

病例报告

1例黑斑息肉综合征合并空肠套叠梗阻病例报道

罗明旺^{1*}, 张兆祺^{2*}, 卫媛¹, 闫文帝³, 严东旺²

1. 四川省凉山彝族自治州攀钢西昌医院普外科, 西昌 615012; 2. 上海交通大学附属第一人民医院普外科, 上海 200080; 3. 上海交通大学附属第一人民医院病理科, 上海 200080

[摘要] 患者女性, 16岁, 因“反复下腹痛1年, 复发伴加重10 d”就诊。体格检查发现: 患者口唇有散在点状黑斑, 直径1~4 mm, 界限清, 不融合, 压之不褪色; 左上腹压痛。进一步完善实验室检查和影像学检查, 以“1. 肠套叠; 2. 肠道多发息肉; 3. 黑斑息肉综合征可能性大”收治入院。入院后行剖腹探查+十二指肠、空肠息肉切除术, 术后明确诊断为黑斑息肉综合征。黑斑息肉综合征是一种临床罕见病, 具有皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发息肉及家族遗传倾向三大典型特征。介绍该病例的临床资料可提高对黑斑息肉综合征的再认识, 为后续同类患者的诊断和治疗提供参考, 减少紧急手术和短肠综合征的发生。

[关键词] 黑斑息肉综合征; 肠套叠; 家族性腺瘤性息肉病

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.08.023 **[中图分类号]** R656.7 **[文献标志码]** B

A case report of Peutz-Jeghers syndrome with jejunal intussusception

LUO Ming-wang^{1*}, ZHANG Zhao-qi^{2*}, WEI Yuan¹, YAN Wen-di³, YAN Dong-wang²

1. Department of General Surgery, Pangang Xichang Hospital, Liangshan Yi Autonomous Prefecture of Sichuan Province, Xichang 615012, China; 2. Department of General Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; 3. Department of Pathology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China

[Abstract] A female patient, 16-year-old, presented “recurrent lower abdominal pain for one year, recurrence and aggravation for 10 days”. Physical examination revealed that the patient’s lips had dot-like dark spots, 1–4 mm in diameter, with clear boundaries and without fusion and fading under pressure, and there was tenderness in the upper left abdomen. The laboratory and imaging examinations were further completed and the patient was admitted to hospital with “1. intussusception; 2. multiple polyps in the intestine; 3. likely Peutz-Jeghers syndrome (PJS)”. After admission, laparotomy was performed for duodenal and jejunal polyp resection, and the postoperative diagnosis was PJS. PJS is a clinically rare disease with three typical characteristics: skin and mucous membrane pigmentation, multiple polyps in the gastrointestinal tract, and family genetic tendency. The clinical data of this case are introduced to improve the understanding of PJS, provide reference for the following diagnosis and treatment of similar patients, and reduce the occurrence of emergency surgery and short bowel syndrome.

[Key words] Peutz-Jeghers syndrome (PJS); intussusception; familial adenomatous polyposis

黑斑息肉综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)是一种罕见的遗传性多发息肉综合征, 其突出特征是胃肠道多发息肉, 皮肤黏膜色素沉着斑和家族遗传倾向。35%的结直肠癌是由遗传性疾病所致, 主要包括林奇综合征(Lynch syndrome)、家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)和PJS等。PJS患者不仅罹患胃肠道上皮性恶性肿瘤(如大肠癌和胃癌)的风险高, 而且对多种非胃肠道上皮性恶性肿瘤(如乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、卵巢癌和睾丸癌)易感^[1]。上海交通大学附属第一人民医院于2020年7月

28日收治1例PJS合并肠套叠的患者, 现对其发病、诊断及治疗情况报道如下。

1 临床资料

1.1 基本资料

患者女性, 16岁, 因“反复下腹痛1年, 复发伴加重10 d”就诊。1年来曾多次腹痛发作, 当地医院诊断为“肠套叠”, 均予保守治疗后好转。本次入院前10 d, 患者腹痛再次发作, 且较前剧烈, 遂来上海交通大学附属

