterial tortuosity (mainly the vessels of the neck), hypertelorism, and bifid (split) or broad uvula. However, the combination of these symptoms is not found in all patients with this disease.

Conclusions. The article emphasized the importance of a genetic verification of the disease, as well as a multidisciplinary approach to treatment with mandatory dynamic monitoring by specialists such as a cardiologist, neurologist, orthopedist, and pediatrician, which help prevent the development of complications and increase the life expectancy of this group of patients.

Keywords: Loeys-Dietz syndrome; aneurysm and dissection of the aorta; generalized tortuosity of the artery; transforming growth factor-β.

Loeys-Dietz综合征是一种罕见的常染色体显性遗传的结缔组织疾病，以心血管系统病理为特征（动脉瘤样扩张和主动脉及其他中、大口径动脉的剥离，全身动脉弯曲伴有侵袭性发展的过程），伴有多种肌肉骨骼系统异常[1]。

2005年，比利时医生Bart L. Loeys和美国医生Harry S. Dietz首次描述了这种疾病[2, 3]。作者认为，该综合征没有明确的临床诊断标准，而临床诊断应通过检测特异性突变的分子遗传学检测来确定[1]。

如果父母中有一人患有Loeys-Dietz综合征，那么孩子患这种疾病的几率为50%。约25%的患者有近亲具有相同的诊断，而75%的病例出现原位病变[4]。

约四分之三的Loeys-Dietz综合征患者有该疾病特有颅骨和面部特征（腭裂、距离过远和/或颅缝早闭）[4]。临床上，该综合征通常在出生后的第一年出现，包括出生后立即出现，但最初的症状可能出现在成年期[5-7]。有报道在胎儿中发现该综合征的症状[8-10]。

这种病的特点是预后不良。Loeys-Dietz综合征患者平均预期寿命的数据范围为26至37岁[2, 11]。致死性结局常发生于主动脉瘤、其他大口径动脉的剥离或破裂，以及颅内大出血[12]。

Loeys-Dietz综合征的遗传原因是基因突变，其编码转化生长因子 β_1 和 β_2 的受体（*TGFBR1*和*TGFBR2*）[1]。随后，确定*SMAD3*基因的突变、转化生长因子 β_2 和转化生长因子 β_3 的配体基因（*TGFB2*和*TGFB3*）也与Loeys-Dietz综合征引起的表型特征相关[1, 13-17]。因此，所有这五个基因的突变证明转化生长因子 β （TGF- β ）的改变信号传输，其临床表现为心血管系统的类似改变，以及颅面骨和骨骼的异常[2, 3, 13-16]。Josephina A.N. Meester（2017年）报道了第六种Loeys-Dietz综合征的存在，其*SMAD2*基因存在的缺陷，但未明确其临床特征为[18]（见表1）。

在文献中我们没有发现对某一特定类型证候特征的临床体征的描述。为了确认和验证诊断，有必要进行分子遗传学研究，以确定特定的突变。

由于缺乏大规模的流行病学研究，目前无法可靠地估计Loeys-Dietz综合征在人群中的发病率。

临床观察

在我们的观察下有一名7岁的男孩，出现上肢和下肢得畸形，并心血管和神经系统的病理。从病史可以知道，母亲是第五次怀孕怀上他的，怀孕期间有妊娠中毒。第三次紧急分娩，并做了手术。病史无发现遗传疾病。在怀孕前三个月，母亲患上了呼吸道感染，并接受了抗衣原体感染的抗生素疗法。在怀孕32-33周的超声波检查中，胎儿显示出先天性畸形足的症状。孩子出生时体重为3500克，身高54厘米。在第一次临床检查中，发现了先天性畸形足、手部畸形、颅面畸形和脑积水。自2个月大以来，在俄罗斯的一家医疗机构使用了Ponseti方法进行马蹄内翻足治疗。男孩两岁的时候，操作被进行了踝关节和距下关节

Loeys-Dietz综合征的类型

表1

类型	染色体	基因
Loeys-Dietz综合征1型	9q22.33	<i>TGFBR1</i>
Loeys-Dietz综合征2型	3q24.1	<i>TGFBR2</i>
Loeys-Dietz综合征3型	15q22.33	<i>SMAD3</i>
Loeys-Dietz综合征4型	1q41	<i>TGFB2</i>
Loeys-Dietz综合征5型	14q24.3	<i>TGFB3</i>
Loeys-Dietz综合征6型	无数据	<i>SMAD2</i>

