

· 病例报告 ·

黑斑息肉综合征 1 例病例报告

宋亚中¹ 崔慧娟² 金字³ 王垚涵⁴ 彭艳梅¹ 刘戴维¹ 刘凡¹ 段桦¹ 邱钰芹¹ 李婧¹

黑斑息肉综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 又名黑色素斑-肠息肉综合征, 是一种以口唇颊黏膜和四肢末端等部位黑色素斑点沉着、胃肠道多发息肉为特征的常染色体显性遗传疾病, 发病率为 1/20 万, 其中 40% ~ 50% 有家族史, 主要由染色体 19p13.3 上的 LKB1/STK11 (丝氨酸/苏氨酸激酶) 基因突变导致, BRG1、STRAD-a、M025-a 也与本病的发生及发展有关^[1]。当息肉较大时易并发肠梗阻、肠套叠等并发症, 加之 PJS 患者肿瘤的发病风险较健康人高 15 倍, 不仅胃肠道恶性肿瘤的发病风险增加, 而且胃肠道以外肿瘤的发病风险亦显著提高^[2]。由于 PJS 发病率极低, 但恶变程度高, 所以临床上应引起重视。现将 1 例 PJS 患者治疗过程报告如下。

病例介绍 患者杨某, 男, 34 岁, 主因“间断腹部胀痛 5 年余”, 由中日友好医院中西医结合肿瘤科门诊以“腹痛查因”于 2015 年 10 月 8 日收入院。患者 17 岁 (1998 年) 开始出现口唇周围散在黑色、黑褐色色素沉着, 无瘙痒、破溃等不适症状。后皮损随年龄逐渐增多、增大。自 2010 年初开始因进食辛辣刺激食物后出现腹部胀痛, 无腹泻, 偶有呕吐, 吐后疼痛可缓解。2013 年 6 月因上述症状加重行肠镜检查: 结肠多发性息肉, 予镜下切除, 病理: 腺瘤。2014 年 6 月复查结肠镜: 结肠多发小息肉, 未取活检, 未治疗。2015 年 10 月 6 日因进食火锅后, 患者脐周胀痛较前加重, 腹部 CT 示: 肠系膜扭转可能; 左下腹及盆腔内部分肠管结构紊乱, 盆腔积液。腹部 B 超: 左下腹肠套叠声像图; 小肠气钡双重造影: 小肠良性占位, 符合多发息肉。入院症状: 腹胀胀满疼痛、拒按, 以脐周为甚。无黑便。

查体: 唇及颊黏膜、面部、四肢末梢可见大量散在的黑色、黑褐色色素斑点, 形状呈圆形、卵圆形或不规则形, 唇部、鼻部可见部分融合, 直径 1 ~ 5 mm, 表面光滑, 不突出表皮, 无瘙痒、疼痛等不适症状, 无皮疹、皮下出血、皮下结节、溃疡等 (见图 1)。全身浅表淋巴结无肿大, 腹部平坦, 脐周压痛, 无反跳痛, 肝脾肋下未触及。入院检查: 便常规: 大便潜血 +; 肝肾功能: 总蛋白: 59.3 g/L, 超敏 C 反应蛋白 (CRP): 34.9 mg/L。血常规 (红细胞: $4.92 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白: 154 g/L,)、凝血、尿常规、肿瘤标记物未见明显异常。2015 年 10 月 19 日在全麻下行“肠息肉切除 + 小肠部分切除术”, 距屈氏韧带 25 cm 空肠内可触及约 3 cm × 4 cm 息肉, 距屈氏韧带 60 cm 可见长约 25 cm 扩张肠管, 内可触及较多息肉 (见图 2、3)。术后病理示 (病理号: S1511219): (小肠) 多发 Peutz-Jeghers 息肉, 共 11 枚, 直径 1 ~ 7.5 cm, 部分局部恶变为高分化腺癌, 局灶为黏液腺癌, 侵透浆膜; 上下切缘未见癌, 肠周淋巴结 (8 枚) 未查见肿瘤。既往史、家族史 (无)。个人史: 嗜食烧烤、煎炸等食物 20 余年。婚育史: 适龄结婚, 育有一女, 配偶体健, 女儿有间断腹痛史及口唇黑斑。后患者间断在中日友好医院行化疗 (mFOLFOX6, Xelox 等方案)。患者腹部胀痛、拒按, 以脐周为主, 食烧烤、煎炸等食物后尤甚, 喜冷饮, 大便黏滞不爽, 小便色黄、量少, 舌红苔黄腻,



