

胃肠道息肉-皮肤色素沉着-指(趾)甲萎缩综合征1例

张萍, 张东, 李贻奎

张萍, 北京中医药大学 北京市 100029
张东, 中国中医科学院西苑医院心内科 北京市 100091
李贻奎, 中国中医科学院西苑医院实验研究中心 北京市 100091
作者贡献分布: 张萍、张东对此文贡献均等; 此课题由张萍设计; 病例收集由张萍完成; 本论文写作由张萍、张东和李贻奎共同完成, 其中张东主要负责文章的结构、病理部分; 李贻奎主要负责诊断部分。
通讯作者: 张萍, 100029, 北京市, 北京中医药大学。
pingping09291103@126.com
收稿日期: 2010-09-25 修回日期: 2010-12-08
接受日期: 2010-12-25 在线出版日期: 2011-02-08

Cronkhite-Canada syndrome: a report of one case

Ping Zhang, Dong Zhang, Yi-Kui Li

Ping Zhang, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Dong Zhang, Department of Cardiology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China
Yi-Kui Li, Research Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China
Correspondence to: Ping Zhang, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China. pingping09291103@126.com
Received: 2010-09-25 Revised: 2010-12-08
Accepted: 2010-12-25 Published online: 2011-02-08

Abstract

Cronkhite-Canada syndrome (CCS) is a rare clinical entity of unknown etiology and has poor prognosis, characterized by gastrointestinal polyposis with ectodermal changes. Main clinical manifestations include chronic diarrhea, abdominal pain, alopecia, skin pigmentation, and nail changes. Here, we report a case of CCS in a 50-year-old male and review the relevant literature.

Key Words: Cronkhite-Canada syndrome; Gastrointestinal polyposis; Ectodermal changes; Skin pigmentation

Zhang P, Zhang D, Li YK. Cronkhite-Canada syndrome: a report of one case. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(4): 429-433

摘要

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada

syndrome, CCS)是以胃肠道多发息肉和外胚层三联征两大症候群为主, 临床表现为慢性腹泻、腹痛、脱发、皮肤色素沉着、指(趾)甲萎缩脱落等。发病罕见, 病因不明, 预后较差。本文报道CCS 1例, 通过病史及内镜检查并结合文献进行分析讨论, 提高对CCS的认识。

关键词: 胃肠道息肉-皮肤色素沉着-指(趾)甲萎缩综合征; 胃肠道息肉; 外胚层改变; 色素沉着

张萍, 张东, 李贻奎. 胃肠道息肉-皮肤色素沉着-指(趾)甲萎缩综合征1例. 世界华人消化杂志 2011; 19(4): 429-433
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/429.asp>

0 引言

Cronkhite-Canada综合征(Cronkhite-Canada syndrome, CCS)又称为胃肠道息肉-皮肤色素沉着-指(趾)甲萎缩综合征, 该病的病因和发病机制尚不清楚, 发病罕见。2008年于北京中医药大学国医堂门诊部接诊1例。

1 病例报告

男, 50岁, 主因食欲不振、面部及手掌皮肤色素沉着8 mo于2008-03就诊于北医三院。患者从2007-07开始出现面部及手掌发黑, 食欲不振, 食之无味, 间断出现腹泻, 稀便, 无黏液及脓血, 脱发。于2007-09-18就诊于黑龙江中医药大学附属医院查: 血常规、尿常规、肾功能、血脂、血糖、白蛋白、超敏C反应蛋白、感染病筛查均正常, 肝功能ALT: 41 U/L, AST: 48 U/L稍增高, 腹部B超: 肝胆胰脾肾未见异常。给予中药治疗。患者于2007-09-24至哈尔滨医科大学附属医院行肠镜检查示: 结肠多发息肉。病理: 升结肠: 黏膜慢性炎, 息肉样增生。因息肉多、小, 未予特殊处理, 继续观察。间断服用中药治疗, 具体不详。2008年初患者发现眉毛、腋毛及全身汗毛开始脱落, 指甲、趾甲变粗糙, 凹凸不平, 全身皮肤发黑色素沉着, 胸腹部及四肢严重, 背部较轻, 食欲差, 且舌头发麻, 味觉稍减退, 时有腹泻, 体质量无明显减轻。于2008-02-16就诊于郑

