

家族性黑斑息肉综合征1例报道

张金^{1,2}, 薛飞^{1*}

¹陕西省人民医院, 陕西 西安

²延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月27日; 发布日期: 2022年8月3日

摘要

黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病, 伴有胃肠道错构瘤和皮肤黏膜色素沉着, 现阶段相关研究报道该病由丝氨酸/苏氨酸激酶11或肝激酶B1(STK11/LKB1)基因的种系突变引起。患者常表现为胃肠息肉、肠套叠等, 导致肠梗阻甚至出血, 需要手术治疗, 并且患癌风险较正常人显著增加。因此对于PJS这样恶性度高, 发病率低且较易误诊的疾病应引起临床医生的重视, 做到早发现、早诊断、早监测、早治疗, 从而降低患者的死亡率和发病率。

关键词

黑斑息肉综合征, 肠梗阻, 肠套叠, 误诊

One Case Analysis of Peutz-Jeghers Syndrome Inherited in a Family

Jin Zhang^{1,2}, Fei Xue^{1*}

¹Shaanxi Provincial People's Hospital, Yan'an Shaanxi

²Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 27th, 2022; published: Aug. 3rd, 2022

Abstract

Peutz-Jeghers syndrome is a rare, autosomal dominant, hereditary polyposis syndrome defined by gastrointestinal hamartomas and mucocutaneous pigmentations, caused by a germline mutation in the serine/threonine kinase 11 or liver kinase B1 (STK11/LKB1) genes. Patients often need surgical treatment cause of gastrointestinal polyps, intussusception, etc., sometimes with intestinal obstruction or even bleeding. The risk of cancer is significantly higher than normal people. There-

*通讯作者。

文章引用: 张金, 薛飞. 家族性黑斑息肉综合征 1 例报道[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7085-7090.

DOI: 10.12677/acm.2022.1281020

fore, doctors should pay more attention to PJS which has higher malignancy, lower incidence and easier misdiagnosis, to achieve early detection, diagnosis, monitoring and treatment, and reduce the mortality and morbidity of patients.

Keywords

Peutz-Jeghers Syndrome, Intestinal Obstruction, Intussusception, Misdiagnosis

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. 引言

黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)又名黑色素斑-肠息肉综合征,是罕见的常染色体显性遗传疾病,发病率为1/20万[1],该病以口唇黏膜及四肢末端等部位黑色素斑点沉着、胃肠道多发息肉为主要特征,大多数息肉病理类型为错构瘤,当息肉较大时易伴随肠梗阻、肠套叠等并发症[2]。研究发现,PJS患者较健康人恶性肿瘤的发病率高15倍[3],主要通过错构瘤-腺癌途径引起癌变,最易引起结肠癌,恶变的概率与息肉的大小与病程的长短呈正相关[4]。该病发病率极低,恶性度高,易误诊,因此临床医生应该格外重视。本文就我院收治的1例PJS报道如下。

2. 临床资料

2.1. 基本资料

患者第某,男,15岁。诉“腹痛并便血10天”,患者自幼面部和口唇周围、四肢有色素沉着,10天前进食后出现腹痛不适,阵发性胀痛,反复多次排出暗黑色便,量约50 ml,无恶心呕吐,无发冷发热,就诊当地医院,予以禁饮食、胃肠减压、抗感染治疗,CT检查考虑急性低位肠梗阻并肠套叠,后转我院,门诊以“肠套叠”收住入院。患者自发病以来神志清、精神可,夜休尚可,小便正常,间断性暗红色血便,体重减轻3~4公斤。既往史、个人史正常。家族史:父亲、奶奶、姑姑、姐姐和哥哥均患有黑斑息肉综合征。体格检查:发育正常,营养中等,体格消瘦,表情自然。患者面部、口唇周围和双手部均有黑色素沉着,形状呈不规则或圆形,大小不一,尤以下唇部位聚集,表面光滑,无破溃、瘙痒、出血等其他不适(如图1)。全身浅表淋巴结无肿大,腹部平坦,未见肠型和异常蠕动波,腹壁质韧,全腹压痛、无反跳痛,肝脾肋下未触及,Murphy征阴性,全腹叩呈鼓音,肝肾区无叩痛,移动性浊音阴性,肠鸣音活跃,7~8次/分。