后路松解矫形术、将胫骨前肌肌腱移位至左脚的III型蝶骨、左脚1-5脚趾长屈肌腱与右脚2-3脚趾割腱术。

在入院时对患儿进行了临床矫形检查时，被确定了如下内容（见图）。体质虚弱。独立行走，左腿跛行，膝关节轻度屈曲，翻转脚部有毛病，脚内翻。颅骨畸形—舟状头合并右侧斜头畸形，明显的额叶。硬腭。小颌畸形，逆基因。鼻背短，鼻翼发育不全。距离过远。蓝巩膜。耳朵位置低。增加皮肤的弹性。胸廓狭窄，有龙骨状突起，胸骨旁对称肋骨凹陷。肩胛带与肩胛骨角度不对称。脊柱轴在胸腰椎区向右偏转。椎旁肌肉不对称。右侧胸腰椎I型脊柱侧凸（凸角度平均 9° ）。有结缔组织发育不良的症状：肘部、掌骨、膝关节过度伸展。桡腕关节伸肌挛缩可以被动纠正。一手桡骨是在相反的部位。右手：右手中指、无名指近端指间关节屈肌挛缩角度为 145° ，未纠正；小指—近端指间关节屈肌挛缩角度为 90° ，未纠正。在左手屈肌上，食指、中指、无名指和小指近端指间关节处的挛缩角度为 160° ，部分纠正。双手小指尺骨偏斜。保存了双手双向夹持的功能。在膝关节中，屈曲度为 30° ，伸展为 25° 。膝关节外翻畸形：右边为 20° ，左边为 10° 。小腿骨的内置扭转：右边为 20° ，左边为 10° 。右脚：弓形畸形陪伴前面部分的内收，跟骨内翻。左脚：足跟畸形，纵弓变平。

手和脚的X光照片检查结果如下。左手骨骼的大小适度缩小，大拇指内收（ $S > D$ ），双手小指掌指关节明显尺骨偏斜，双手食指和无名指近端指间关节的屈肌挛缩和尺骨偏斜。双脚多面变形。右脚—前面部分内收，旋后症状，舟状骨位于明显的背外侧去中心化的位置，足纵弓变形与顶部尾部的位置，足纵弓凹处的症状，中重度骨质疏松症。左脚—内收，足纵弓明显变平，背内翻舟状骨的明显偏心距（在半脱位的边缘），

第一个足背骨的适度缩短，中重度骨质疏松症。

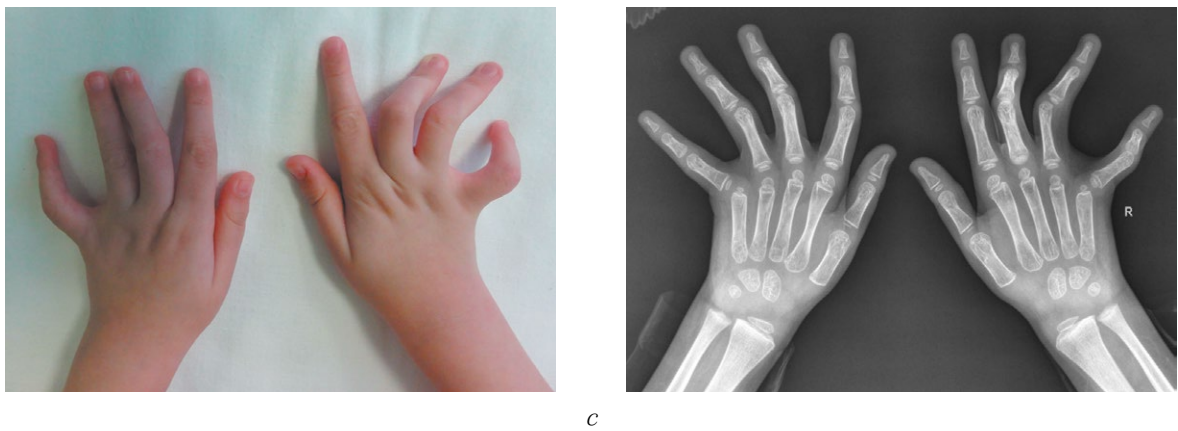
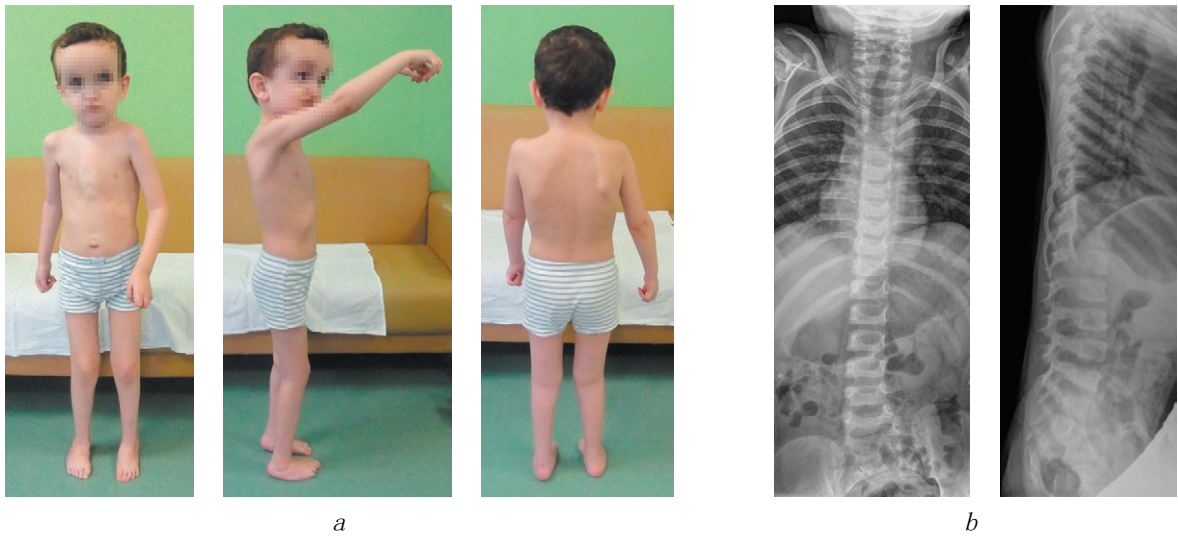
脊椎X光片显示了矢状面生理曲线明显变直， $Th_6 - Th_9$ 水平有中度前凸。骨盆向右旋转。 $S_1 - S_2$ 椎骨的*Spina bifida posterior displastica*没有椎管大小的改变。 $L_5 - S_1$ 节段有不稳定的症状（ L_5 椎体向前移位达4mm）。骶骨的垂直位置。