■背景资料

胃肠道息肉-皮肤色素沉着-指(趾)甲萎缩综合征(CCS)是一种以胃肠道息肉、色素沉着与外胚层病变为主要特征, 发病率极低, 是非家族性的综合征。

■同行评议者

何松, 教授, 重庆医科大学附属第二医院消化内科; 万军, 主任医师, 中国人民解放军总医院南楼老年消化科

■相关报道

曹晓沧等分析了35例中国人CCS临床特点,发现患者以胃肠道多发息肉伴外胚层三联征为主要表现,慢性腹泻、腹痛、体质量下降、贫血、水肿等症状最为常见,2例患者合并癌变。

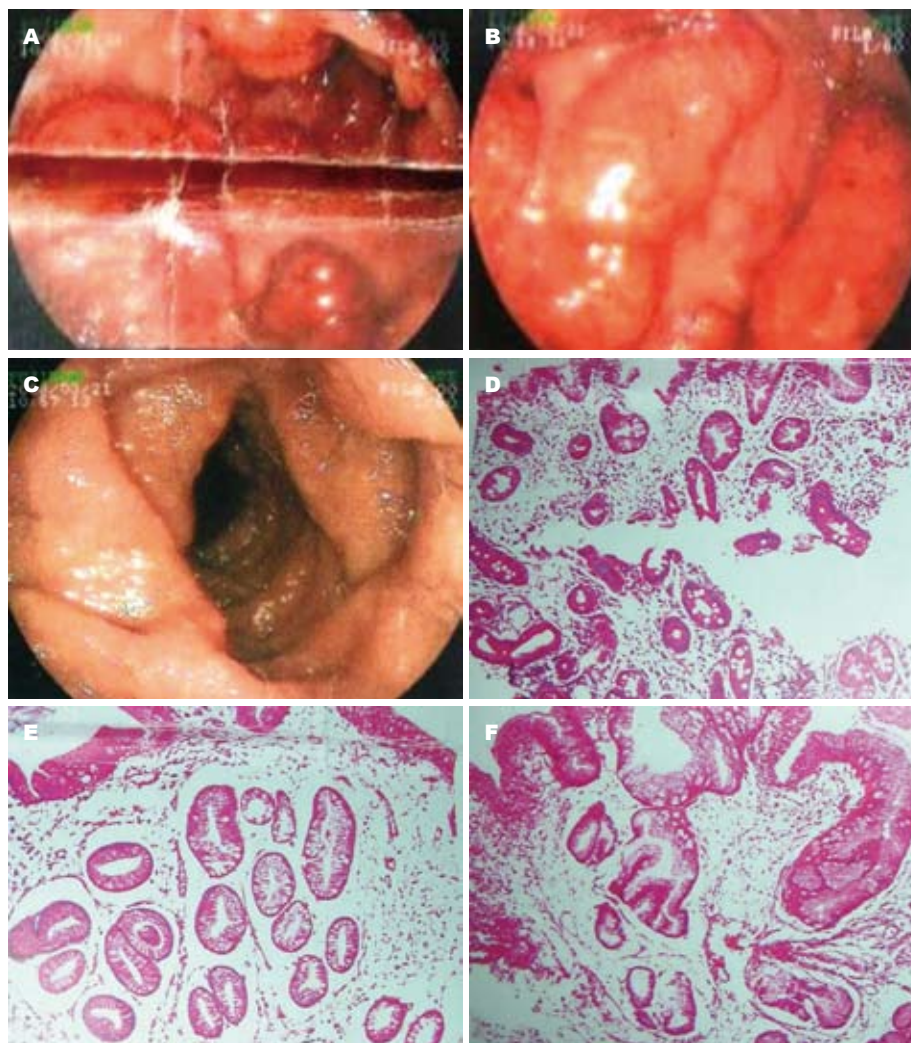


图1 2008-03-21胃镜及病理检查结果。A: 胃体部: 多发息肉样改变, 呈圆形、条状, 呈山田II-III型息肉充血; B: 胃窦部; C: 十二指肠降部: 黏膜变薄, 呈结节不平, 部分充血, 绒毛扁平; D: 十二指肠球降交界病理: 浅层黏膜水肿, 局部有淋巴细胞浸润; E: 窦大弯息肉病理; F: 窦小弯息肉病理。

州大学第一附属医院, 查24 h尿游离皮质醇、促肾上腺皮质激素、去氢皮质酮、微量元素、肝肾功、血脂、血糖等均正常。未予治疗。患者2008-03-10至哈尔滨医科大学附属第一医院做胃镜示: 胃内多发息肉。未予治疗。患者于2008-03-18就诊于北京大学第三附属医院消化科, 患者食欲不振, 纳差, 食后腹胀, 无明显腹痛, 大便稀, 每日3-4次, 偶有黏液, 无便血, 乏力, 舌麻, 味觉稍减退, 口干渴, 睡眠稍差。既往体健。家族中无类似疾病史。