2.2. 实验室及影像学检查

血常规:WBC $11.4 \times 10^9/L$, NEU 63.6%, RBC $4.8 \times 10^{12}/L$, HB 133 g/L, PLT $445 \times 10^9/L$ 。肝肾功电解质:TP 62.4 g/L, ALB 38.1 g/L, PA 159.8 g/L, CRE 44 $\mu\text{mol}/L$, UA 198 $\mu\text{mol}/L$, GLU 3.88 mmol/L, RB 12.4 mg/L。凝血及纤溶:D-二聚体 1.04 mg/L。C反应蛋白:hs-CRP > 5 mg/L。肿瘤标志物以及传染病系列指标均为阴性。胸部+上、下腹部+盆腔CT平扫双肺及纵隔、肝胆胰脾及双肾未见明显异常;左腹部降结肠走行区肠管所见,考虑肠套叠(乙状结肠套入降结肠?)伴肠管周围渗出;结肠、直肠及部分乙状结肠扩张积气、内容物较多(如图2)。



Figure 1. The face, lips and fingers all have melanin pigmentation with irregular circles and different sizes

图 1. 面部、口唇周围及双手指部均有黑色素沉着, 呈不规则圆形, 大小不一

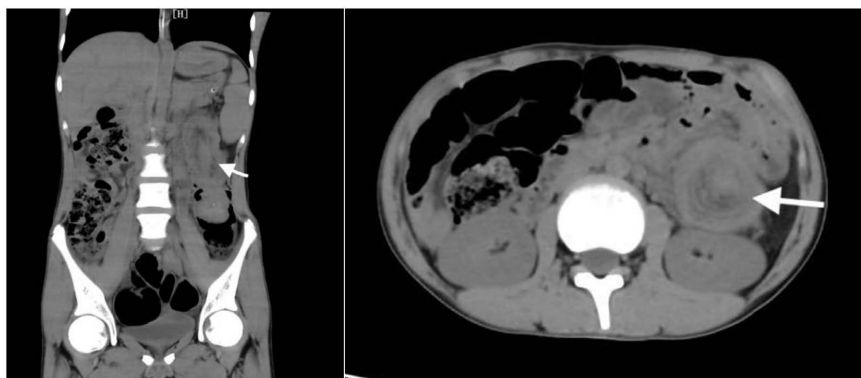


Figure 2. CT image data of the patient (the arrow points to the intussusception obstruction)

图 2. 患者 CT 影像资料(箭头所指处为肠套叠梗阻处)

胃镜: 胃多发息肉; 胃大弯侧见散在充血糜烂, 胃体四壁见散在直径约 0.3~0.8 cm 半球形息肉, 表面光滑(如图 3)。



Figure 3. Multiple gastric polyps under the gastroscopy

图 3. 胃镜下所见胃多发息肉

肠镜: 距肛缘约 40~45 cm 可见 5×4 cm 巨大隆起性病变, 堵塞管腔, 占据 3/4 管腔, 表面溃烂, 活检质脆, 距肛缘 45 cm 以下可见肠道粘膜肿胀, 散在片状潮红、小糜烂, 覆白苔, 余所见升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠未见明显异常。活检: 距肛缘 40~45 cm $\times 4$ 块。病理: 见少许粘膜慢性炎及坏死组织(如图 4)。

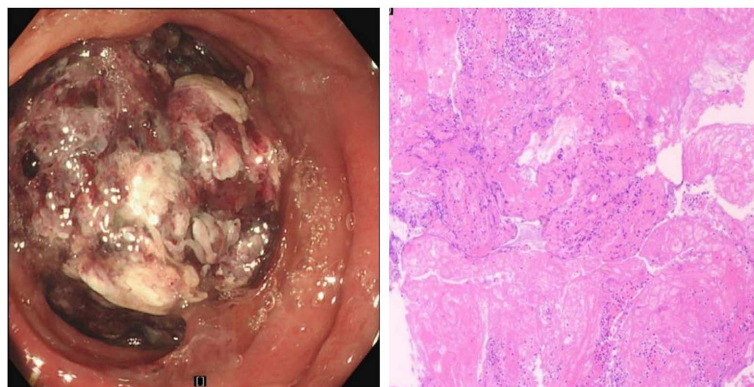


Figure 4. Colonoscopy showed giant raised lesions and pathological biopsy
图 4. 肠镜见巨大隆起性病变及病理活检

