

小肠镜联合部分肠段切除治疗 P-J 综合征

Single-balloon Enteroscopy Combining with Enterectomy for the Treatment of Patients with Peutz-Jeghers Syndrome // CHEN Yong, LUO Xiao-ye, PAN Feng, et al.

陈 勇¹, 骆晓业¹, 潘 锋¹, 肖国虎¹, 郑 锋¹, 林仙明²

(1. 临安市中医院, 浙江 临安 311300; 2. 浙江大学附属第二医院, 浙江 杭州 310009)

摘 要: [目的] 探讨单气囊小肠镜联合肠段切除治疗 P-J 综合征的优越性及临床疗效。[方法] 回顾分析了接受单气囊小肠镜联合肠段切除治疗的 7 例复杂 P-J 综合征患者的临床资料。[结果] 所有患者通过小肠镜摘除大部分息肉后, 因为肠套叠、肠粘连、息肉过大或密集、息肉可疑恶变原因行开腹肠段切除术。术后患者均恢复良好, 顺利出院。其中 1 例患者病理证实恶变。[结论] 单气囊小肠镜联合肠段切除能显著改善 P-J 综合征患者治疗的疗效。

关键词: P-J 综合征; 肠镜; 肠切除术

中图分类号: R656.7 **文献标识码:** B

文章编号: 1671-170X(2014)07-0610-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.07.B020

P-J 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 又称黑斑息肉病, 是一种罕见的常染色体显性遗传病, 约 30%~50% 患者有明显的家族史。临床表现为皮肤黏膜黑斑合并消化道息肉, 许多临床医生对此病缺乏认识。由于小肠镜的应用, 对这类疾病的认识也不断加深, 治疗方法也不断改进。2003 年至今, 我们共对 7 例 P-J 综合征患者采取小肠镜息肉摘除联合剖腹部分肠段切除术, 取得良好效果, 现报告如下。

1 资料与方法

7 例患者中男性 3 例, 女性 4 例, 年龄 18~52 岁, 4 例患者有明确家族史。7 例患者均有外院行小肠段切除史, 3 例有多次手术史, 均因肠套叠或肠梗阻而手术。7 例患者虽经手术治疗, 但因手术无法完全切除息肉或术后肠粘连梗阻, 术后仍反复腹痛腹胀, 经常就诊当地医院对症治疗, 严重影响生活质量。5 例曾有反复消化道出血史, 入院时 Hb<9g/dl, 其中 3 例入院时有严重营养不良或低蛋白血症。所有患者均行全腹部增强螺旋 CT 扫描 (Figure 1), 初步评估息肉大小、分布及肠管情况。对于营养风险评估 NRS>3 分的患者, 均给予全肠外静脉营养 (TPN) 或 TPN+肠内营养 (EN) 治疗, 改善营养状况。对于 Hb<7g/dl 患者, 行小肠镜治疗前给予输血治疗。

2 结 果

7 例患者均先行全麻下分次经口或经肛单气囊小肠镜下摘除 (Figure 2), 摘除息肉 57~230 颗, 直径 5~100mm。手术干预原因: 肠套叠 2 例、肠粘连扭曲 1 例并不完全性肠梗阻、小肠

通讯作者: 陈勇, 副主任医师, 学士; 浙江省临安市中医院外科, 浙江省临安市锦城街道城中街 8 号 (311300); E-mail: zheng_feng_51@aliyun.com

收稿日期: 2014-05-04; **修回日期:** 2014-06-07



Figure 1 CT image of PJS patient

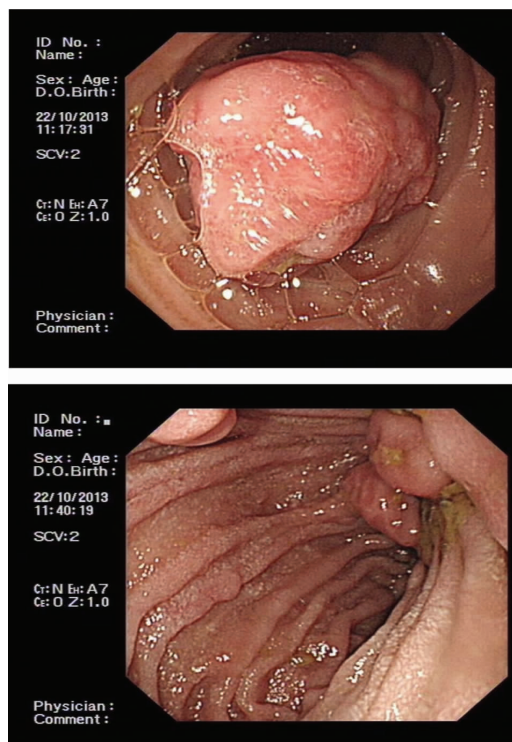


Figure 2 Enteroscopic image of PJS patient

镜无法通过;息肉过大1例,部分肠段息肉密集2例;1例怀疑息肉恶变可能。以上7例均先小肠镜检查行大部分息肉摘除,并对相应需要开腹切除病变部位肠段用美兰注射标志,择期再开腹手术。其中2例肠段切除术后3个月再次行小肠镜息肉摘除。所有病人均恢复良好,无穿孔、消化道大出血等并发症,顺利出院,并要求患者1个月后来医院复诊,并对其密切电话随访,所有患者反复腹痛症状消失,体重及营养状况明显改善。