彩色多普勒超声心动图显示了主动脉根部轻微扩张（可达15毫米）。这位病人接受了心脏病专家的咨询。结论：“未发现心脏异常，主动脉根部轻度扩张，循环衰竭—0型。”

男孩接受了神经科医生的检查。结论：“残留脑病、脑室出血恢复期、脑室周围白质软化、混合性脑积水交流、假性球部构音障碍、遗传综合征结构中的肌病综合征状。”

眼科医师检查时，发现距离过远和低度远视，眼底未见改变。

为了验证该疾病，使用《马凡氏综合征以及与马凡氏相同综合征》组的靶向DNA隔离进行了分子遗传学检查。本研究采用选择性捕获*ACTA2*、*COL3A1*、*COL5A1*、*COL5A2*、*FBN1*、*FBN2*、*MYH11*、*SLC2A10*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFBR1*、*TGFBR2*等属于已知临床意义基因编码区域的DNA位点的方法。*TGFBR2*基因第6外显子（chr3:30715721G>C）中检测到一个以前未描述的杂合突变，导致蛋白485位的一个氨基酸被替换（p.Arg485Pro, NM_001024847.2）。*TGFBR2*基因的杂合突变已在Loeys-Dietz综合征2型患者中被报道了（OMIM:610168）。后来，一位遗传学家咨询了这名儿童，根据检查结果，诊断为Loeys-Dietz综合征2型，属于常染色体显性遗传。



A病人：a—病人的外貌；b—脊椎X光片；c—手的外观和X光照片；d—脚的外观和X光照片

讨论

Loeys-Dietz综合征的主要症状有:

- 动脉动脉瘤（最常见的是主动脉根部）；
- 动脉弯曲（主要是颈部血管）；
- 距离过远；
- 舌裂或宽舌头。

然而，需要记住的是，这些症状并不是在所有患有这种疾病的患者中合并[19]。

Loeys-Dietz综合征心血管系统病理

Loeys-Dietz综合征1型或2型与严重瓣膜二态性的患者在早年时较小尺寸的动脉瘤发生破裂的风险尤其高与孤立的血管动脉瘤或其他综合征患者相比，其临床表现为动脉的病理扩张[2, 3]。在文献著录中有3个月大的儿童诊断为主动脉夹层，以及3岁以下诊断为脑出血的信息[20, 21]。