[基金项目] 国家自然科学基金(81871931, 82072636)。

[作者简介] 罗明旺(1992—), 男, 住院医师, 学士; 电子信箱: 1253231402@qq.com。张兆祺(1993—), 男, 主治医师, 博士; 电子信箱: drzzq@foxmail.com。*为共同第一作者。

[通信作者] 严东旺, 电子信箱: yandw70@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81871931, 82072636)。

[Corresponding Author] YAN Dong-wang, E-mail: yandw70@163.com。

[网络首发] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210728.0930.008.html> (2021-07-28 10:17:58)



第一人民医院就诊,以“1.肠套叠;2.肠道多发息肉;3.PJS可能性大”收治入院。家族史:其父因肺癌于2016年去世,家人回忆其父口唇、指腹、脚趾均有点状黑斑,并于25岁时因便血行结肠镜检查,提示肠道息肉,多次行肠镜下息肉切除术(具体术式不详);否认家族其他成员有类似病史。体格检查:口唇可见散在点状黑斑,1~4 mm,界限清,不融合,压不褪色(图1);全腹平坦,腹壁柔软,左上腹压痛,无反跳痛及肌紧张,肠鸣音3次/min。

1.2 实验室及影像学检查

血常规、凝血常规及肝肾功能均在正常范围,肿瘤标志物甲胎蛋白(alpha-fetal protein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原153(carbohydrate antigen 153, CA153)均无异常。

患者于当地医院行胃镜、结肠镜、全消化道造影及结肠钡灌肠造影检查。胃镜检查显示:胃、十二指肠多发息肉(十二指肠球部巨大溃疡)。结肠镜检查显示:结肠多发息肉。全消化道造影显示:十二指肠及空肠上段良性占位性病变(腺瘤?)并上段空肠不全性肠梗阻,



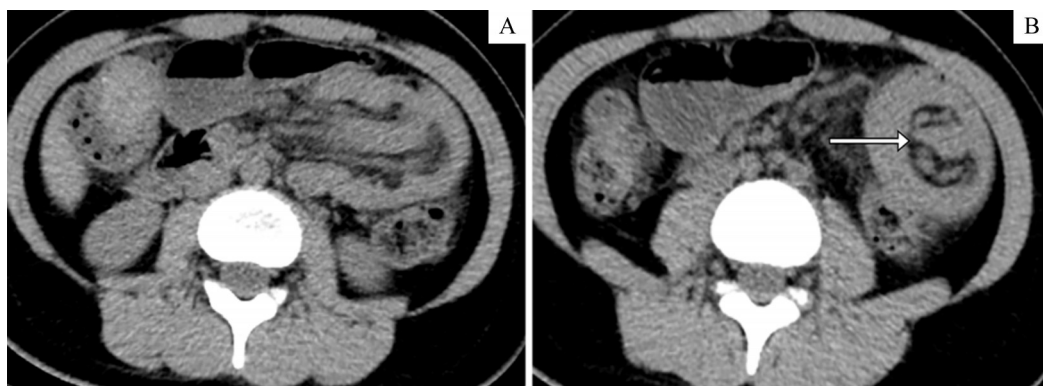
Note: Scattered dot-like dark spots on the lips, about 1–4 mm, with clear boundaries and without fusion and fading under pressure.

图1 患者口唇处黑斑

Fig 1 Black spots on the patient's lips

结肠腺瘤?结肠钡灌肠造影显示:结肠多发良性占位性病变,肠道腺瘤可能。

腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)结果(图2)显示:十二指肠、空肠、结肠肝区、降结肠、乙状结肠、直肠软组织灶,考虑占位;腹盆腔肠管呈同心圆状排列,考虑肠套叠。



Note: A. Space-occupying lesion positioned at descending duodenum. B. The "concentric circles" sign as indicated by the arrow, which shows intussusception.