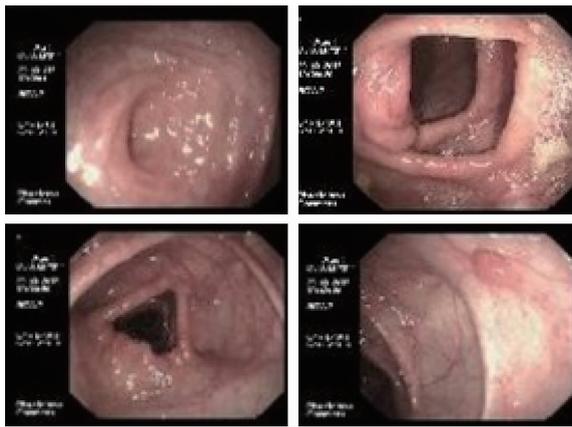
图 1 患者唇、颊、面部及四肢末梢表现

基金项目: 北京市科技计划首都临床特色应用研究专项 (No. Z151100004015168)

作者单位: 1. 北京中医药大学中日友好临床医学院 (北京 100029); 2. 中日友好医院中西医结合肿瘤科 (北京 100029); 3. 深圳市第二人民医院 (深圳 518035); 4. 深圳市龙华区人民医院上塘道社康中心 (深圳 518109)

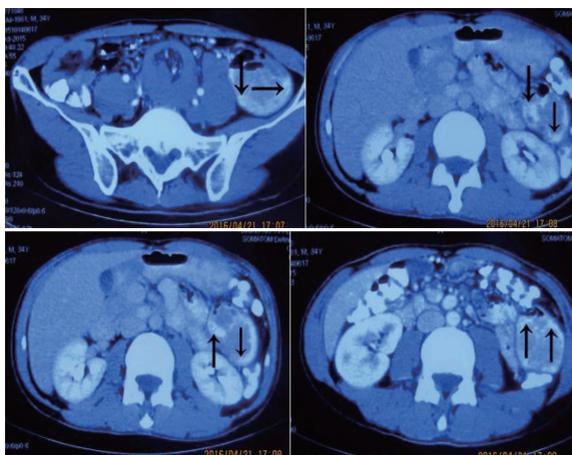
通讯作者: 崔慧娟, Tel: 13911835018, E-mail: cuihj1963@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180927.147



注:可见结肠多发息肉

图2 患者肠镜表现



注:肠内可见大量散在息肉;箭头所指处为息肉

图3 腹盆部 CT

脉滑。故结合患者舌脉、症状辨证分析,病属腹痛,证属湿热内蕴,予以小承气汤联合芍药甘草汤加减:大黄 10 g 厚朴 6 g 枳实 10 g 白芍 20 g 炙甘草 10 g 黄芩 10 g 泽泻 10 g 柴胡 15 g 法半夏 10 g 焦麦芽 15 g 焦山楂 15 g 焦神曲 15 g。水煎服,日 1 剂,早晚餐后分服。患者服中药后诉腹部胀痛较入院前缓解、大便通畅。后以上述方剂为基础方加减调服半年余。

