

Gardner和Turcot综合征的临床特点93例

曹海龙, 王邦茂, 曹晓沧

■背景资料

家族性腺瘤性息肉病(FAP)是一种以消化系多发腺瘤性息肉为特征的常染色体显性遗传病, 是主要的遗传性大肠癌之一。目前认为Gardner综合征和Turcot综合征作为其临床亚型也归为FAP的范畴。

曹海龙, 王邦茂, 曹晓沧, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

作者贡献分布: 此课题由曹海龙与王邦茂设计; 研究过程由曹海龙、王邦茂及曹晓沧操作完成; 数据分析由曹海龙与曹晓沧完成; 本论文写作由曹海龙、王邦茂及曹晓沧完成。

通讯作者: 王邦茂, 教授, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. cao_hailong@163.com

电话: 022-60362608 传真: 022-27813550

收稿日期: 2010-10-12 修回日期: 2010-11-08

接受日期: 2010-11-17 在线出版日期: 2010-12-28

Clinical features of Gardner syndrome and Turcot syndrome in Chinese population: an analysis of 93 cases

Hai-Long Cao, Bang-Mao Wang, Xiao-Cang Cao

Hai-Long Cao, Bang-Mao Wang, Xiao-Cang Cao, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Professor Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. cao_hailong@163.com

Received: 2010-10-12 Revised: 2010-11-08

Accepted: 2010-11-17 Published online: 2010-12-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical characteristics of Gardner syndrome and Turcot syndrome, two variants of familial adenomatous polyposis, in Chinese population.

METHODS: The clinical data for Chinese patients with Gardner syndrome and Turcot syndrome were retrieved from Chinese Biomedical Database and PubMed (1983-2009) to conduct a meta-analysis.

RESULTS: A total of 37 sporadic cases of Gardner syndrome and 12 pedigrees containing 50 affected individuals were identified. In contrast, only six sporadic cases of Turcot syndrome were identified. Gardner syndrome often manifests itself as gastrointestinal polyposis combined with fibroma, osteoma and soft tissue neoplasm. Twenty-eight patients with Gardner syndrome had malignant polyps in the colon. Turcot syndrome often manifests itself as gastrointestinal polyposis and neoplasms of the central nervous

system. Five patients with Turcot syndrome had malignant polyps. Several cases of polyps in the stomach, duodenum and distal ileum were reported. However, an overall assessment of small intestinal lesions had not been performed. Some special clinical manifestations might be helpful for early diagnosis of the two diseases. Some patients had symptomatic response to comprehensive therapy.

CONCLUSION: Chinese patients with Gardner syndrome or Turcot syndrome have variable clinical manifestations, especially extraintestinal manifestations. Careful screening and case report standardization may promote a better understanding of the two rare disorders.

Key Words: Familial adenomatous polyposis; Gardner syndrome; Turcot syndrome

Cao HL, Wang BM, Cao XC. Clinical features of Gardner syndrome and Turcot syndrome in Chinese population: an analysis of 93 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(36): 3922-3925

摘要

目的: 分析中国人家族性腺瘤性息肉病亚型Gardner综合征和Turcot综合征的临床特点。

方法: 在CBM和PubMed中检索1983年-2009年中国人两类综合征的病例资料并进行回顾性分析。

结果: 发现Gardner综合征个案报道37例以及12个家系的患者50例。Turcot综合征报道6例, 未见家系报道。前者以结肠多发息肉合并纤维瘤、骨瘤和软组织肿瘤为主要表现, 28例息肉癌变; 后者主要表现为结肠多发息肉合并中枢神经系统肿瘤, 5例息肉癌变。少数报道胃、十二指肠和末端回肠息肉, 尚无对小肠病变的全面评价。一些特殊表现为疾病早期发现提供重要价值。综合防治可使部分患者得到改善。

结论: 中国人Gardner综合征和Turcot综合征的临床特点多种多样, 结肠外表现突出。详细进行筛查记录和规范化报道有助于对其深入认识。

■同行评议者

杨柏霖, 副主任医师, 南京中医药大学附属医院结直肠外科

关键词: 家族性腺瘤性息肉病; Gardner综合征; Turcot综合征

曹海龙, 王邦茂, 曹晓沧. Gardner和Turcot综合征的临床特点93例. 世界华人消化杂志 2010; 18(36): 3922-3925
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3922.asp>

0 引言

家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)是一种以消化道多发腺瘤性息肉为特征的常染色体显性遗传病, 约占大肠癌的1%, 是主要的遗传性大肠癌之一. 目前认为Gardner综合征和Turcot综合征作为其临床亚型也归为FAP的范畴^[1]. 由于这两种综合征症状多种多样, 癌变率高, 肠外表现较为常见, 甚至可为首发症状, 如认识不足常会延误诊治. 本研究汇总分析中国人Gardner综合征和Turcot综合征的各种临床表现, 旨在为临床医师更准确地诊治提供参考.