Loeys-Dietz综合征1型和2型患者比一般人群更容易出现二尖瓣主动脉瓣、房间隔缺损、动脉导管未闭等情况的先天性心脏缺陷[4, 22]。在所有类型的综合征时可观察到从轻度到重度的脱垂和/或二尖瓣闭锁不全[13, 22, 23]。心房颤动和左室肥厚最常见可以观察到在Loeys-Dietz综合征3型患者中（在24%的病例中），但也可以在其他类型的综合征患者中观察到[1]。一些作者报道，该综合征患者的左室肥厚通常是轻度或中度的，并发生在没有主动脉狭窄或动脉高血压的情况下[21, 24]。B. M. Loeys（2006年）和P. M. Eckman（2009年）描述了Loeys-Dietz综合征患者左心室收缩功能的破坏[3, 25]。

根据M. Arslan-Kirchner（2011年）的意见，所有Loeys-Dietz综合征患者应至少每年一次进行超声心动图检查，以监测主动脉根部、升主动脉和心脏瓣膜的情况[26]。

对主动脉进行手术的决定通常是基于一组数据的分析：主动脉解剖参数的动态测定、瓣膜功能、非心脏特征的严重程度、家族病史和基因型信息[3, 27]。

由于动脉瘤病程的活动性和破裂的高危险性，其根部的大小（成人为4.0厘米）是对主动脉进行手术干预的一个指标[1]。对于儿童，手术要推迟到主动脉根部直径增加到2.0-2.2厘米。然而，如果主动脉扩张缓慢，在儿童某些情况下，当主动脉根部的大小接近4.0厘米的阈值时，就会进行手术[1]。主动脉根部直径的迅速增大（>0.5厘米/年）也应该是早期手术矫正的一个适应证。

下行和胸腹内动脉瘤的开放性恢复是可取的，因为血管内恢复可能由于持续的区域扩张或永久性的假腔灌注而导致后期并发症[20, 26]。支架植入术可以用于胸降主动脉破裂或高灌注综合征的缓解，如复发性高血压或肾动脉灌注不正常，继发于急性剥离。病例的完整步进式更换主动脉患者的Loeys-Dietz综合征已被描述[28]。术后超声心动图检查间隔在3~6个月建议术后1年复查一次，然后每6个月复查一次进行[29]。

除了主动脉和受影响的动脉动态监测和外科矫治外，还必须使用降压药，避免服用兴奋剂或血管收缩药，并限制体育活动。患有此病理的患者禁止进行运动[1]。对于一岁以下的Loeys-Dietz综合征患儿，早期应用血管紧张素转换酶抑制剂或 β -受体阻滞药治疗可以控制主动脉扩张的进展速度[1]。

动脉的病理性弯曲可以是全身的，但在所有Loeys-Dietz综合征中最常见的是在颈部和头部的血管[3, 4, 13]。为了诊断动脉的状况，可以考虑通过构建头部、颈部、胸部、腹部和骨盆血管的三维图像进行磁共振或计算机血管造影。由于在磁共振成像中没有辐射载荷，因此这种方法是首选的。儿童应在初次诊断时进行完整的血管成像，如果未发现动脉瘤和解剖，则应间隔约2年进行一次成像[2, 3]。

Loeys-Dietz综合征的矫形病理学

患Loeys-Dietz综合征时骨骼异常包括胸部畸形（通常是漏斗形，少有龙骨形状），脊柱（脊柱侧弯），四肢（先天性马蹄内翻足、蜘蛛脚样指综合征、屈曲指、掌指关节脱位、前臂骨脱位、关节伸肌挛缩），并头骨异常。在Loeys-Dietz综合征患者中记录了关节过度活动、多个关节半脱位和先天性髋关节脱位的病例[3]。在出生后的第一年，这些儿童的肌肉张力通常会降低。与此同时，重要的是要记住，在进行锻炼以刺激肌肉张力时，有必要排除过度伸展的技术[5]。

在足部的畸形中，出现的是畸形足或平足症。如果畸形不是很明显，先天畸形足患者适合保守治疗。一般不建议手术治疗，因为手术通常会导致过度矫正（脚背外翻）[30]。平足症情况的话手术也没有必要，除非严重的疼痛限制行走[1]。

颈椎病理是Loeys-Dietz综合征1型和2型特征性的特征，并且发生在51%的病例中[3, 31]。最常见的是颈椎弓部的缺陷，C₁和C₂椎体的半脱位，导致颈椎的不稳定性[32]。

从脊柱的病理来看，进行性脊柱侧凸和脊柱后凸畸形以及脊椎前移是最常见的。

在这种情况下，每年至少需要进行一次动态观察，直到骨骼发育成熟[3, 29]。

骨关节炎和骨关节病是Loeys-Dietz综合征3型患者的特征。通常，青春期时关节病损害膝关节、髋关节、手脚的小关节和脊柱关节，因此需要进行保守治疗[13, 21]。