讨论 PJS 的诊断手段目前主要为胃镜、小肠镜、结肠镜、胶囊内镜、肠系钡餐等。CT 检查不仅可以显示息肉的形状、大小、数目、分布,以及肠腔内外、周围腹膜及邻近器官的情况,还可以对息肉继发的肠套叠、肠梗阻、肠管血供状态及有无癌变等做出判断^[3]。病理上:PJS 息肉主要是由正常肠黏膜腺体、平滑肌和上皮组织构成的错构瘤性息肉^[4]。其特点是平滑肌层增生,导致息肉上皮组织被插入到黏膜肌层以下,从而导致“上皮错构”。目前关于 PJS 的恶变

途径主要有两种思路:(1)错构瘤—腺瘤—腺癌途径(主要用于解释胃肠道恶性肿瘤);(2)denovo 恶变路径(主要解释胃肠道之外恶变肿瘤)。本例患者基本符合错构瘤—腺瘤—腺癌的恶变途径。

PJS 发病机制:(1)黑斑的形成主要与皮肤真皮层的基底色素细胞数量增加、色素沉着相关。色素斑分布常见部位为口唇和颊黏膜,手指及足趾背掌两面亦不少见^[5]。当息肉大、数量多时,可引起肠扭转、肠梗阻、肠套叠,严重者可出现肠出血、肠坏死等并发症,临床表现为腹痛、贫血、肠梗阻等^[6]。本例患者以腹痛为主要就诊原因,考虑为息肉引起。(2)相关基因:Hemminki A 等^[7]认为:PJS 的致病基因是位于染色体 19p13.3 上的 STK11/LKB1(由 433 个氨基酸组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)。STK11(又名 LKB1)是一种抑癌基因,该基因突变导致了 PJS 的发生^[8]。研究表明,在 PJS 患者中有 50%~90% 发现有 STK11 基因突变^[9,10]。Korsse SE 等^[11]认为:STK11 基因变异使得 PJS 患者发展成为错构瘤,并使得肠道肿瘤、妇科肿瘤等的风险增加。而 Wang ZJ 等^[12]提出 PJS 恶变可通过错构瘤—腺瘤—腺癌途径,多数为 STK11(LKB1)基因的杂合性缺失所致。

PJS 诊断采用 WHO 标准^[13]:(1)胃肠道息肉数量不少于 3 个,组织学符合黑斑息肉性息肉(Peutz-Jegher polyo, PJP)的特点(具有典型的病理特征是平滑肌起源于黏膜肌层,像网状延伸至息肉的黏膜下层);(2)患者有家族史;(3)皮肤、黏膜色素沉着。

PJS 鉴别诊断:主要与结肠癌、肠息肉病、克罗恩病等相鉴别,可首先依靠症状联合肠镜、腹部 CT 等检查进行鉴别,但确诊有赖于病理。PJS 的治疗包括内镜、外科手术及放、化疗等。鉴于息肉导致出血、肠套叠进而引发肠梗阻等并发症的风险增加,且癌变率高,因此建议对息肉行早期干预。对于疑有恶变的息肉应送冰冻切片,必要时加行根治术,避免漏诊及过度治疗^[14]。对息肉多者可行多次治疗;对息肉密集和引起反复套叠的肠管,应及早手术切除,手术重点是切除导致肠套叠的息肉及病变小肠,尽量保留肠管的长度。对于已确诊为肠腺癌的患者,可行手术、化疗等治疗。

结合患者症状、体征,PJS 病属中医学“腹痛”范畴。根据中医学“痛则不通,通则不痛”的理论,腹痛的治疗以“通”为大法,进行辨证论治:实则泻之,虚则补之,热者寒之,寒者热之,滞者通之,瘀者散之。