1 材料和方法

1.1 材料 检索1983-2009年中国生物医学文献光盘数据库(CBM)、维普医药信息资源系统(VMIS)和PubMed数据库(Medline), 并通过参考文献追溯检索相关资料. 检索主题为“家族性腺瘤性息肉病、FAP、Gardner综合征、Gardner's综合征、加德纳综合征、Gardner syndrome、Gardner's syndrome、Turcot综合征、Turcot's综合征、Crail's综合征、胶质瘤息肉病综合征、Turcot syndrome、Turcot's syndrome、China和Chinese”. 文献纳入及排除标准: 收集所有包含中国人Gardner综合征和Turcot综合征的个案和家系描述性流行病学资料的文献, 剔除同一单位和相同作者的重复文献.

1.2 方法 逐篇复习文献, 进行质量评估. 对所选用的文献中所有的一般人口学特征、临床、病理、内镜、诊断及治疗转归等有关变量特征的数据进行转换、摘录. 2个评论员独立提取资料, 如遇不一致, 通过讨论协商解决.

统计学处理 对每篇文章中涉及临床、病理及诊断等有关变量特征的描述性流行病学资料数据采用Excel统计软件进行分类汇总分析.

2 结果

2.1 一般资料 经检索收集符合纳入标准的文献, 排除重复、无详细病例描述、与本研究无关的文献, 全部查找到原文. Gardner综合征个案报道37例, 其中包括台湾报道1例^[2]. 37例患者中男23

例, 女14例, 年龄15-68(平均38.43)岁, 30岁以下占32.43%, 13例患者有确切的家族史. 文献共报道12个Gardner综合征家系, 合计50例患者, 先证者中男6例, 女6例, 年龄25-70(平均37.42)岁, 报道患者最多的家系为4代77人中13人患病^[3]. Turcot综合征合计报道6例, 未见家系报道, 其中男3例, 女3例, 年龄20-58(平均34.83)岁, 30岁以下占66.7%, 3例患者有确切的家族史.

2.2 临床表现 仔细阅读文献后收集包括家系报道的Gardner综合征总计87例, 主要临床表现包括: (1)排便性状和习惯改变: 87.36%(76/87)患者表现为排便性状和习惯改变, 表现为脓血便、黏液血便、慢性腹泻和排便困难等; (2)腹痛: 11.49%(10/87)患者表现为下腹部胀痛, 多合并腹泻和便血; (3)纤维瘤: 55.17%(48/87)患者出现腹壁、腹腔、肠系膜硬性纤维瘤, 24.14%(21/87)例患者可自行扪及腹部包块, 切除后极易复发. 若瘤体较大, 还可引起输尿管梗阻肾积水^[2]及肠梗阻^[4]等相应表现, 本组资料中还包括需要急诊手术解除梗阻的1例报道^[4]; (4)骨瘤: 39.08%(34/87)患者出现骨瘤, 多见于下颌骨和颅骨, 呈多发性; (5)其他软组织肿瘤: 37.93%(33/87)患者出现皮肤表皮囊肿、皮肤脂肪瘤、皮脂腺囊肿等软组织肿瘤, 多分布于面部、背部和四肢等. 以上软组织肿瘤的突然增大增多与结肠息肉癌变有密切关系^[5]; (6)牙齿异常: 11.49%(10/87)患者出现牙齿异常, 表现为阻生齿、隐藏齿、多生齿、缺齿和龋齿等; (7)特殊表现: 合并结肠外恶性肿瘤如甲状腺乳头状腺癌1例^[6]. 另外还有合并先天性视网膜色素上皮增生(congenital hypertrophy of the rectal pigment epithelium, CHRPE)、连续性肢端皮炎、外阴和子宫发育不全以及无精症的男性不育症各1例报道.

Turcot综合征的主要临床表现包括: (1)便血: 33.3%(2/6)以便血为首发症状行结肠镜检查后发现; (2)头痛: 50%(3/6)患者表现为反复发作性头痛, 伴呕吐, 肢体乏力, 甚至还可出现抽搐和神志模糊. 6例患者中脑部胶质细胞瘤5例, 第四脑室髓母细胞瘤1例; (3)特殊表现: 1例患者以进食后上腹不适, 隐痛、反酸及嗝气等上消化系症状前来就诊, 行胃镜检查发现合并胃黏膜下脂肪瘤和胃及十二指肠多发息肉^[7]; 1例患者皮肤发现Cafeauait斑^[8]; 1例患者合并甲状腺癌^[9].