图2 术前腹部CT

Fig 2 Preoperative abdominal CT

1.3 诊断及治疗

患者入院后经补液、解痉等对症支持治疗后腹痛无缓解,且患者十二指肠、空肠多发息肉性质不明确,故于2020年7月30日在全身麻醉下经上腹正中切口行剖腹探查术+十二指肠、空肠息肉切除术。术中发现:肠套叠已自行回复;十二指肠球部有一直径约3 cm的息肉;距离屈氏韧带20 cm及其远端约30 cm空肠内分别有直径约3 cm的息肉,呈菜花状生长,基底部固定,可推动;

结肠内可扪及较大息肉。分别切开十二指肠及小肠肠壁,找到息肉并沿黏膜及黏膜下层完整剥离、切除(图3),手工缝合关闭管腔,术后检视标本,息肉呈菜花状生长(图4),手术持续时间1.5 h。

术后病理提示:PJS息肉伴局灶低级别上皮内瘤变。病理组织切片苏木精-伊红染色(hematoxylin and eosin staining, H-E staining)结果见图5。术后3 d,患者恢复饮食;术后1周患者康复出院。

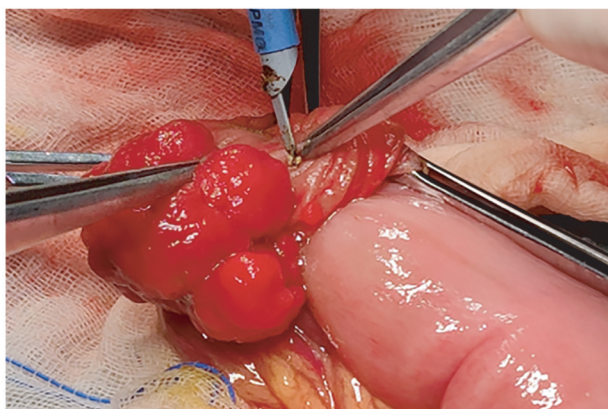


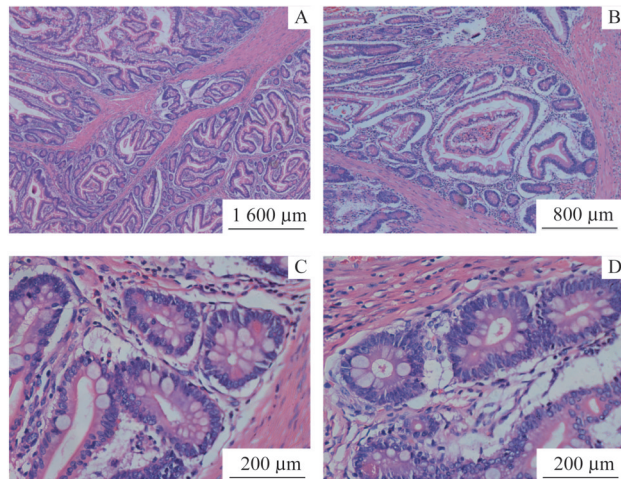
图3 术中切开肠管并完整剥离息肉

Fig 3 Cutting the intestine and completely stripping the polyps during the operation



图4 术后检视标本

Fig 4 Postoperative inspection of specimens



Note: A/B. Smooth muscle bundles in the interstitium, distributed in a dendritic manner, and interspersed between the glands. C/D. Clusters and papillary growth of glands.

图5 术后病理组织切片 H-E 染色

Fig 5 H-E staining of postoperative pathological section

2 讨论

PJS是临床上极其罕见的一种常染色体显性遗传性疾病,其患病率为1/8 300~1/280 000^[2-3]。病因可能是19p13.3染色体上丝氨酸/苏氨酸激酶11或肝激酶b1 (serine/threonine kinase 11 or liver kinase B1, *STK11* /