查体: 全身皮肤发黑, 面部及手掌色素沉着明显, 趾甲、指甲变厚粗糙, 部分脱落, 头发稀疏, 眉毛、腋毛及全身汗毛细软、稀疏, 浅表淋巴结不大, 心肺正常, 腹软, 无压痛, 肝脾未触及, 双下肢不肿, 神经系统未见异常。

结合症状及体征, 怀疑CCS。为明确诊断, 于2008-03-21行胃镜检查示: 食管S-CJ 40 cm, 黏膜光滑, 血管网清晰, 齿状线不规整, 贲门口松弛。胃底正常, 黏液池清, 胃体花斑, 角切迹花斑稍不平, 胃窦花斑并多发息肉样病变, 呈圆形, 条

状, 大小不一, 0.6-3.0 cm, 呈山田II-III型息肉充血, 表面小区扩大, 活检软。幽门正常。十二指肠球黏膜变薄, 降部黏膜结节不平, 部分充血, 绒毛变平。结合患者指甲改变以及脱发考虑CCS。诊断: CCS。病理结果: (1)十二指肠降部及球降交界: 中度慢性炎症。WS-; (2)“窦大弯息肉”浅层黏膜轻度慢性炎伴小凹略弯曲变长; WS-; (3)“窦小弯息肉”轻度慢性炎伴轻度充血、水肿, 小凹上皮增生, 小凹弯曲变长; WS-; (4)角切迹: 浅层黏膜未见明显异常。WS-; (5)“窦大弯”体黏膜轻度慢性炎伴灶性淋巴细胞浸润。WS-。具体见图1所示。结合临床, 病变符合CCS的息肉改变。

最终确诊为CCS。患者拒绝激素等西医疗, 后至北京中医药大学孔光一教授处进行中医治疗。中医辨证为脾胃不足、瘀血阻络, 治法: 活血化瘀、和络调中。方用丹参30 g、赤芍15 g、当归6 g、郁金10 g、半夏10 g、黄芩10 g、麦冬20 g、桂枝6 g、甘草5 g、砂仁^{后下}6 g、白术10 g、炒山栀10 g、槐米10 g、螭虫^打10 g、