戴益琛等^[15]的临床流行病学显示:山东 PJS 发

病率较高,位列全国第 4。本例患者久居发病率较高的山东,考虑饮食、环境等因素可能与本病密切相关。该病为常染色体显性遗传疾病,Kuwada SK 等^[16]认为:STK11 基因的种系突变参与了多数 PJS 的发病过程。陈春燕等^[17]认为:STK11 基因病理性改变是中国人家族性 PJS 患者的常见病因,有家族史的 PJS 患者 STK11 基因突变率为 10%~100%。该患者家族中暂未发现有相关疾病的家属,但该患者有长期嗜食烧烤、煎炸等食物史,所以考虑其基因突变的可能较大。且患者女儿已开始出现口唇、四肢等处的黑、褐色斑块,偶有间断腹痛等不适症状,建议:(1)对于患者本人,应对其进行严密监测,定期行胃镜、肠镜等相关检查,以彻底明确消化道原有息肉情况及有无新发息肉,并对新发现的息肉尽早在内镜下切除或手术切除,防治发生急性肠叠套甚至癌变。患者最后复查已发现小肠高分化腺癌,可针对患者行 mFOLFOX6 等化疗方案。同时可结合患者症状、舌脉变化,进行中医辨证论治。(2)对于患者妹妹、女儿,每年行腹部 B 超检查,了解腹腔脏器情况,每两年行胃镜、肠镜等相关检查各 1 次,如有不适应随诊。建议患者及女儿检测 STK11 基因是否突变以便进行筛查和随访。

参 考 文 献

- [1] Gao Y, Zhang FM, Huang S, et al. A De Novo mutation of STK11 gene in a Chinese patient with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(4): 1032-1036.
- [2] Butt N, Salih M, Khan MR, et al. An incidentally discovered asymptomatic para-aortic paraganglioma with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2012, 18(6): 388-391.
- [3] 李伟伟,唐坤,李瑞,等. Peutz-Jeghers 息肉 CT 诊断价值探讨[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2011, 5(15): 4547-4550.
- [4] 潘卫东,秦明伟,赵荣国,等. 黑斑息肉病临床诊断和影像检查意义[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2005, 16(5): 268-270.
- [5] 袁岸龙,寇继光,夏冰. 黑斑息肉综合征患者临床特点调查分析[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(6): 417-419.
- [6] Korsse SE, Biermann K, Offerhaus GJ, et al. Identification of molecular alterations in gastrointestinal carcinomas and dysplastic hamartomas

in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(7): 1611-1619.

- [7] Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Nature*, 1998, 391(2): 184-187.
- [8] Boudeau J, Sapkota G, Alessi DR. LKB1, a protein kinase regulating cell proliferation and polarity[J]. *FEBS Lett*, 2003, 546(1): 159-165.
- [9] 王昌媛,刘华,宗金宝,等. Peutz-Jeghers 综合征 STK11 基因突变研究[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(1): 42-44.
- [10] Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(10): 3209-3215.
- [11] Korsse SE, Peppelenbosch MP, Van Veelen W. Targeting LKB1 signaling in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1835(2): 194-210.
- [12] Wang ZJ, Ellis I, Zauber P, et al. Allelic imbalance at the LKB1 (STK11) locus in tumours from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for a hamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence[J]. *J Pathol*, 1999, 188(1): 9-13.
- [13] Bhattacharya S, Mahapatra SR, Nangalia R, et al. Melaena with Peutz-Jeghers syndrome: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2010, 4(1): 44.
- [14] Cai HK, Tian W, Zhou MQ, et al. Jejunal intussusception and polyps with different types of malignant transformation in Peutz-Jeghers syndrome: Report of a case[J]. *Oncology Lett*, 2013, 5(1): 239-241.
- [15] 戴益琛,谢军培,曾伟,等. 中国大陆黑斑息肉综合征临床荟萃分析[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(8): 526-527.
- [16] Kuwada SK, Burt R. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Familial Cancer*, 2011, 10(3): 469-472.
- [17] 陈春燕,张晓梅,汪芳裕,等. 家族性 Peutz-Jeghers 综合征患者 LKB1 基因胚系突变的分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(2): 121-125.

(收稿: 2016-06-13 在线: 2018-10-25)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