

# 黑斑息肉综合征癌变一例

唐绪荣 黄爱玲 吴树泉 谢文 聂谦

【关键词】 黑斑息肉综合征； 家族遗传； 错构瘤性息肉； 癌变

患者,女,48 岁,因“间断上腹疼痛 3 年,加重伴便血 3 天”于 2018 年 10 月 8 日入院。患者 3 年前无明显诱因出现上腹部隐痛,偶有恶心不适,无呕血、黑便,无腹胀、腹泻,自行服用胃药(具体不详)后上述症状好转。期间上述症状间断发作,未正规治疗。3 天前患者无明显诱因出现上腹部疼痛较前加重,呈持续性隐痛,解暗红色细条状黏液便 3 次,伴恶心、呕吐胃内容物 1 次,未见咖啡色样物质及血凝块,无腹胀、腹泻、腹部包块,无黄疸、寒战高热,无肛门停止排气、排便,门诊以“腹痛、便血原因待查”收入院。既往史:自诉慢性胃炎病史数年,但未行胃镜检查,否认高血压、糖尿病、痔疮病史,否认肝炎、结核病史。个人史:平素饮食、生活习惯规律,无放射性物质及有毒化学物质接触史,无吸烟、饮酒史。家族史:母亲尚在、无类似病史,父亲死于结肠癌。体格检查示:T 36.5℃,P 78 次/分,R 20 次/分,Bp 124/82 mmHg。消瘦貌,睑结膜稍苍白,下唇部可见数个黑褐色斑点(图 1)。心、肺检查无异常。腹壁对称,未见胃肠型及蠕动波,腹软,无压痛、反跳痛及肌紧张,未触及包块,肝脾肋下未触及,肠鸣音 6~7 次/分。直肠指检:膝胸位,进指 4 cm,在 10~12 点钟方向可触及一质韧肿块,活动度差,退指指套有血染。辅助检查:血常规:Hb 92 g/L(130~175 g/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),RBC 计数  $3.4 \times 10^{12}/L$  ( $4.3 \sim 5.8 \times 10^{12}/L$ ),WBC 计数  $4.7 \times 10^9/L$  ( $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$ )。大便隐血试验:阳性。尿常规、大便常规、血淀粉酶、尿淀粉酶、肾功能、肝功能、电解质均无明显异常。胃镜检查:胃体部黏膜隆起,十二指肠球部多发大小不等的息肉。肠镜检查:升结肠、横结肠、直肠见多个直径约 0.3 cm 的广基隆起,表面光滑,质软,结肠脾曲、降结肠及乙状结肠黏膜尚光滑,部分区黏膜轻度充血水肿;直肠距肛门约 4~5 cm 见新生物,凸向管腔,表面可见糜烂及溃疡(图 2)。内镜诊断:直肠新生物,性质?(肿瘤?);结肠、直肠多发息肉。肠镜下取结、直肠息肉及直肠新生物行病理活检。息肉病理诊断:升、横结肠、直肠错构瘤性息肉(图 3);直肠新生物病理诊断:直肠高-中分化腺癌(图 4)。患者于 2018 年 10 月 13 日行剖腹探查术,术中可见肝、脾、胰腺无异常,十二指肠、升结肠、横结肠及直肠内可见多个大小不等的息肉,肠腔不同程度狭窄,距肛门约 4~7 cm 的直肠见隆起性溃疡样肿物,肠系膜未发现转移性淋巴结,肝脏与腹腔中部分脏器未发现转移结节,盆腔内无种植转移。行直肠癌根治术,肠

管切开息肉取出术。术后病理活检查:升结肠、横结肠、直肠错构瘤性息肉,直肠腺癌。追问病史,患者口唇部黏膜色素沉着自幼即有、无任何自觉症状,故未予重视及诊疗,其父亦有口唇

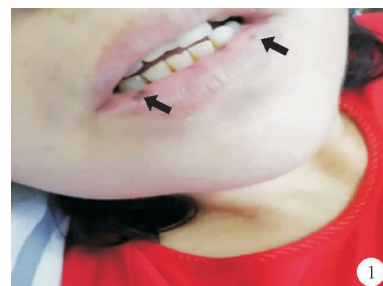


图 1 患者下唇部色素沉着斑(如箭头所示)



图 2 患者肠镜检查结果:内镜下可见直肠新生物(如箭头所示)