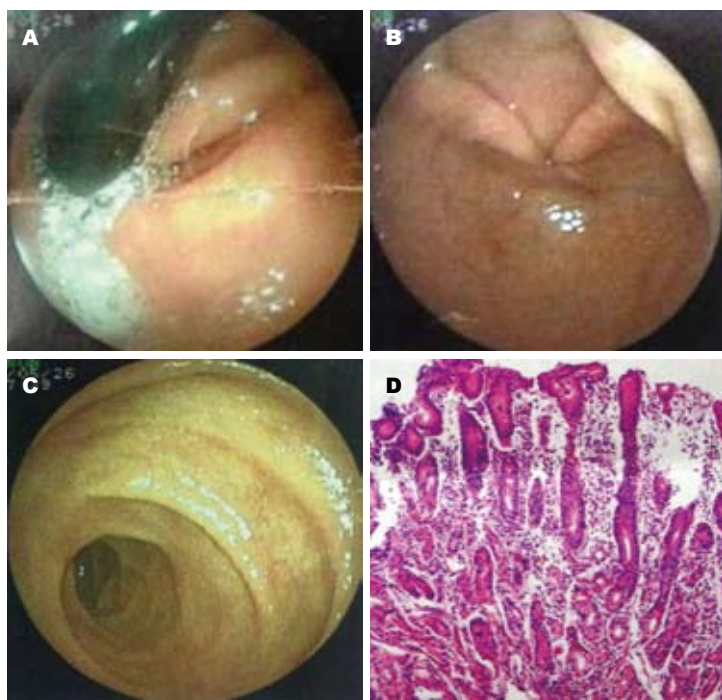


图 2 2010-05-26胃镜及病理结果. A: 贲门部: 黏膜光滑, 血管透见; B: 胃窦部: 黏膜花斑, 血管透见; C: 十二指肠降部: 未见异常; D: 体小弯病理: 黏膜水肿, 淋巴细胞浸润.

■创新盘点

激素治疗本病的有效性虽未被大规模循证医学证实, 但已成为首选的经验用药. 而该例患者未曾用过激素等西医方法治疗, 完全经中医治疗, 随访2年半, 患者目前患者症状和胃镜检查均明显好转, 该病例仍在随访中.

红花6 g、太子参10 g、生苡仁20 g、柴胡10 g、青陈皮各6 g. 应用此法加减变化调整半年余. 以后根据病情变化以补气养血, 养阴清热, 平调阴阳为法, 方用生黄芪15 g、当归10 g、赤芍[Ⓢ]10 g、怀牛膝10 g、蛇舌草15 g、杜仲10 g、麦冬30 g、石斛10 g、黄芩10 g、柴胡10 g、半夏10 g、枸杞10 g、丹参40 g、砂仁^{后下}8 g、甘草5 g、白术15 g、青陈皮[Ⓢ]6 g、太子参15 g、枳壳10 g、生苡仁30 g、桂枝8 g、制首乌15 g、干姜3 g、菊花10 g. 此后以此方为主, 并根据病情调整方药.

患者坚持中医治疗2年, 患者于2010-05-26在北医三院复查胃镜: 食管S-CJ 40 cm, 黏膜光滑, 血管网清晰, 齿状线不规整, 贲门口不松弛. 胃底花斑, 黏液池清, 胃体花斑, 血管透见, 角切迹光整、花斑, 胃窦花斑, 血管透见, 可见陈旧出血点. 幽门正常. 十二指肠球及降部未见异常. 诊断: 慢性萎缩性胃炎. 病理结果: (1) 窦小弯: 浅层黏膜轻度慢性炎(轻度活动). WS-; (2) 体小弯: (挤压)轻度慢浅炎(活动性). WS-(图2).

目前患者无明显不适症状, 四肢躯干部色素沉着消失, 仅面部及手掌部少许色素沉着, 指(趾)甲已经脱落长出完整正常新甲, 毛发亦重新长出. 目前该病例仍在随访中.

