

黑斑息肉综合征21例临床诊疗分析

张佳豪^{1*}, 刘梅¹, 李娅琳^{2#}

¹昆明理工大学附属医院, 云南 昆明

²云南省第一人民医院消化内科, 云南 昆明

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月16日

摘要

目的: 总结分析黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)的临床特点、病理特征、检查结果、诊断、治疗及预后, 探讨诊疗方案, 提高对该病的诊治率。方法: 回顾性分析2014年1月至2022年1月云南省第一人民医院收治的21例PJS患者的临床资料, 并复习相关文献。结果: 21例患者就诊时年龄11~56岁, 均存在消化道多发息肉, 18例有黑斑表现, 7例有家族遗传史, 临床上表现为黑斑、腹痛、腹泻、贫血等, 16例行内镜下息肉切除治疗, 5例行手术治疗, 其息肉病理类型有错构瘤(9例), 腺瘤性息肉(20例), 管状腺瘤(8例), 增生性息肉(6例)。21例患者1例考虑合并肠结核, 目前行经验性抗结核治疗, 1例失访(具体诊治不详), 其余19例患者均定期随访, 行胃镜、小肠镜或结肠镜下息肉切除术, 未见恶变。结论: PJS是一种以皮肤黏膜色素沉着、消化道多发息肉和癌症易感性为特征的遗传性疾病, 治疗以内镜治疗为主, 患者应定期复查及随访。

关键词

黑斑息肉综合征, 诊断, 治疗, 随访

Clinical Diagnosis and Treatment of 21 Cases of Peutz-Jeghers Syndrome

Jiahao Zhang^{1*}, Mei Liu¹, Yalin Li^{2#}

¹The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

²Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 16th, 2022

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

Objective: To summarize and analyze the clinical features, pathological features, examination results, diagnosis, treatment and prognosis of Peutz-Jeghers syndrome (PJS), and explore the diagnosis and treatment options to improve the diagnosis and treatment rate of the disease. **Methods:** The clinical data of 21 patients with PJS who were admitted to the First People's Hospital of Yunnan Province from January 2014 to January 2022 were retrospectively analyzed, and the related literature was reviewed. **Results:** Twenty-one patients aged 11~56 years old at the time of treatment had multiple polyps in the digestive tract. There were 18 cases with black spots and 7 cases with family genetic history. The clinical manifestations were black spots, abdominal pain, diarrhea, anemia, etc. 16 cases underwent endoscopic polypectomy, and 5 cases underwent surgical treatment. The pathological types of polyps were hamartoma (9 cases), adenomatous polyp (20 cases), tubular adenoma (8 cases), and proliferative polyp (6 cases). One case of 21 patients was considered to be complicated with intestinal tuberculosis. At present, empirical anti-tuberculosis treatment was performed. One case was lost to follow-up (unknown diagnosis and treatment); nineteen patients were followed up regularly. Polypectomy under endoscopy, enteroscopy or colonoscopy was performed without malignant transformation. **Conclusion:** PJS is a hereditary disease characterized by pigmentation of skin and mucous membrane, multiple polyps of digestive tract and cancer susceptibility. Endoscopic treatment is the main treatment. Patients should be regularly reviewed and followed up.

Keywords

Peutz-Jeghers Syndrome, Diagnosis, Treatment, Follow up

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)是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病,由 STK11 基因的种系突变引起,以皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发息肉和癌症易感性为特征。患者常有家族史,任何年龄均可发病,发病率约为 1/8300~1/28,000 [1],没有性别或种族倾向。息肉的数量、大小与肠套叠、肠梗阻等并发症有关,且对胃肠道和胃肠道外恶性肿瘤易感[2]。本研究回顾性分析 2014 年 1 月至 2022 年 1 月云南省第一人民医院收治的 21 例 PJS 患者的临床资料,总结分析 PJS 的临床特点,以期提高对该病的认识,及早诊治,改善疾病预后。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2014 年 1 月至 2022 年 1 月云南省第一人民医院收治的 21 例 PJS 患者的临床资料,其中男 11 例,女 10 例,就诊时年龄 11~56 (27.1 ± 12.2)岁,病程 6 小时~30 年,7 例有家族史,占 33.3%。