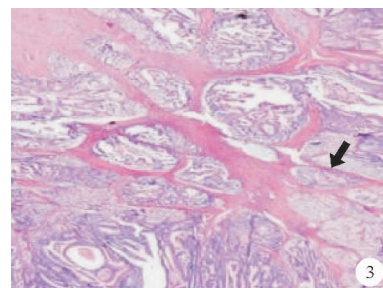


图 3 患者直肠息肉病理检查结果:源自黏膜肌层的分支状平滑肌肌架上可见有腺上皮附着,呈树枝状,如箭头所示[苏木素-伊红(HE)染色,×40 倍]

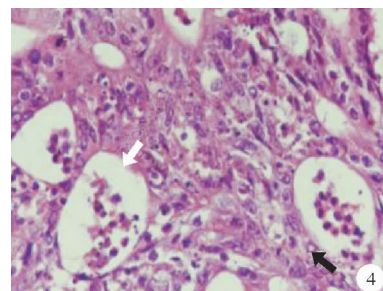


图 4 患者直肠新生物病理检查结果:直肠腺癌,典型的腺癌细胞如黑色箭头所示;腺癌的腺腔样结构如白色箭头所示(HE 染色,×200)

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.11.023

作者单位:610075 四川成都,成都中医药大学(唐绪荣、黄爱玲、吴树泉);成都中医药大学附属医院心血管二科(谢文、聂谦)

通讯作者:聂谦,E-mail:113685849@qq.com

黏膜黑斑、且有指、趾色素沉着史。患者术后恢复良好,半个月后出院。

## 讨 论

黑斑息肉综合征(PJS)是一种临床少见的常染色体显性遗传疾病,发生癌变较为少见,多为个案报道<sup>[1]</sup>,但近年来随着对该病认识的提高,文献报道病例数量有增加趋势。其特征为胃肠道错构瘤息肉,黏膜色素沉着,伴或不伴有胃肠道及胃肠道以外的恶性肿瘤,具有家族遗传性。有些患者仅表现出皮肤黏膜色素沉着,定义为不完全性 PJS<sup>[2]</sup>。男女均可发病,其临床发病率约为 1/8 300 ~ 1/280 000<sup>[3]</sup>。PJS 的病因尚不十分确切,染色体 19P13.3 上的丝氨酸/苏氨酸激酶(LKB1/STK11)抑癌基因发生突变是该疾病的主要原因<sup>[4]</sup>。

PJS 的息肉多表现为胃肠道多发息肉,主要见于小肠(按患病率高低依次为空肠、回肠和十二指肠)、胃和大肠<sup>[5]</sup>,在肾盂、支气管、胆囊、鼻腔、膀胱和输尿管等胃肠道以外部位也可出现。这些息肉有发生急性胃肠道出血、肠套叠和肠梗阻的风险。与 PJS 相关的息肉是错构瘤性息肉,这几乎是 PJS 独有的特征,可合并增生性息肉、腺瘤性息肉和炎症性息肉。低倍镜下表现:源自黏膜肌层的分支状平滑肌构架上附着有腺上皮,呈树枝状,具备“圣诞树”或树状外形,高倍镜下表现:健康非肿瘤性上皮之间穿插有平滑肌束<sup>[6]</sup>。

对于 PJS 的息肉是否癌变尚存在争议,目前普遍认为,PJS 是一种癌前综合征,对胃肠道和胃肠外恶性肿瘤均有显著的易感性。胃肠道发生恶性肿瘤主要为错构瘤—腺瘤—腺癌途径,而胃肠道之外则主要通过 Denove 机制发生恶变<sup>[7]</sup>。尽管恶性肿瘤在 30 岁之前并不常见,但罹患风险在以后的几年中变得相当高。据报道,超过 90% 的 PJS 患者可能在 65 岁时发展为至少一种恶性肿瘤,胃肠道和胃肠道外其他部位均可发生<sup>[8]</sup>。与 PJS 相关的最常见恶性肿瘤是结直肠癌,其次是乳腺癌、小肠癌、胃癌和胰腺癌,其一生累积发生恶性肿瘤的风险高达 93%<sup>[2,9]</sup>。因此,对于 PJS 患者,密切随访和对胃肠道及以外部位进行相关检查非常必要。