2 讨论

CCS由美国两位医师Leonard Wolsey Cronkhite Jr和Wilma Jeanne Canada于1955年首先报告^[1]. 1966

年Jarnum和Jensen将本征命名为Cronkhite-Canada综合征. 本病罕见, 目前国外文献报道超过400多例, 胃肠道息肉恶变发生率在10%左右^[2]. 小儿很少报道, 有75%为日裔人种^[3]. 国内至2010-03共报道44例. 病因迄今未明. 多数研究认为是一种获得性、非遗传性疾病, 可能与感染、缺乏生长因子、砷中毒、免疫紊乱有关^[4,5]. 大部分患者发病有诱因, 如精神刺激、过度劳累、长期服药或手术等. Senesse报道砷中毒可致外胚层与黏膜损害, 并从血、指甲中测得砷的存在. 提示砷中毒可能是其诱因. 亦有研究表明CCS患者存在高滴度抗核抗体和IgG4水平升高, 并同甲状腺机能减退和自身免疫性疾病相关^[6,7], 因此CCS病因可能与自身免疫异常有关. 本病例患者无砷中毒病史, 既往体健, 无长期服药病史及手术史, 辅助检查排除感染因素, 患者自诉长期在外奔波劳累, 精神压力较大, 情绪不稳定, 精神紧张, 故考虑患者的病因可能跟劳累和情绪精神等有关.

CCS以胃肠道多发息肉伴外胚层变化如脱发、指(趾)甲萎缩脱落、皮肤色素沉着等为特征. 偶有伴发味觉减退、周围神经病变、白内障、舌乳头萎缩、脑萎缩、多发性骨髓瘤等疾病^[8,9], 但Goto^[10]发现在日本大约41%的患者以味觉减退, 为首表现, CCS胃肠道息肉分布可遍及整个消化道, 以胃、结肠最常见, 其次是直肠、小肠, 尚无发生于食管的报道. 息肉呈弥漫分布, 大小不等, 多为无蒂或广基息肉, 常数十

■同行评价

本文科学性和新颖性较好, 有较好的临床意义。

或为数以百计, 呈结节状或不规则状, 息肉黏膜充血水肿明显, 黏膜皱襞增厚, 巨大的黏膜皱襞在胃大弯最显著。组织病理学上多表现为胃、肠慢性炎性改变, 腺体减少, 腺腔囊状扩张, 囊内大量黏液, 间质明显水肿, 伴炎性细胞浸润; 也可为炎性增生性、腺瘤性或幼年性息肉(错构瘤)。

临床上消化道症状表现为慢性腹泻、腹痛、便血等。其中腹泻是最突出的临床表现, 多为水样便、糊状便, 极少出现便血或脓血便。曹晓沧等^[12]分析了35例中国人CCS临床特点, 发现患者以胃肠道多发息肉伴外胚层三联征为主要表现, 慢性腹泻、腹痛、体质量下降、贫血、水肿等症状最为常见, 2例患者合并癌变。慢性腹泻多数学者认为腹泻可能与胃肠道息肉过度分泌、脂肪和碳水化合物吸收不良、肠道中获得性双糖酶缺乏、免疫力低下及肠道菌群失调有关。

CCS皮肤表现为弥漫性色素沉着, 好发于面部和手掌、足跖、手背、足背等处; 也可表现为斑点状, 多见于口唇及其周围、口腔黏膜、会阴等处。90%患者有毛发脱落, 常为泛发性, 如头发、眉毛、胡须、腋毛、阴毛、四肢毛发等皆可脱落。常并发明显的甲改变, 表现为甲营养不良、甲分离、甲脱落等。以前认为CCS外胚层的变化是继发于胃肠道吸收不良, 但后来发现很多患者外胚层改变要早于胃肠道症状数周甚至数月, 二者的关系目前尚不清楚。