文献报道了Loeys-Dietz综合征青少年患者的低骨密度和频繁骨折的信息[2, 30, 31]。

Loeys-Dietz综合征的其他临床表现

Loeys-Dietz综合征患者常表现为颅面骨畸形。被认为是距离过远和悬雍垂异常（双部小舌、宽或长小舌）是本病的特征性症状，但许多患者并没有出现这些症状[1]。

腭裂和颅缝早闭是出现于前两种类型综合征的患者。大多数情况下，矢状面缝合线在形成脑膨出时过早闭合，但其他颅缝也可能涉及脑膨出[1]。

Loeys-Dietz综合征的其他颅面特征表现为小颌症或后退颌、颧骨变平、前额高而宽，前发际线高[18]。

Loeys-Dietz综合征患者发生过敏反应的风险很高，包括支气管哮喘、食物过敏、过敏性鼻炎、特应性皮炎和湿疹[33]。根据G. MacCarrick（2014年）的研究，在该综合征患者中，有31%的患者存在食物过敏（而在普通人群中患病率为6-8%）。过敏反应的严重程度各不相同。抗组胺剂被推荐用于治疗皮肤或较轻的过敏反应；由于拟肾上腺素药和拟交感神经药对血管的压迫作用，这些药物对该综合征患者的使用是有限的，因此仅在严重过敏反应的情况下才使用的[1]。

Loeys-Dietz综合征2型患者的皮肤光滑[3]、薄而半透明，所以创面愈合时间较长，并形成的疤痕是多萎缩性的[25]。

G. MacCarrick (2014年) 注意到Loeys-Dietz综合征患儿腹股沟疝和脐疝的发生率高于一般人群[1]。

文献介绍了该综合征患者的肠和脾自发性破裂的信息[18]。

智力迟钝、学习障碍是在这种综合征患者中很少见，可能与颅缝早闭或脑积水有关。目前还没有关于Loeys-Dietz综合征3型患者智力功能受损的数据[1]。

在本病时，Arnold-Chiari畸形是少见的。脑积水可以有发展的状态，但它与Chiari畸形无关。硬脊膜扩张症现在越来越多地在Loeys-Dietz综合征患者中被

发现，这是由于放射诊断的现代方法的广泛使用[29]。

Loeys-Dietz综合征的眼科问题包括斜视（常为外斜视）、弱视和白内障。患有这种综合征的人通常有蓝巩膜。近视是罕见的[3]。

Loeys-Dietz综合征与高患病率的嗜酸性胃肠病（EGID — eosinophil associated gastrointestinal disorders）有关[32]。根据G. MacCarrick (2014年)，该病理的患者出现嗜酸细胞性食管炎、嗜酸性胃炎和/或嗜酸细胞性结肠炎[1]。

患有Loeys-Dietz综合征的儿童体重增加情况较差[32]。

Loeys-Dietz综合征的主要症状见表2[19]。

表2

Loeys-Dietz综合征的主要症状

定位	症状
心血管系统	先天性心脏缺陷：动脉导管未闭，房间隔或室间隔缺损、二尖瓣主动脉瓣
视觉器官	近视眼 眼部肌肉病理 视网膜脱离
颅面部	平颧骨 眼睛的视线稍微向下倾斜 颅缝早闭 腭裂 蓝巩膜 下颌畸形和/或逆基因
肌肉骨骼系统	长手指和脚趾 手指挛缩 畸形足 脊柱侧弯 颈椎不稳 关节过度活动 漏斗胸/龙骨形胸 骨关节炎 正常生长
皮肤	半透明 柔软或光滑 很容易受伤 萎缩性疤痕 前腹壁疝
其他	食物或环境过敏 胃肠道的炎症性疾病 空腔器官（肠、子宫）、脾容易破裂

在治疗该综合征患者时，有必要注意以下危险并发症的发生：

- 1) 因主动脉瘤破裂而死亡；
- 2) 因颈动脉动脉瘤破裂的中风；
- 3) 自发性气胸；
- 4) 咳血；
- 5) 视网膜脱离；
- 6) 空腔器官（肠、子宫）、脾的破裂[19]。