2.3 内镜及病理学检查 Gardner综合征结肠镜下多表现为结直肠大小不等多发性息肉, 病理表

■创新盘点

本研究首次汇总分析了中国人Gardner综合征和Turcot综合征的各种临床表现, 旨在为临床医师更准确地诊治提供参考.

■同行评价

本研究设计科学, 结果客观、可信, 对指导临床医师对相关疾病的诊断与治疗提供了有价值的信息。

现为腺瘤或绒毛状-管状腺瘤。28例合并息肉癌变, 平均41.49岁。9例报道合并胃十二指肠息肉, 1例提示末端回肠多发息肉。Turcot综合征结肠镜下多表现为全结肠散在分布大小不等、有蒂或无蒂约百余枚息肉, 病理示管状腺瘤, 与Gardner综合征均符合FAP结肠镜下特征, 另有2例报道合并胃十二指肠息肉。5例Turcot综合征合并息肉癌变, 平均36.6岁。仅1例表现与遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)类似^[10], 该例与HNPCC不同之处在于合并中枢神经系统肿瘤, 且与结肠腺瘤组织学类型一致。然而文献尚无经小肠镜或胶囊镜检查对两类综合征小肠病变的全面描述。

2.4 治疗及预后 有治疗和预后记录的Gardner综合征43例, 均行全结肠切除术或次全切除术。12例因结肠手术后衰竭1年内死亡, 其中10例术前经内镜病理证实已发生息肉癌变。腹壁或腹腔侵袭性纤维瘤切除术后纤维瘤极易复发, 8例合并纤维瘤的患者行手术切除, 7例复发, 仅1例患者服用舒林酸和三苯氧胺, 随访4年肿瘤未复发^[11]。Turcot综合征治疗和预后报道4例, 行全结肠切除术或次全切除术, 脑部肿瘤采用手术辅以放疗。3例因脑胶质细胞瘤复发而死亡, 另2例24岁女性患者先后行第四脑室髓母细胞瘤手术辅以放疗、双侧甲状腺全切术及全结肠切除术, 结肠手术后随访2年仍健在^[9]。

3 讨论

Gardner综合征和Turcot综合征均为常染色体显性遗传病, 目前认为两者均是FAP的亚型而非另外不同疾病, 其发病与结肠腺瘤样息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因突变有关。APC基因编码的氨基酸序列属Wnt信号传递途径, APC基因突变后使得 β -连环蛋白(catenin)不能被有效降解, 胞质内大量非磷酸化的 β -catenin蓄积, 进入细胞核导致调控下游基因的异常表达。新近理论还认为纤毛功能失调可能是Gardner综合征肠外表现潜在的病理机制^[12]。约2/3 Turcot综合征患者由APC基因突变引起, 另外1/3则与HNPCC突变基因相同, 即由错配修复基因突变所致, 包括hMSH2、hPMS1和hPMS2等, 错配修复缺陷所致的微卫星DNA不稳定性还可对APC基因突变产生影响。

中国人Gardner综合征和Turcot综合征病例发病年龄、性别比例与国外报道相仿。患者肠道症状多表现为排便性状和习惯改变如脓血

便、黏液血便和排便困难等。有时伴随腹痛, 可能与肠管痉挛、蠕动亢进和肠道不全梗阻有关。少数病例报道提示合并胃十二指肠息肉和末端回肠息肉, 因此有必要运用小肠镜和胶囊镜对其小肠病变的情况进行评价。结肠多发腺瘤合并有骨瘤和软组织肿瘤为典型的Gardner三联征^[3,4], Turcot综合征则为同时患有结直肠多发性腺瘤和中枢神经系统肿瘤, 后者除外脑膜瘤、恶性淋巴瘤和转移性脑肿瘤^[7-10], 中国人病例与国外文献报道病例的临床特点基本相近。肠外表现可发生在结肠息肉之前、之后或者伴随发生, 在发病后10-15年腺瘤息肉可发生多中心癌变。因此当发现这些典型病变时应想到系FAP肠外表现的可能性。相反, 肠道息肉病患者也应注意有无其他部位的肿瘤。确诊后应对患者的全部家庭成员作进行检查。有研究报道一些特殊表现如CHRPE、连续性肢端皮炎及Cafeau lait斑等表现对诊断也具有重要提示价值^[13,14]。

Gardner综合征和Turcot综合征治疗原则与FAP基本相同, 预后不良。一旦确诊后, 应以手术治疗为宜。全结肠切除术是防治结肠息肉癌变的重要方法, 应在结肠息肉发生癌变前进行预防性切除, 阻断其癌变过程, 以提高生存率^[15]。纤维瘤^[16]和中枢神经系统肿瘤仍以手术为主, 但均较容易复发, 成为导致患者死亡的重要原因。参考非甾体抗炎药COX-2抑制剂抑制FAP息肉生长的经验^[17-19], 少数患者使用非甾体抗炎药舒林酸防止腺瘤复发^[11], 具有一定前景, 仍需要大样本的临床试验进行疗效观察。