3 讨论

3.1 发病机制及临床特征

P-J综合征是一种皮肤黏膜黑斑伴有消化道息肉的一种常染色体显性遗传病,发病率为1/10万^[1]。1921年,Peutz首先描述了这种少见的家族性疾病,之后在1944年由Jeghers及其同事系统地总结而确定了这一综合征。1957年Bartholomew等确定了息肉的性质为错构瘤样息肉。1997年,Hemminki等^[2]利用比较全基因组杂交将该基因定位于第19号染色体短臂。1998年,Hemminki和Jenne分别报道在黑斑息肉病患者中发现*LKB1*(*STK11*)基因突变,并证明该基因是本病的重要致病基因^[3]。此后的研究表明这种病是由于*LKB1*的丝氨酸/苏氨酸激酶的失活突变造成的。这是遗传性肿瘤中第1个激酶突变的例子。*LKB1*是肿瘤抑制基因,对细胞周期有影响,可使肿瘤细胞停滞于G₀/G₁期产生生长抑制作用,但是不增加细胞的凋亡。此病主要临床表现:①色素沉着:是主要的特征之一,对于早期诊断意义重大。多发现于童年期,一般在25~30岁以后皮肤色素沉着有逐渐消退的现象,因此成年后色素斑的消退不能排除P-J综合征的诊断,而黏膜的色素斑则终生不退;典型分布区在口腔颊黏膜、口唇周围、手指手掌及足趾足底,四肢出现的色素斑往往两侧对称;颜色为黑色、棕褐色或黑褐色如洒墨点状,直径约0.2~0.5mm,边界清楚,不高出皮肤或黏膜表面,无毛发或血管附着。②胃肠道息肉:息肉可发生于整个胃肠道,但多发于小肠,特别是空肠及回肠,其次为结肠、直肠、胃及十二指肠,亦可见于阑尾;息肉的大小、数目不一,一般为数十个,多者达500余个。多发生于青少年和成年早期^[4]。这些息肉可能引起患者肠道出血、贫血、腹痛、肠套叠和肠梗阻等症状^[5,6]。约有近一半的患者经历过肠套叠^[7]。③遗传及家族性:本病为遗传性疾病,家族中发病率为30%~50%,越代现象和散发病例较多见。患者可同时有其他部位先天性畸形。一般认为,错构瘤是一种良性病变,而当它与P-J综合征联系在一起时,胃肠道和肠外的恶变概率将大大增加。随着近年对该病的进一步研究,发现P-J综合征的病理其实是错构瘤,恶变率约为6%,较一般错构瘤发生恶变的概率高^[8]。由于P-J综合征比较少见,CT影像学表现也不典型,往往在行内镜检查时偶然发现,或是在息肉较大造成肠道阻塞时才能在腹部CT影像上发现。该病的确诊需要依靠组织病理和临床表现来确定^[9]。

3.2 鉴别诊断

3.2.1 P-J综合征与家族性腺瘤样息肉病

家族性腺瘤样息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是一种常染色体显性遗传病,表现为大肠内布满了腺瘤(几百至几千)。致病基因是位于5q21.22的结肠腺瘤样息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因。APC和*LKB1*基因都是肿瘤抑制基因,它们的改变导致肿瘤的发生。FAP的发生具有较高的遗传倾向,外显率几乎达到100%,且几乎100%癌变。显微镜下,P-J综合征的息肉显示广泛的平滑肌增生和息肉形式变得较长及形成分叉,故它与FAP中的腺瘤样息肉病较好地鉴别^[10]。

3.2.2 P-J综合征与妇科肿瘤的关系

含有环状小管的性索间质细胞瘤(sex cord tumor with annular tubules, SCTAT)包括卵巢支持细胞瘤、卵巢交界性黏液浆液性上皮性肿瘤和卵巢成熟畸胎瘤。这类肿瘤通过睾酮及雌二醇免疫组化染色阳性有助诊断,且大部分病例有内分泌症状,包括性早熟、月经不调等^[11]。约有36%的SCTAT与P-J综合征相关,SCTAT伴随或不伴有P-J综合征的两组患者的临床特征有所不同。Young等^[12]指出,SCTAT伴随P-J综合征者往往多灶性,双侧分布,病灶小,往往需要借助显微镜来确诊。多于半数的患者伴随钙化,预后往往较好。相反,散发SCTAT往往是单侧的、病灶大至可以触诊到,钙化者仅为12%。颗粒细胞瘤、睾丸支持细胞-间质细胞瘤和交界性、黏液性肿瘤被认为是其他组织类型的P-J综合征相关性卵巢肿瘤。