2.2. 诊断标准

PJS 诊断采用 Beggs [3]标准: 1) 2 个或 2 个以上经病理证实的 PJ 息肉; 2) 有 PJ 息肉及家族史; 3) 有

PJS 家族史及皮肤黏膜色素沉着；4) 有皮肤黏膜色素沉着同时伴有 PJ 息肉。

2.3. 方法

回顾性分析 21 例患者的临床资料，包括：临床表现及体征、实验室检查、内镜检查、病理学报告、治疗方式、随访结果及预后。

3. 结果

3.1. 临床表现及体征

21 例患者中 18 例有黑斑表现，其中口唇黑斑者最多见，占 94.4% (17/18)，其大小在 1 mm~4 mm 不等，3 例无皮肤黏膜黑斑表现，其中 11 例单纯表现为黑斑，5 例合并肠套叠，3 例有贫血表现，2 例有腹泻症状，1 例有腹痛症状，1 例有排便困难症状。

3.2. 实验室检查

21 例患者中 9 例合并贫血，1 例癌胚抗原(CEA)升高，2 例糖类抗原 125 (CA125)升高，1 例糖类抗原 199 (CA199)升高。

3.3. 内镜检查

胃镜检查 10 例，结肠镜检查 15 例，小肠镜检查 7 例。内镜下均可发现息肉，其中胃及小肠息肉 3 例，胃、结肠息肉 6 例，小肠、结肠息肉 3 例，十二指肠、结肠息肉 5 例，四者均有者 1 例，单纯小肠息肉 2 例，单纯结肠息肉 7 例，息肉数目不等、大小及形态不一，直径 0.2~7.0 cm，有广基、无蒂、亚蒂、短蒂、长蒂等。

3.4. 病理学报告

病理报告错构瘤 9 例，腺瘤性息肉 20 例，其中管状腺瘤 8 例，增生性息肉 6 例，小肠腺体异型增生 1 例，十二指肠高分化腺癌 1 例，肉芽肿性炎 1 例。

3.5. 治疗方式

21 例患者经内镜下治疗 16 例，其中圈套、电凝电切 10 例，内镜下黏膜下层剥离术(Endoscopic submucosal dissection, ESD) 1 例，内镜黏膜切除术(Endoscopic mucosal resection, EMR) 3 例，氩离子凝固术(Argon plasma coagulation, APC) 3 例；1 例行腹腔镜治疗，3 例因肠套叠行部分小肠切除手术治疗，1 例恶变者行外科联合内镜手术治疗。

3.6. 随访及预后

21 例患者行内镜或外科手术治疗后症状均消失，随访 6 月~8 年，19 例定期行胃镜、小肠镜或结肠镜下息肉切除术，未见恶变，1 例考虑合并肠结核，目前行经验性抗结核治疗，1 例失访(具体诊治不详)。

4. 讨论

PJS 是临床上罕见的多发息肉综合征，具有常染色体显性遗传模式，最初是在 1954 年布鲁尔等人根据 Peutz 和 Jeghers 的描述发现而命名。其发病率约为 1/8300~1/28,000 [1]，没有性别或种族倾向，30%~50% 的 PJS 患者有家族史[4]，本研究 21 例患者中男 11 例，女 10 例，7 例有家族史，占 33.3% (7/21)，与文献报道相符。目前 PJS 的发病机制尚不明确，最常见原因是染色体 19p13.3 上的丝氨酸/苏氨酸激酶或肝

激酶 B1 (STK11/LKB1)基因发生突变。STK11/LKB1 是一种肿瘤抑制基因并广泛分布于多种组织中, 参与控制细胞周期和细胞增殖的多条信号通路, 包括参与调节细胞的极性、代谢、DNA 损伤反应和 P53 介导的细胞程序性死亡等过程[5]。STK11/LKB1 基因可发生截短突变、杂合性缺失、错义突变, 使其功能丧失, 引起 LKB1/腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)通路紊乱、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mam-malian target of rapamycin, mTOR)通路异常激活, 细胞大量增殖, 使肿瘤的发生风险增加, 50%~90%的 PJS 病例是由于该酶突变导致激酶功能丧失所致[6]。