因此, 中国人FAP亚型Gardner综合征和Turcot综合征的临床特点多种多样, 结肠外表现突出, 然而由于相对少见的病例、临床资料不全、未做基因突变检查、家族成员过少、部分患者早期死亡以及隐匿发病等因素影响了对疾病的全面认识。有必要对每个病例仔细观察和认真随访、规范报告以及运用新的诊疗技术从而更加准确合理地进行临床诊治^[20]。

4 参考文献

- 1 Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 385-398
- 2 Ng TY, Yang MD, Chen YF, Chang CH. Resolution of hydronephrosis due to massive mesenteric fibromatosis using cyclo-oxygenase 2 inhibitors. *Urology* 2007; 70: 591.e3-591.e4
- 3 耿建芳, 肖月升, 樊瑞芬, 曹明耀, 刘延菊. Gardner综合征三个家系. *中华医学遗传学杂志* 2006; 23: 484-486
- 4 鲁嘉越, 王坚. Gardner综合征一例报告. *中国现代普通外科进展* 2008; 11: 453-454
- 5 冉隆武. Gardner综合征之软组织肿瘤的追踪观察与

- 研究. 中国肿瘤临床 2003; 30: 190-193
- 6 王卫东, 陈正堂, 王志新. Gardner's综合征伴甲状腺癌1例. 中国肿瘤临床 2000; 27: 40
 - 7 李宏伟, 鲁英姬, 矫铁文, 李辉. Turcot综合征伴胃脂肪瘤一例报告. 中华消化内镜杂志 1999; 16: 123
 - 8 曲牟文, 李国栋, 李华山, 寇玉明, 景建中, 杨景国. Turcot综合征一例报告. 中华肿瘤防治杂志 2009; 16: 1619-1620
 - 9 刘永军, 赵振刚, 孙爱武, 张奕荫, 俞江平, 陶亚莉, 阮荣蔚. Turcot综合征伴甲状腺癌一例. 中华消化内镜杂志 2008; 25: 43
 - 10 岑戎, 姚健凤, 徐富星, 项平, 于晓峰. Turcot综合征的内镜特点. 中国内镜杂志 2006; 12: 764-767
 - 11 王革非, 任建安, 黎介寿. Gardner综合征. 中华消化外科杂志 2007; 6: 351-355
 - 12 Gómez García EB, Knoers NV. Gardner's syndrome (familial adenomatous polyposis): a cilia-related disorder. *Lancet Oncol* 2009; 10: 727-735
 - 13 Juhn E, Khachemoune A. Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 117-122
 - 14 Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 22
 - 15 顾国利, 王石林, 周晓武. Gardner综合征诊治1例. 世界华人消化杂志 2006; 14: 734-735
 - 16 Mátrai Z, Papp J, Polgár C, Hitre E, Köves I, Oláh E, Andi J, Kiss A, Vámosi Nagy I, Tóth L, Orosz Z. [Long-term experience with therapy of a female patient with Gardner's syndrome, first presenting with extra-abdominal desmoid tumor, and review of the literature] *Magy Seb* 2009; 62: 75-82
 - 17 Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, Wakabayashi N, Saunders B, Shen Y, Fujimura T, Su LK, Levin B. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-1952
 - 18 Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, Wakabayashi N, Shen Y, Zimmerman S, Godio L, Rodrigues-Bigas M, Su LK, Sherman J, Kelloff G, Levin B, Steinbach G. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50: 857-860
 - 19 Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, Toyooka M, Taketo MM, Sugihara K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4756-4760
 - 20 Fotiadis C, Tsekouras DK, Antonakis P, Sfiniadakis J, Genetzakis M, Zografos GC. Gardner's syndrome: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5408-5411

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

汤姆森-路透公布 2009 年 WJG 影响因子 2.092

本刊讯 根据2010-06-18汤姆森-路透发布的2009年度期刊引证报告, *World Journal of Gastroenterology* (WJG)(中文刊名《世界胃肠病学杂志》)影响因子为2.092, 论文总被引次数12 740次, 特征因子0.05832, 分别位于65种国际胃肠肝病学期刊的第33位, 8位和5位。

与2008年的影响因子(2.081), 总被引次数(10 822次), 特征因子(0.05006)相比, WJG在2009年国际胃肠肝病学期刊中的排名分别增加了7个百分点, 4个百分点和3个百分点。(WJG编辑部主任: 程剑侠 2010-06-18)