微偏腺癌(minimal deviation adenocarcinoma, MDA),在组织学上分化很好,与正常的宫颈腺体很难区分。某些被诊断为MDA的患者预后很好,MDA也是一种较易与P-J综合征相伴随的疾病。P-J综合征患者中有MDA者约为15%~30%;而近10%的MDA易与P-J综合征相混杂。MDA伴随P-J综合征患者的中位年龄为33岁,而MDA不伴随P-J综合征患者的中位年龄为55岁,提示两个疾病同时发生的年龄相对较早^[13],相对于所有其他妇科肿瘤伴随P-J综合征来讲,MDA伴随P-J综合征是预后最差的恶性肿瘤。这可能与这些患者*STK11*突变高表达相关。

3.3 治疗

本病的治疗主要针对胃肠道息肉及其并发症的治疗。一般认为只有在出现并发症如出血、梗阻及肠套叠或可疑癌变时才需外科手术干预。P-J综合征患者中,30%的患者需要剖腹手术,50%的患者需要超过2次的手术,因此多次的手术病史使这些患者中会出现短肠综合征^[14,15]。因此选择侵袭性小的治疗手段是很有必要的。在没有症状的患者中,可以密切观察和随访,警惕肿瘤、肠道梗阻和出血。本组7例患者均因为肠套叠、肠梗阻于前期行部分肠段切除,其中3例有反复肠梗阻多次开腹行肠段切除史。小肠镜分批分期及早行息肉摘除,提高息肉摘除治疗的彻底性,降低了息肉导致并发症

的风险,明显改善了患者症状,也很大程度上避免了部分患者因为反复肠套叠、肠梗阻行肠段切除。研究显示小肠镜治疗 P-J 综合征是安全有效的^[16]。但部分 P-J 综合征的患者因为早期反复手术肠段切除、息肉过大或反复肠套叠致慢性不全性肠梗阻,导致慢性营养不良。入院时要进行营养状况评估,及时纠正低蛋白,预防小肠镜电凝套摘后迟发性肠穿孔。小肠镜息肉摘除后,一般留置胃管,给予 TPN、生长抑素及止血治疗,并密切观察腹部体征。特别对于十二指肠息肉摘除后,更要加强术后观察及治疗。小肠镜检查后发现息肉过大蒂过宽大的、部分肠段息肉密集、息肉疑似恶变的,用美兰溶液标记肠壁,联合开腹行部分肠断切除。P-J 综合征息肉虽然属于错构瘤,恶变概率低,但本组有 1 例小肠镜检查怀疑恶变,经开腹肠段切除病理证实,所以对息肉癌变要有一定的重视。

参考文献:

- [1] Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(43): 5397-5408.
- [2] Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis[J]. Nat Genet, 1997, 15(1): 87-90.
- [3] Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome[J]. Nature, 1998, 391(6663): 184-187.
- [4] 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.
- [5] Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2007, 4(9): 492-502.
- [6] Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. Hamartomatous polyposis syndromes [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009, 23(2): 219-231.
- [7] Hinds R, Philp C, Hyer W, et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pédiatrie screening [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 39(2): 219-220.
- [8] Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome[J]. Gastroenterology, 2000, 119(6): 1447-1453.
- [9] Kopacova M, Tacheci I, Rejchrt S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(43): 5397-5408.
- [10] Bentley BS, Hal HM. Obstructing hamartomatous polyp in peutz-jeghers syndrome [J]. Case Rep Radiol, 2013, 2013: 595341.
- [11] Ueki A, Kisu I, Banno K, et al. Gynecological tumors in patients with Peutz-Jeghers syndrome (PJS)[J]. OJGen, 2011, 1(3): 65-69.
- [12] Young RH, Welch WR, Dickersin GR, et al. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix [J]. Cancer, 1982, 50(7): 1384-1402.
- [13] Connolly DC, Katabuchi H, Cliby WA, et al. Somatic mutations in the STK11/LKB1 gene are uncommon in rare gynecological tumor types associated with Peutz-Jegher's syndrome[J]. Am J Pathol, 2000, 156(1): 339-345.
- [14] Edwards DP, Khosravi K, Stafferton R, et al. Long-term results of polyp clearance by intraoperative enteroscopy in the Peutz-Jeghers syndrome [J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(1): 48-50.
- [15] Hinds R, Philp C, Hyer W, et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 39(2): 219-220.
- [16] Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, et al. Nonsurgical management of small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74 (2): 328-333.