PJS 的主要临床特点是皮肤黏膜色素沉着和消化道多发息肉。皮肤黏膜色素沉着是最常见的临床表现(95%), 多见于口周和颊黏膜(94%) [7], 也出现在面部、前臂、手指、手掌、足底、肛周等处, 大小在 1 mm~4 mm 不等, 常在婴幼儿时期表现出来, 可随着年龄增长趋于消退, 部分患者无皮肤黑斑, 因此仅有皮肤黑斑缺失不能排除 PJS [8], 本研究 21 例患者中 18 例有黑斑表现, 占 86% (18/21), 其临床表现与上述文献报道有差异, 在有皮肤黏膜黑斑的患者中口唇黑斑者占 94.4% (17/18), 3 例无皮肤黏膜黑斑表现, 与上述文献报道相似。PJS 息肉可分布于整个消化道, 主要好发于小肠, 其中以空肠最为常见, 其次好发部位是回肠、十二指肠、胃和结肠[9], 也可存在于胃肠道外, 如呼吸道、泌尿道、鼻咽部等[10]。息肉形态不一, 数目不一, 可以是无蒂的、扁平的或有蒂的, 大小从几毫米至几厘米不等, 可引起消化道出血、肠梗阻、肠套叠等并发症, 因此 PJS 患者常以腹痛、呕吐、贫血、便血等症状就诊。本组患者 5 例表现为肠套叠, 3 例有贫血表现, 1 例有腹痛症状, 追问病史, 11 例既往有不同程度的腹痛症状。

PJS 息肉主要病理类型为错构瘤, 其特点是正常区域的细胞过度生长, 原始结构明显扭曲, 黏膜下层的平滑肌细胞以树枝状的方式生长增殖, 导致表面上皮移位到黏膜下层和固有肌层, 形成假性侵袭。其他病理类型有腺瘤性息肉、增生性息肉、炎性和混合性息肉等[11]。PJS 患者不仅胃肠道恶性肿瘤如结肠癌、胃癌、小肠癌发生风险高, 而且对胃肠道外恶性肿瘤如乳腺癌、甲状腺癌、肺癌、宫颈癌、睾丸癌易感, 其相对风险较正常人高 15 倍[2], 随着年龄的增长, 恶性肿瘤的风险也随之增加, 宁守斌[12]等报道了 336 例 PJS 患者的癌症发病情况, 在 30、40、50 和 60 岁时患癌症的累积风险分别为 3%、21%、47% 和 55%。PJS 癌变机制尚不明确, 目前认为有两种恶变机制, 胃肠道恶性肿瘤主要为错构瘤 - 腺瘤 - 腺癌途径, 胃肠道外恶变肿瘤主要通过 De novo 恶变的途径[13]。但也有研究指出, 黑斑息肉恶变可能存在另一种途径, 即“腺瘤性息肉 - 癌变”途径[14]。本组资料中, 患者息肉病理类型错构瘤 9 例, 腺瘤性息肉 20 例, 其典型病理结果较少, 可能与息肉数量、取材主观性、环境、地区、生活方式、饮食结构等存在差异有关。