Loeys-Dietz综合征应与马凡氏、比尔斯、埃勒斯-丹洛斯综合征等疾病进行鉴别诊断。

马凡氏综合征 (Marfan syndrome) 是一种常染色体显性遗传，由纤颤蛋白1 (*FBN1*) 基因突变引起的。马凡氏综合征的主要表现为主动脉根部扩张和晶状体异位。与马凡综合征相比，Loeys-Dietz综合征患者出现主动脉瘤的恶性、进展过程与动脉血管弯曲；动脉瘤在较小的直径和较年轻的年龄就容易分离和破裂；Loeys-Dietz综合征的动脉瘤并不局限于主动脉的根部或主动脉的上行部分，而且常影响其他大血管和大脑的血管[18]。在马凡氏综合征比Loeys-Dietz综合征下的先天性心脏缺陷要少见得多[34]。在大多数马凡氏综合征患者中可以观察到关节过度活动，而在Loeys-Dietz综合征中，这种特征的存在取决于特定基因的缺陷。Loeys-Dietz综合征3型的患者最常见的特征是关节过度活动，伴有关节过度活动，其退行性改变[21]。蜘蛛脚样指综合征在马凡氏综合征患者中更为明显。Loeys-Dietz综合征患者的关节伸肌挛缩更常见。Loeys-Dietz综合征和马凡氏综合征的共同骨骼特征是脊柱侧凸性畸形、平足症、胸部畸形和硬脊膜扩张症。目前还没有关于Loeys-Dietz综合征患者晶

状体异位的资料，而在马凡氏综合征中，这是主要的区别特征[18]。近视眼在马凡氏综合征比Loeys-Dietz综合征是更常见的[1]。在Loeys-Dietz综合征患者中描述了蓝巩膜，但其在马凡氏综合征患者中不常见的[3]。Loeys-Dietz综合征患者在一些没有颅面特征中皮肤特征（薄、光滑、半透明的皮肤）与马凡氏综合征相比可能是一个明显的区别特征[4, 13]。马凡氏综合征患者的距离过远和悬雍垂异常未见报道[18]。

埃勒斯-丹洛斯综合征 (Ehlers-Danlos syndrome — EDS) 是一组临床和遗传异质性的结缔组织疾病。并且，所有亚型的特征有皮肤、韧带和关节、血管、内脏器官和骨骼（漏斗胸、平足症和脊柱后侧凸）的异常[18]。关节过度活动、皮肤的灵敏度、软组织的《脆弱》是最典型的表现。高达四分之一的埃勒斯-丹洛斯综合征患者患有主动脉瘤[35]。埃勒斯-丹洛斯综合征是由编码胶原原纤维或参与处理这些胶原蛋白的蛋白的基因突变引起的[18]。在愈合过程中，在埃勒斯-丹洛斯综合征下患者形成《纸莎草》或瘢痕疙瘩[36]，与在Loeys-Dietz综合征下形成了萎缩性疤痕来对比。

比尔斯综合征 (Beals syndrome) 是一种罕见的常染色体显性遗传结缔组织疾病，以蜘蛛脚样指综合征、先天性关节挛缩、脊柱侧凸畸形、胸部畸形、平足症和耳壳异常（《皱缩耳》）为特征。这种疾病是由纤颤蛋白2 (*FBN2*) 基因突变引起的[36]。与Loeys-Dietz综合征相比，比尔斯综合征被认为是一种良性疾病，其心血管系统的特征在大多数情况下局限于二尖瓣脱垂。然而，大约15-20%的比尔斯综合征患者有主动脉瘤；还有其他先天性心脏缺陷。与Loeys-Dietz综合征相比，在比尔斯综合征下先天性关节伸肌挛缩出现逆转发展的趋势[36]。

I. Valenzuela建议对Loeys-Dietz综合征伴有先天性多发性关节弯曲进行鉴别诊断。

然而，在关节弯曲情况下，该综合征的心血管系统特征没有变化[37]。

如果疑似Loeys-Dietz综合征，患者必须进行全面的额外检查，包括：

- 1) 心脏超声检查，并咨询心脏病专家；
- 2) CT血管造影或磁共振成像，以评估头部、颈部、胸部、腹部和骨盆的动脉流量；
- 3) 神经科医生的咨询；
- 4) 眼科医师的咨询；
- 5) 遗传学家的咨询；
- 6) 对患者及其父母进行分子遗传学检查，检测*TGFBR1*、*TGFBR2*、*SMAD3*、*TGFB2*、*TGFB3*基因突变。

结论

因此，Loeys-Dietz综合征是一种需要由许多专家，主要是心脏病专家、神经学家、骨科医生、儿科医生对儿童进行动态监测的疾病。对本病的早期诊断、正确处理，可防止并发症的发生，会提高本病患者的预期寿命。