PJS 为先天性遗传性疾病,目前尚无特殊根治方法。皮肤黏膜色素沉着恶变率极低,随访观察即可,如有美容需求或造成心理负担者,可以通过激光去除,效果良好。由于 PJS 的息肉为错构瘤属性,有一定的癌变风险,故尽量提早切除。切除方式主要包括两种,一是息肉切除术,二是肠部分切除术。内镜下息肉切除术可减少息肉相关并发症和未来行息肉切除外科手术带来的风险,故内镜下治疗为核心,协同外科手术治疗。外科手术通常仅适用于内镜下不能去除的息肉、肠梗阻、肠套叠等并发症及恶变患者。手术治疗的目的是解除临床症状(如剧烈腹痛、便血、肠梗阻、肠套叠等),而不是根治,因此手术治疗时应尽量保留原来的解剖结构。在药物预防方面,有研究表明,选择性环氧化酶-2 抑制剂(塞来昔布)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路抑制剂(雷帕霉素)能控制息肉的生长,最

终预防恶性肿瘤的发生<sup>[10-11]</sup>,但其可行性与安全性有待进一步证实。

PJS 患者的定期随访和监测也十分重要。实施随访和监测主要有两个目的:一是检查出可导致肠套叠、肠梗阻或胃肠道出血的大型胃肠道息肉,另一个是早期发现恶性肿瘤。因此,筛查的适应证与年龄有关:息肉相关的并发症可能在儿童期出现,而恶性肿瘤风险主要发生在成年期。尽管大多数医生认为对 PJS 患者进行随访和监测很有必要,但对于应该监测哪些脏器、以何种频率及何时开始监测,尚未能达成共识。目前大多数学者提倡定期行消化道内镜检查和乳房检查,部分主张监测胰腺和妇科恶性肿瘤。由于 PJS 是一种常染色体显性遗传病,家族成员恶性肿瘤的发生率超过正常群体,因而对患者直系亲属,尤其是有肿瘤家族史者,都必须定期随访。

本病例患者自幼即有黑斑,并有结肠癌家族史,结合有错构瘤性息肉,PJS 诊断明确,但患者临床症状表现不明显且出现较晚,故未引起重视,以至于发生癌变。患者无其他直肠恶性肿瘤发病的高危因素,故其癌变考虑为 PJS 引起,且基本符合错构瘤—腺瘤—腺癌的转变环节。因此一旦确诊为 PJS,我们需警惕其发生全身各系统恶性肿瘤的可能性,定期进行系统检查,以便早期发现及早期治疗。

## 参 考 文 献

- [1] 孙丽群. 家族性黑斑息肉综合征并肠梗阻、消化道出血一例[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(2): 96.
- [2] Fan RY, Sheng JQ. A case of Peutz-Jeghers syndrome associated with high-grade intramucosal neoplasia[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 7503-7505.
- [3] Algarni M, Raml E, Trabulsi N, et al. Small bowel intussusception and concurrent sigmoid polyp with malignant transformation in Peutz-Jeghers syndrome[J]. J Surg Case Rep, 2019(1): rjz004.
- [4] Tavushbay C, Acar T, Kar H, et al. The patients with Peutz-Jeghers syndrome have a high risk of developing cancer[J]. Turk J Surg, 2018, 34(2): 162-164.
- [5] Cai H, Tian W, Zhou M, et al. Jejunal intussusception and polyps with different types of malignant transformation in Peutz-Jeghers syndrome: report of a case[J]. Oncol Lett, 2013, 5(1): 239-242.
- [6] 陈尚周, 吕君. Peutz-Jeghers 综合征 1 例[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2010, 17(6): 447-448.
- [7] 宋亚中, 崔慧娟, 金宇, 等. 黑斑息肉综合征 1 例病例报告[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(12): 1521-1523.
- [8] Poffenberger MC, Metcalfe-Roach A, Aguilar E, et al. LKB1 deficiency in T cells promotes the development of gastrointestinal polyposis[J]. Science, 2018, 361(6400): 406-411.
- [9] van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(6): 1258-1264.
- [10] 顾国利, 魏学明, 徐丽梅, 等. Peutz-Jeghers 综合征预防性治疗的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(4): 380-383.
- [11] Klumpen HJ, Queiroz KC, Spek CA, et al. mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient with Peutz-Jeghers syndrome[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6): 150-153.

(收稿日期: 2019-03-04)

(本文编辑: 张一冰)