目前 PJS 尚无根治方法, 对于皮肤黏膜色素沉着, 因其恶变率极低, 通常不需要特殊处理, 如有美容需求或因黑斑而造成心理负担者, 可行激光治疗。PJS 息肉可并发肠套叠和肠梗阻, 大多数小肠息肉患者出现肠套叠的年龄中位数为 16 岁(3~50 岁) [15], 半数患者在 20 岁之前出现肠套叠[7]。需要手术治疗, 而反复的手术切除等治疗容易引起短肠综合征, 影响患者生活质量, 因此预防性息肉切除可防止肠套叠的发生及减少手术次数, 避免肠切除次数过多引起的短肠综合征。息肉切除主要有两种方法, 一种是内镜下息肉切除术, 另一种是外科手术。在内镜检查中发现大于 1 cm 的胃息肉或结肠息肉时可行内镜下息肉切除术[15]。有症状或快速生长的小肠息肉或大于 1~1.5 cm 的无症状息肉建议行剖腹手术治疗。一些专家建议可以通过手术联合内镜来达到彻底清除息肉的目的, 最大程度减少二次剖腹手术的几率[16]。随着近些年单(双)气囊小肠内镜技术的发展, 其并发症少、安全性及有效性高、可减少甚至避免二次剖腹手术等优势, 已成为监测和切除小肠息肉的首选治疗[17]。另外, 一些药物如 mTOP 信号抑制剂雷帕霉素、COX-2 抑制剂塞来昔布、芳香酶抑制剂阿那曲唑、二甲双胍[3]可减轻息肉负担和减缓肿瘤的发生, 但因其全身毒性及心血管风险等不良反应, 这些药物目前都没有在临床上常规使用。本组 21 例患者经内镜下治疗 16 例, 1 例行腹腔镜治疗, 3 例因肠套叠行部分小肠切除手术治疗, 1 例恶变者行外科

联合内镜手术治疗, 治疗后患者临床症状均消失, 随访 6 个月到 8 年, 19 例定期行胃镜、小肠镜或结肠镜下息肉切除术, 目前未见恶变及肠梗阻、肠套叠等情况。

因 PJS 的胃肠道恶性肿瘤和胃肠道外恶性肿瘤较正常人高发, 因此对 PJS 患者的定期随访和监测是非常重要的, 其主要目的有两个: 第一, 减轻 PJS 患者的息肉负担, 预防与息肉相关的并发症如肠套叠、肠梗阻; 第二, 进行早癌监测。但对于监测哪些脏器、以何种频率监测, 目前尚无明确共识。目前大多数专家学者建议 PJS 患者除定期行胃肠镜、胶囊内镜、消化道造影 CT 等检查及息肉切除术外, 还应遵循如下随访方案[3] [18] [19] [20]: 1) 如果符合 PJS 的临床诊断标准, 无论年龄大小, 应完善 STK11 基因筛查。2) 对于无症状的 PJS 患者, 在开始小肠检查的同一年龄(8 岁)进行胃镜和结肠镜检查。如果发现阴性, 则从 18 岁开始每隔 1~3 年进行一次内镜检查。3) 对于肠外恶性肿瘤的监测, 女性从 25 岁开始, 每年行乳腺、妇科检查, 包括宫颈涂片、经阴道超声、乳腺 MRI 等检查; 对于男性, 建议从出生到 12 岁每年进行睾丸检查; 针对胰腺肿瘤, 应从 30 岁或 35 岁开始, 每年或每两年进行磁共振胆胰管造影术或内镜下超声检查。对于临床上怀疑为 PJS 的患者, 有必要追问其家族史, 以确定其家庭成员有无类似病史及遗传风险, 并行胃肠镜等消化道检查, 做到早期诊断、早期治疗、定期随访及监测, 预防肠套叠、肠梗阻等并发症。