我们应该继续研究新近发现的具有临床表现多态性的遗传综合征，并发表新的临床观察结果。

附加信息

资金来源。作者声称这项研究没有资金支持。

利益冲突。作者声明本篇文章的发表方面不存在明显或潜在的利益冲突。

伦理审查。作者获得了患者法律代表的书面同意可以分析和发布医疗数据。

作者贡献

O. E. Agranovich—负责病人外科治疗，文献回顾，文献来源的收集和分析，文章的写作与编辑。

S. Yu. Semenov—负责文献回顾，文献来源的收集和分析，准备与写文章的文本。

E. F. Mikiashvili—负责指导，病人外科治疗，文献来源的收集和分析，准备与写文章的文本。

S. V. Sarantseva—负责病人外科治疗，文献回顾，文献来源的收集和分析，文章的写作与编辑。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献，在发表前阅读并批准了最终版本。

References

1. MacCarrick G, Black JH, 3rd, Bowdin S, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*. 2014;16(8):576-587. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.11>.
2. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788-798. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055695>.
3. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in *TGFBR1* or *TGFBR2*. *Nat Genet*. 2005;37(3):275-281. <https://doi.org/10.1038/ng1511>.
4. Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B. The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25(6):546-551. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32833f0220>.
5. Yetman AT, Beroukhi RS, Ivy DD, Manchester D. Importance of the clinical recognition of Loeys-Dietz syndrome in the neonatal period. *Pediatrics*. 2007;119(5):e1199-1202. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2886>.

6. Muramatsu Y, Kosho T, Magota M, et al. Progressive aortic root and pulmonary artery aneurysms in a neonate with Loeys-Dietz syndrome type 1B. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(2):417-421. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33263>.
7. Chung BH, Bradley T, Grosse-Wortmann L, et al. Hand and fibrillin-1 deposition abnormalities in Loeys-Dietz syndrome — expanding the clinical spectrum. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):461-466. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36246>.
8. Viassolo V, Lituania M, Marasini M, et al. Fetal aortic root dilation: a prenatal feature of the Loeys-Dietz syndrome. *Prenat Diagn*. 2006;26(11):1081-1083. <https://doi.org/10.1002/pd.1565>.
9. Kawazu Y, Inamura N, Kayatani F, et al. Prenatal complex congenital heart disease with Loeys-Dietz syndrome. *Cardiol Young*. 2012;22(1):116-119. <https://doi.org/10.1017/S1047951111001028>.
10. Ozawa H, Kawata H, Iwai S, et al. Pulmonary artery rupture after bilateral pulmonary artery banding in a neonate with Loeys-Dietz syndrome and an interrupted aortic arch complex: report of a case. *Surg Today*. 2015;45(4):495-497. <https://doi.org/10.1007/s00595-014-0910-8>.
11. Woolnough R, Dhawan A, Dow K, Walia JS. Are patients with Loeys-Dietz syndrome misdiagnosed with beals syndrome? *Pediatrics*. 2017;139(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1281>.
12. Журавлева Л.В., Романенко А.Р. Поражение сердечно-сосудистой системы при наследственных заболеваниях соединительной ткани // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2016. – № 1. – С. 104–110. [Zhuravleva LV, Romanenko AR. Involvement of cardiovascular system in hereditary disorders of connective tissue. *Skhidnoevropejs'kii zhurnal vnutrishnoï ta simeïnoï meditsini*. 2016;(1):104-110. (In Russ.)]
13. van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*. 2011;43(2):121-126. <https://doi.org/10.1038/ng.744>.
14. Regalado ES, Guo DC, Villamizar C, et al. Exome sequencing identifies SMAD3 mutations as a cause of familial thoracic aortic aneurysm and dissection with intracranial and other arterial aneurysms. *Circ Res*. 2011;109(6):680-686. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.248161>.
15. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*. 2012;44(8):922-927. <https://doi.org/10.1038/ng.2349>.
16. Boileau C, Guo DC, Hanna N, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(8):916-921. <https://doi.org/10.1038/ng.2348>.
17. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, et al. Mutations in a TGF-beta ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(13):1324-1336. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.040>.
18. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(6):582-594. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.11.03>.
19. loeysdietz.org [Internet]. Loeys-Dietz Syndrome Foundation [cited 07 feb 2020]. Available from: <https://www.loeysdietz.org/en/medical-information>.
20. Malhotra A, Westesson PL. Loeys-Dietz syndrome. *Pediatr Radiol*. 2009;39(9):1015. <https://doi.org/10.1007/s00247-009-1252-3>.
21. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):S757-763. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.10.091>.
22. van de Laar IM, van der Linde D, Oei EH, et al. Phenotypic spectrum of the SMAD3-related aneurysms-osteoarthritis syndrome. *J Med Genet*. 2012;49(1):47-57. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100382>.
23. Renard M, Callewaert B, Malfait F, et al. Thoracic aortic-aneurysm and dissection in association with significant mitral valve disease caused by mutations in TGFB2. *Int J Cardiol*. 2013;165(3):584-587. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.029>.
24. van der Linde D, van de Laar IM, Bertoli-Avella AM, et al. Aggressive cardiovascular phenotype of aneurysms-osteoarthritis syndrome caused by pathogenic SMAD3 variants. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(5):397-403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.052>.
25. Eckman PM, Hsich E, Rodriguez ER, et al. Impaired systolic function in Loeys-Dietz syndrome: a novel cardiomyopathy? *Circ Heart Fail*. 2009;2(6):707-708. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.888636>.
26. Arslan-Kirchner M, Epplen JT, Faivre L, et al. Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFB1/2) and related phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(10). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.68>.
27. Edelman JJ, Ramponi F, Bannon PG, Jeremy R. Familial aortic aneurysm and dissection due to transforming growth factor-beta receptor 2 mutation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(5):863-865. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.258681>.
28. Williams JB, McCann RL, Hughes GC. Total aortic replacement in Loeys-Dietz syndrome. *J Card Surg*. 2011;26(3):304-308. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2011.01224.x>.