LKB1) 抑癌基因的突变。*STK11*是调节细胞极性的抑癌基因,该基因在调节细胞周期中起重要作用,PJS患者中有50%~80%检测到*STK11*突变^[4]。皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发性息肉及家族遗传倾向是其三大典型特征^[5]。PJS患者终身罹患恶性肿瘤的风险较正常人高,为16.6%~22.9%;这些患者在60~70岁时,患癌的风险可达37%~93%^[5-7]。Hearle等^[6]报道了419例PJS患者的癌症发病情况,在20、30、40、50、60和70岁时患癌症的风险分别为2%、5%、17%、31%、60%和85%。由此可见,高龄是PJS患者癌症发生的高危因素。肿瘤可以发生在从胃到直肠的任何部位,也可发生在乳腺、食管、胰腺、肺、肾脏、胆囊及卵巢等肠外部位^[8-9]。因此,临床工作中遇有面部及手、足等特殊部位的黑色素沉着时,应询问其有无PJS家族史,必要时建议其做胃肠镜及基因检测。诊断PJS并不困难,符合以下标准^[10]的任意2条即可:①2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。针对该病较高的恶变潜能及并发症,临床医师需要进行影像学随访,必要时早期干预以减少这些患者的癌症发病率和死亡率,延长生存期。

该患者1年前因肠套叠首次就诊,但当时未能明确诊断,该病反复发作而影响患者生活及学习。肠套叠和肠梗阻是PJS患者最常见的并发症,有47%~69%的PJS患者会出现肠套叠^[11-12]。发病机制是息肉导致肠管蠕动的节律失调。但多数患者症状不典型,呈间歇性发作,易与其他急腹症相混淆,因此对诊断造成一定的困难,并且部分肠套叠会自行回复^[9]。Utsunomiya等^[13]报道了该中心13年的所有PJS患者,共222例,其中肠套叠发生率为46.9%,肠梗阻的发生率为42.8%,不同部位息肉的发生率依次为小肠64.0%、结肠53.2%、胃48.6%和直肠32.0%;胃肠道息肉导致的肠套叠、肠梗阻可能会引起腹痛、消化道出血及贫血等表现。PJS患者如果出现肠套叠或梗阻,手术干预是其首选方案^[14];预防性肠道息肉切除术可减少紧急手术和广泛的小肠切除术,从而避免短肠综合征的发生。

诊断技术方面,目前CT与超声检查是PJS引起的急性肠套叠的最准确检查方法,文献^[15]报道的准确率为85%~100%,可以确定肿块的位置、形态、大小及与周围组织的关系,并可排除恶性肿瘤导致的肠套叠。另外,小肠CT造影(CT enterography, CTE)和磁共振小肠造影(magnetic resonance enterography, MRE)具有良好的对比度和三维成像能力,也越来越多地应用于PJS患者的

诊断和随访。但因检查费用相对高昂、普及率较低,所以临床应用相对较少。也有学者^[12,16]指出MRE可能会遗漏小于1.5 cm的息肉。

除外科手术治疗外,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。鉴于本例患者息肉广泛分布于胃、小肠及结肠,患者小肠息肉已出现严重并发症,故此次先给予剖腹摘除小肠息肉,后期可在胃肠镜下行胃、结肠息肉摘除术(二期手术)。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^[17]。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,且有肠穿孔等风险^[18],故临床应用受到一定限制。另外,环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂(如塞来昔布)等是COX-2抑制剂能抑制PJS息肉生长,并有治疗肿瘤的作用^[19-20];但目前尚缺

乏大量病例报道及长期的随访数据,加之心血管事件的发生率高,故没有完全应用于临床。所以,关于PJS的药物治疗仍需进一步探索。

PJS早期未发生肿瘤恶变的患者预后比处于肿瘤进展期的PJS患者好。因此确诊为PJS患者必须定期进行随访以防止并发症的发生,改善预后。因此建议患者:①3个月后至消化内科行选择性胃、结肠息肉摘除。②完善STK11基因检测。③每年进行1次胃肠镜检查及肿瘤标志物监测,必要时再次行预防性肠道切除。④20岁以后每年行乳腺检查及妇科检查,包括宫颈涂片、子宫内膜活检、经阴道超声检查等。⑤生育期后若无生育要求,可考虑行子宫及双附件预防性切除^[10,21-22]。