2.3. 诊断及治疗

入院后给予禁饮食, 补液等对症支持治疗, 诉症状为缓解, 术前检查未见明显手术禁忌, 向患者及家属交待并且后, 同意行手术治疗。患者于 2020-10-14 行手术治疗。术中见: 腹腔淡黄色腹水, 量约 100 ml, 结肠扩张明显, 降结肠套入乙状结肠, 套叠肠管肠壁缺血、水肿增厚, 遂行左半结肠切除术。术后病理: 结肠长 35 cm, 径 4.3 cm, 距一端 15 cm 处可见一隆起肿物, 体积约 $5.5 \times 5 \times 4$ cm, 浆膜面可见多枚结节, 直径 0.5~1 cm, 肠系膜体积 $7 \times 5 \times 3$ cm, 其内检见淋巴结 15 枚, 直径 0.4~1.5 cm。结论: (左半结肠)送检结肠肠管部分粘膜呈增生性息肉改变, 粘膜下层平滑肌组织增生, 伴水肿。肠系膜淋巴结 15 枚呈反应性增生改变。组织切片所见粘膜增生炎细胞浸润(如图 5)。患者术后恢复良好, 术后 3 天, 恢复饮食, 术后 1 周患者康复出院。由于该患者经济条件有限, 未进行基因检测。术后 3.6.9.12.月, 来门诊随访, 复查肠镜和腹腔 ct, 未见异常。

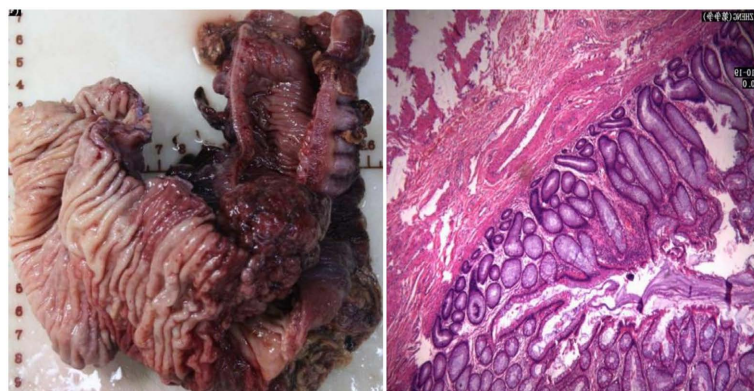


Figure 5. Gross specimen and HE staining shows mucosal hyperplasia and inflammatory cell infiltration
图 5. 大体标本及 HE 染色见黏膜增生, 炎细胞浸润

3. 讨论

本病最早起源于 18 世纪末期。1921 年, 科学家首次对该病进行了详细的报道和描述, 1954 年国际上开始使用“Peutz-Jeghers Syndrome”这一名称[5]。

PJS 的诊断并不困难, 符合以下标准的任意 2 条即可[6]: ① 2 枚或以上小肠息肉(错构瘤)。② 口腔黏膜、嘴唇、鼻、面颊、眼周、生殖器、手足、肛周等处皮肤有明显黑斑。③ 已知有 PJS 家族史。常见的三大临床表现[7]为: ① 胃肠道多发性息肉; ② 具有家族遗传; ③ 特定部位的皮肤、黏膜黑斑。该病主要与克罗恩病、结肠癌、肠息肉病等相鉴别, 建议行胃肠镜、腹部 CT 等结合临床表现及家族史, 但最终确诊仍依赖于病理。对有息肉的患者应行早期干预; 疑有恶变甚至梗阻的患者应早期及时行手术并送检, 基因鉴定协助诊断尤为重要[8]。

诊断技术方面, CT 与超声检查是 PJS 引起的急性肠套叠的最准确检查方法, 准确率达 85%~100%, 包括确定肿块的位置、大小及与周围组织的关系[9]。另外, 虽然小肠 CT 造影和磁共振小肠造影显得更胜一筹, 但检查费用高昂、普及率较低, 所以临床应用相对较少。