29. Cleuziou J, Eichinger WB, Schreiber C, Lange R. Aortic root replacement with re-implantation technique in an infant with Loeys-Dietz syndrome and a bicuspid aortic valve. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(1):117-119. <https://doi.org/10.1007/s00246-009-9541-z>.
30. Erkula G, Sponseller PD, Paulsen LC, et al. Musculoskeletal findings of Loeys-Dietz syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(9):1876-1883. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01140>.
31. Ben Amor IM, Edouard T, Glorieux FH, et al. Low bone mass and high material bone density in two patients with Loeys-Dietz syndrome caused by transforming growth factor beta receptor 2 mutations. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):713-718. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1470>.
32. Kirmani S, Tebben PJ, Lteif AN, et al. Germline TGF-beta receptor mutations and skeletal fragility: a report on two patients with Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(4):1016-1019. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33356>.
33. Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Oswald G, et al. TGFbeta receptor mutations impose a strong predisposition for human allergic disease. *Sci Transl Med.* 2013;5(195):195ra194. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006448>.
34. Attias D, Mansencal N, Auvert B, et al. Prevalence, characteristics, and outcomes of patients presenting with cardiogenic unilateral pulmonary edema. *Circulation.* 2010;122(11):1109-1115. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.934950>.
35. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan syndrome and related disorders: 25 years of gene discovery. *Hum Mutat.* 2016;37(6):524-531. <https://doi.org/10.1002/humu.22977>.
36. Семьячкина А.Н., Близнец Е.А., Воинова В.Ю., и др. Синдром Билса (врожденная контрактурная арахнодактилия) у детей: клиническая симптоматика, диагностика, лечение и профилактика // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 5. – С. 47–51. [Semyachkina AN, Bliznets EA, Voinova V., et al. Beals syndrome (congenital contractural arachnodactyly) in children: Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and prevention. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016;61(5):47-51. (In Russ.)]. doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-47-51.
37. Valenzuela I, Fernandez-Alvarez P, Munell F, et al. Arthrogyposis as neonatal presentation of Loeys-Dietz syndrome due to a novel TGFB2 mutation. *Eur J Med Genet.* 2017;60(6):303-307. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.03.010>.

Information about the authors

Olga E. Agranovich — MD, PhD, D.Sc., Head of the Department of Arthrogyposis, H. Turner National Medical Research Center for Children’s Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6655-4108>. E-mail: olga_agranovich@yahoo.com.

Sergei Yu. Semenov — MD, orthopedic and trauma surgeon, pediatric surgeon, State Children’s City Hospital No. 22, Saint Petersburg. <https://orcid.org/0000-0002-7743-2050>. E-mail: sergey2810@yandex.ru.

Eugeniya F. Mikiashvili — MD, orthopedic and trauma surgeon of the Department of Arthrogyposis, H. Turner National Medical Research Center for Children’s Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1286-3594>. E-mail: mikiashviliy@bk.ru.

Svetlana V. Sarantseva — PhD, D.Sc., Head of Laboratory of Experimental and Applied Genetics, Deputy Director for Science, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC Kurchatov Institute, Leningrad Region, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3943-7504>. E-mail: sarantseva_sv@pnpi.nrcki.ru.