消化内镜是诊断本病最为直观的检查方法, 其中胃镜和结肠镜是确诊CCS的主要手段, 胶囊内镜和双气囊电子小肠镜正逐步开展。

CCS诊断主要依据如下: (1)成年发病, 男性多见; (2)无家族史; (3)全胃肠道多发息肉, 表现为腹泻、腹痛伴食欲不振、纳差、体质量下降等症状; (4)有外胚层病变如皮肤色素沉着、脱发、指(趾)甲萎缩等; (5)病理活检示息肉有上皮细胞覆盖, 腺体增生呈囊性扩张, 细胞间质水肿并可见炎性细胞浸润^[13,14]。

本例患者发病及临床表现较为典型, 男性, 成年发病, 无家族病史, 症状先出现手掌部、面部色素沉着, 后出现食欲不振, 腹泻, 稀便, 脱发, 再后来出现眉毛、腋毛及全身汗毛开始脱落, 指甲、趾甲变粗糙, 凹凸不平, 部分脱落, 同时出现味觉减退。行胃肠镜见多发息肉, 结节状或不规则状, 呈山田Ⅱ-Ⅲ型息肉充血表现。病理见: 胃肠道慢性炎症改变, 间质水肿, 伴有淋巴细胞浸润。符合CCS诊断的5条, 故可以明确诊断。

CCS的治疗方法包括内科保守治疗和外科手术。内科保守治疗包括营养支持治疗、糖皮质激素、抗生素、抗凝剂、组胺受体拮抗剂等药物治疗及内镜下息肉摘除。少数患者仅接受营养支持治疗可获部分缓解^[15]。内镜下息肉摘除适用于局限、单发息肉, 可改善症状, 但术后有复发报道。目前激素治疗本病的有效性虽未被大规模循证医学证实, 但已成为首选的经验用药, 小剂量激素治疗患者可长期缓解, 同时胃肠切除术后及内镜下息肉摘除复发者应用激素治疗仍可获得满意疗效^[16,17], 激素治疗的机制可能与减轻胃肠道炎症及抑制自身免疫反应等有关。

外科手术治疗适用于息肉癌变、消化道梗阻及蛋白丢失性肠病者, 且激素治疗效果不理想或禁忌时也可手术治疗^[18-21]。

CCS病情常进行性发展, 预后较差。若有足够的支持治疗可有效改善患者的生活质量, 降低病死率, 40%-50%的患者长期存活, 而50%-60%的患者无论采取何种治疗方法在确诊后2年内死亡, 女性的预后似乎更差^[12]。患者常死于CCS的并发症, 如胃肠道出血、继发感染、全身衰竭、恶病质、充血性心力衰竭等。

本病例未采用激素、手术等内外科治疗, 应用中医中药治疗, 目前患者无明显不适症状, 四肢躯干部色素沉着消失, 仅面部及手掌部少许色素沉着, 指(趾)甲已经脱落长出完整正常新甲, 毛发亦重新长出。2010-05胃镜检查与2008-03比较: 息肉基本消失, 呈现慢性胃炎表现。至今随访3年, 患者目前生活、精神状态良好。该病例仍在随访中。

3 参考文献

- 1 Cronkhite LW Jr, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophy. *N Engl J Med* 1955; 252: 1011-1015
- 2 Yashiro M, Kobayashi H, Kubo N, Nishiguchi Y, Wakasa K, Hirakawa K. Cronkhite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesions. *Digestion* 2004; 69: 57-62
- 3 Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion* 2007; 75: 96-97
- 4 Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N, Shiroy A, Hoshida Y, Enomoto Y, Kimura T, Yamamoto K, Shiiki H, Kikuchi E, Fukui H. Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 791-795