综上所述,虽然PJS发病率低,但其患癌症风险高,早期诊断、全程随访、在肿瘤恶变发生前进行预防性手术或内镜干预可以显著减少紧急手术和短肠综合征的发生,改善患者预后。若患者已经出现肠套叠及完全性肠梗阻,诊断明确后应尽早手术,去除病因,解除梗阻。

参·考·文·献

- [1] Lorans M, Dow E, MacRae FA, et al. Update on hereditary colorectal cancer: improving the clinical utility of multigene panel testing[J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(2): e293-e305.
- [2] Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(43): 5397-5408.
- [3] Thakker HH, Joshi A, Deshpande A. Peutz-Jegher's syndrome presenting as jejunoileal intussusception in an adult male: a case report[J]. Cases J, 2009, 2: 8865.
- [4] Signoretti M, Bruno MJ, Zerboni G, et al. Results of surveillance in individuals at high-risk of pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(4): 489-499.
- [5] Tomlinson IP, Houlston RS. Peutz-Jeghers syndrome[J]. J Med Genet, 1997, 34(12): 1007-1011.
- [6] 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.
- [7] 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; author reply 1265.
- [8] Latchford A, Greenhalf W, Vitone LJ, et al. Peutz-Jeghers syndrome and screening for pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2006, 93(12): 1446-1455.
- [9] Rufener SL, Koujok K, McKenna BJ, et al. Small bowel intussusception secondary to Peutz-Jeghers polyp[J]. RadioGraphics, 2008, 28(1): 284-288.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.
- [11] Nasri S, Kellil T, Chaouech MA, et al. Intestinal intussusception in Peutz-Jeghers syndrome: a case report[J]. Ann Med Surg (Lond), 2020, 54: 106-108.
- [12] Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management[J]. Gut, 2010, 59(7): 975-986.
- [13] Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management[J]. Johns Hopkins Med J, 1975, 136(2): 71-82.
- [14] Wang H, Luo T, Liu WQ, et al. Clinical presentations and surgical approach of acute intussusception caused by Peutz-Jeghers syndrome in adults[J]. J Gastrointest Surg, 2011, 15(12): 2218-2225.
- [15] Kalliakmanis V, Perysinakis I, Koutsouvas K, et al. Massive intussusception caused by a solitary Peutz-Jeghers type hamartomatous polyp[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2018, 100(4): e91-e93.
- [16] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(2): 223-262; quiz 263.
- [17] 张同真, 肖年军, 孙涛, 等. 气囊辅助小肠镜治疗Peutz-Jeghers综合征小肠息肉肠套叠的临床探讨[J]. 天津医药, 2020, 48(5): 426-429.
- [18] Ondhia MN, Al-Mutawa Y, Harave S, et al. Intussusception: a 14-year experience at a UK tertiary referral centre[J]. J Pediatr Surg, 2020, 55(8): 1570-1573.
- [19] Rossi DJ, Ylikorkala A, Korsisaari N, et al. Induction of cyclooxygenase-2 in a mouse model of Peutz-Jeghers polyposis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(19): 12327-12332.
- [20] McGarrity TJ, Peiffer LP, Amos CI, et al. Overexpression of cyclooxygenase 2 in hamartomatous polyps of Peutz-Jeghers syndrome[J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98(3): 671-678.
- [21] Wangler MF, Chavan R, Hicks MJ, et al. Unusually early presentation of small-bowel adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(4): 323-328.
- [22] Rebsdorf Pedersen I, Hartvigsen A, Fischer Hansen B, et al. Management of Peutz-Jeghers syndrome. experience with patients from the Danish polyposis register[J]. Int J Colorectal Dis, 1994, 9(4): 177-179.

[收稿日期] 2020-12-10

[本文编辑] 包玲