到目前为止, 本病尚无根治性措施, 息肉切除和外科手术治疗是主要治疗方式。内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)和内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)已非常成熟并广泛应用于结直肠息肉的治疗。另外, 还可以利用气囊辅助小肠镜(balloon assisted enteroscopy, BAE)治疗 PJS 患者的小肠息肉及肠套叠。PJS 患者息肉较多且密集, 需要操作者熟练的技巧及耐心, 但由于内镜无法通过梗阻段或到达套叠头端肠管, 对伴巨大息肉导致的肠套叠效果不佳, 且易再误切十二指肠大乳头而引起胆管梗阻、胰腺炎等严重并发症, 甚至有肠穿孔的风险, 故临床应用受到一定限制。当保守的息肉切除技术无法缓解病情时, 行手术治疗。但是手术创伤较大, PJS 患者多为营养欠佳且贫血, 术后需加强营养, 防止感染、切口愈合不良等并发症出现[10][11]。

相关研究表明[12], PJS 主要是由于人体 19 号染色体中 19p-13.3 区间丝氨酸/苏氨酸激酶 11 或肝激酶 B1 (serine/threonine kinase 11 or liver kinase B1/STK11/LKB1)基因的种系突变引起。该基因在能量代谢、细胞增殖及凋亡过程中发挥重要作用。突变包括移码突变或点突变等, 突变类型不同其机制也大不相同, 从而起病时间及病情严重程度均不同。基因型鉴定对于 PJS 诊断、遗传学以及预后有良好的指导意义。期望能够通过更深入的研究, 寻找到更有效的可用于突变基因干预的药物靶点, 从而对预防、治疗及提高 PJS 患者的长期生存率提供更多的治疗手段。

基金项目

陕西省人民医院科技人才支持计划资助项目(编号: 2021JY-08)。

参考文献

- [1] Sehmbhi, M., Sellers, P., Segal, J. and Clark, S. (2020) Interesting Case of Dual Pathology: Crohn's Disease and Peutz-Jeghers Syndrome. *BMJ Case Reports*, **13**, No. 10. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-234513>
- [2] Ben Hammouda, S., Njima, M., Ben Abdeljelil, N., Bellalah, A., Njim, L. and Zakhama, A. (2020) An Unusual Presentation Revealing Peutz-Jeghers Syndrome in Adult. *Annals of Medicine and Surgery (London)*, **58**, 87-90.
- [3] Butt, N., Salih, M., Khan, M.R., Ahmed, R., Haider, Z. and Shah, S.H. (2012) An Incidentally Discovered Asymptomatic Para-Aortic Paraganglioma with Peutz-Jeghers Syndrome. *Saudi Journal of Gastroenterology*, **18**, 388-391.
- [4] 管丽芳, 张晓宇, 刘同亭. 黑斑息肉病 1 例报告并文献复习[J]. 实用医药杂志, 2017, 34(5): 422-424.
- [5] 宋莹莹. 黑斑息肉综合征 ICD-10 编码分析[J]. 中国病案, 2018, 19(3): 29-31.
- [6] 佚名. 中国结肠直肠癌诊疗规范(2020 年版) [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- [7] Zheng, B., Wang, C., Jia, Z., et al. (2017) A Clinical and Molecular Genetic Study in 11 Chinese Children with Peutz-Jeghers Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **64**, 559-564.

- [8] Cai, H., Tian, W., Zhou, M., He, H., Hu, Y. and Deng, Y. (2013) Jejunal Intussusception and Polyps with Different Types of Malignant Transformation in Peutz-Jeghers Syndrome: Report of a Case. *Oncology Letters*, **5**, 239-241.
- [9] Kalliakmanis, V., Perysinakis, I., Koutsouvas, K., Karras, P., Margaritis, E. and Angelakis, C. (2018) Massive Intussusception Caused by a Solitary Peutz-Jeghers Type Hamartomatous Polyp. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, **100**, e91-e93.
- [10] 费翔, 于鹏飞, 杨海瑞, 顾国利. Peutz-Jeghers 综合征肠道息肉恶变的临床分析[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(5): 598-600.
- [11] Saurin, J.C. (2021) Difficult Scientific Evaluation of Rare Disease Management: Peutz-Jeghers Syndrome. *Endoscopy*, **53**, 749-750.
- [12] 谭虎, 梁德生, 梅利斌, 黄燕茹, 杨璞, 邬玲仟. 25 例黑斑息肉病患者 STK11 基因突变研究[C]//2014 全球华人遗传学大会全国第十三次医学遗传学学术会议. 长沙: 中南大学生命科学学院(医学遗传学国家重点实验室), 2014: 86.