- 5 钱可大. Cronkhite-Canada综合征. 中国实用内科杂志 2000; 20: 80-81
- 6 Qiao M, Lei Z, Nai-Zhong H, Jian-Ming X. Cronkhite-Canada syndrome with hypothyroidism. *South Med J* 2005; 98: 575-576
- 7 Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ, Ruprecht RM, Rajacich GM, Schwabe AD. The Cronkhite-Canada Syndrome. An analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 293-309
- 8 Naoshima-Ishibashi Y, Murofushi T. A case of Cronkhite-Canada syndrome with vestibular disturbances. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 558-559
- 9 Blonski WC, Furth EE, Kinosian BP, Compner C, Metz DC. A case of Cronkhite-Canada syndrome with taste disturbance as a leading complaint. *Digestion* 2005; 71: 201-205
- 10 Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. *Nippon Geka Hokan* 1995; 64: 3-14
- 11 Gomes da Cruz GM. Generalized gastrointestinal polyposis. An unusual syndrome of adenomatous polyposis, alopecia, onychorotrophia. *Am J Gastroenterol* 1967; 47: 504-510
- 12 曹晓沧, 周斌, 丁娟娟, 连佳, 陆宁, 王邦茂. 35例中国人Cronkhite-Canada综合征临床分析. 中华医学杂志 2007; 87: 3130-3132
- 13 武希润, 王玲, 王琦. Cronkhite-Canada综合征-附1例报告并国内文献复习. 罕少疾病杂志 2005; 12: 35-37
- 14 田字彬, 孔心涓, 薛会光, 厉海妮, 魏良洲, 张鹏, 赵清喜. 食欲不振、脱发、指趾甲萎缩、皮肤色素沉着、腹泻. 中国实用内科杂志 2009; 29: 1069-1071
- 15 Nakayama M, Muta H, Somada S, Maeda T, Mutoh T, Shimizu K, Suehiro Y, Hisano T, Kurita R, Shirai-shi T, Mori M, Yoshikawa Y, Tsunetomi N, Uchida A, Tani K. Cronkhite-Canada syndrome associated with schizophrenia. *Intern Med* 2007; 46: 175-180
- 16 Murata I, Yoshikawa I, Endo M, Tai M, Toyoda C, Abe S, Hirano Y, Otsuki M. Cronkhite-Canada syndrome: report of two cases. *J Gastroenterol* 2000; 35: 706-711
- 17 方卫纲, 杨爱明, 方秀才. Cronkhite-Canada综合征的诊治探讨. 中华消化内镜杂志 1999; 16: 181-182
- 18 Yamaguchi K, Ogata Y, Akagi Y, Sasatomi T, Ozaki K, Ohkita A, Ikeda H, Shirouzu K. Cronkhite-Canada syndrome associated with advanced rectal cancer treated by a subtotal colectomy: report of a case. *Surg Today* 2001; 31: 521-526
- 19 Hanzawa M, Yoshikawa N, Tezuka T, Konishi K, Kaneko K, Akita Y, Mitamura K, Tsunoda A, Takeda M, Kusano M. Surgical treatment of Cronkhite-Canada syndrome associated with protein-losing enteropathy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 932-934
- 20 Tseng KC, Sheu BS, Lee JC, Tsai HM, Chiu NT, Dai YC. Application of technetium-99m-labeled human serum albumin scan to assist surgical treatment of protein-losing enteropathy in Cronkhite-Canada syndrome: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 870-873
- 21 Egawa T, Kubota T, Otani Y, Kurihara N, Abe S, Kimata M, Tokuyama J, Wada N, Suganuma K, Kuwano Y, Kumai K, Sugino Y, Mukai M, Kitajima M. Surgically treated Cronkhite-Canada syndrome associated with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000; 3: 156-160

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.625

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果11月26日由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2009年《世界华人消化杂志》总被引频次3 009次, 影响因子0.625, 综合评价总分49.4分, 分别位居内科学类48种期刊的第6位、第9位、第6位, 分别位居1 946种中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)的第87位、第378位、第351位; 其他指标: 即年指标0.112, 他引率0.79, 引用刊数473种, 扩散因子15.72, 权威因子1 170.03, 被引半衰期4.0, 来源文献量752, 文献选出率0.93, 地区分布数30, 机构分布数30, 基金论文比0.39, 海外论文比0.01。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐, 《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。(编辑部主任: 李军亮 2010-11-28)