致 谢

感谢李娅琳主任医师的指导及帮助、感谢其他作者对于本次研究的大力支持感谢云南省消化内镜中心的鼎力相助。

基金项目

云南省消化内镜临床医学中心项目(编号: 2019LCZXKF-XH09)。

参考文献

- [1] Algarni, M., Raml, E., Trabulsi, N., *et al.* (2019) Small Bowel Intussusception and Concurrent Sigmoid Polyp with Malignant Transformation in Peutz-Jeghers Syndrome. *Journal of Surgical Case Reports*, **2019**, Article No. rjz004. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz004>
- [2] Syarifuddin, E., Masadah, R., Lusikooy, R.E., *et al.* (2021) Peutz-Jeghers Syndrome in a Woman Presenting as Intussusception: A Case Report. *International Journal of Surgery Case Reports*, **79**, 286-290. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.01.053>
- [3] Beggs, A.D., Latchford, A.R., Vasen, H.F., *et al.* (2010) Peutz-Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Recommendations for Management. *Gut*, **59**, 975-986. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.198499>
- [4] 程红霞, 董纪华, 喻霜, 马俐. 黑斑息肉综合征 21 例诊治分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(8): 419-422.
- [5] Latchford, A., Cohen, S., Auth, M., *et al.* (2019) Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **68**, 442-452. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002248>
- [6] Amos, C.I., Keitheri-Cheteri, M.B., Sabripour, M., *et al.* (2004) Genotype-Phenotype Correlations in Peutz-Jeghers Syndrome. *Journal of Medical Genetics*, **41**, 327-333. <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.010900>
- [7] Syngal, S., Brand, R.E., Church, J.M., *et al.* (2015) ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *American Journal of Gastroenterology*, **110**, 223-263. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.435>
- [8] Nevozinskaya, Z., Korsunskaya, I., Sakaniya, L., *et al.* (2019) Peutz-Jeghers Syndrome in Dermatology. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, **28**, 135-137. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2019.33>
- [9] Cai, H., Tian, W., Zhou, M., *et al.* (2013) Jejunal Intussusception and Polyps with Different Types of Malignant Transformation in Peutz-Jeghers Syndrome: Report of a Case. *Oncology Letters*, **5**, 239-241. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.988>

-
- [10] Chiang, J.M. and Chen, T.C. (2017) A Peutz-Jeghers Syndrome Family Associated with Sinonasal Adenocarcinoma: 28 Years Follow up Report. *Familial Cancer*, **16**, 555-560. <https://doi.org/10.1007/s10689-017-9983-z>
- [11] Wu, B.D., Wang, Y.J., Fan, L.L., Huang, H., *et al.* (2020) Clinical and Genetic Analyses of 38 Chinese Patients with Peutz-Jeghers Syndrome. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 9159315. <https://doi.org/10.1155/2020/9159315>
- [12] Chen, H.Y., Jin, X.W., Li, B.R., *et al.* (2017) Cancer Risk in Patients with Peutz-Jeghers Syndrome: A Retrospective Cohort Study of 336 Cases. *Tumor Biology*, **39**, Article ID: 1010428317705131. <https://doi.org/10.1177/1010428317705131>
- [13] Liu, S., Ma, Y., You, W., *et al.* (2021) Hamartomatous polyposis Syndrome Associated Malignancies: Risk, Pathogenesis and Endoscopic Surveillance. *Journal of Digestive Diseases*, **22**, 444-451. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13029>
- [14] 康素海, 程广河, 李改兰, 赵喜荣, 张世华, 安爱群, 等. 黑斑-胃肠道息肉综合征综合息肉恶变途径分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015(19): 3498-3502.
- [15] van Lier, M.G., Mathus-Vliegen, E.M., Wagner, A., *et al.* (2011) High Cumulative Risk of Intussusception in Patients with Peutz-Jeghers Syndrome: Time to Update Surveillance Guidelines? *American Journal of Gastroenterology*, **106**, 940-945. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.473>
- [16] Oncel, M., Remzi, F.H., Church, J.M., *et al.* (2004) Benefits of 'Clean Sweep' in Peutz-Jeghers Patients. *Colorectal Disease*, **6**, 332-335. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2004.00623.x>
- [17] Li, B.R., Sun, T., Li, J., *et al.* (2020) Primary Experience of Small Bowel Polypectomy with Balloon-Assisted Enteroscopy in Young Pediatric Peutz-Jeghers Syndrome Patients. *European Journal of Pediatrics*, **179**, 611-617. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03534-1>
- [18] Wagner, A., Aretz, S., Auranen, A., *et al.* (2021) The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 473. <https://doi.org/10.3390/jcm10030473>
- [19] Monahan, K.J., Bradshaw, N., Dolwani, S., *et al.* (2020) Guidelines for the Management of Hereditary Colorectal Cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut*, **69**, 411-444. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319915>
- [20] Aslanian, H.R., Lee, J.H. and Canto, M.I. (2020) AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology*, **159**, 358-362. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.088>