

个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002402

Gardner 综合征 1 例报道

刘鑫磊, 吕修和, 马一茜, 王一平, 杨锦林

(四川大学华西医院消化内科, 成都 610041)

Gardner syndrome: a case report

Liu Xinlei, Lü Xiuhe, Ma Yihan, Wang Yiping, Yang Jinlin

(Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University)

【中图分类号】R596.1

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-09-20

Gardner 综合征(Gardner syndrome, GS)是一种罕见的常染色体显性遗传病,由腺瘤性结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因突变引起,以肠道息肉、骨瘤、软组织肿瘤为特征性表现。现报道 1 例 GS 合并腹壁纤维瘤及甲状腺癌患者的临床资料。

1 临床资料

患者女性,32 岁,因“大便性状改变伴便血 4 年余”入院。患者于 2014 年 12 月开始无明显诱因出现大便次数增多,每日 2~3 次,为不成形软便,便中带鲜血,每次鲜血量 2~3 mL,无腹胀、腹痛、里急后重等不适。2015 年 7 月至四川大学华西医院行胃镜检查示:全胃及十二指肠密布大小 0.2~1.0 cm 广基息肉,较小者表面光滑,最大息肉表面呈分叶状(图 1A)。行内镜下部分胃息肉电切术,术后病理示胃上皮腺瘤样增生。行结肠镜检查示:全结肠散在大小 0.2~5.0 cm 广基息肉,较小者表面光滑,较大者表面分叶,距肛 20 cm 见大小约 2.0 cm 长蒂息肉,表面桑葚样改变,距肛 40 cm 见大小约 5.0 cm 广基息肉,表面充血及桑葚样改变(图 1B)。全腹部增强 CT 示:降结肠内见多个结节状软组织密度影向腔内隆突,增强后结节强化,大小 0.3~0.9 cm(图 2A)。行内镜下部分肠息肉电切术,术后病理示:(距肛门 20 cm)管状绒毛状腺瘤伴腺上皮重度异型增生、癌变,黏膜内腺癌形成;(距肛 40 cm)管状绒毛状腺瘤,部分腺上皮重度异型增生伴可疑癌变。2015 年 8 月于外院行四川大学华西医院病理标本免疫组化检测示:(距肛 20 cm)腺上皮增生性病变,免疫组化:MLH1(+),MSH2(+),MSH6(+),PMS2(弱+)。外周血 APC 基

作者介绍:刘鑫磊,Email:lxling94@163.com,

研究方向:胃肠道早癌与内镜。

通信作者:杨锦林,Email:mouse-577@163.com。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1446.036.html

(2020-03-26)

因全外显子 Sanger 测序示:发现第 15 外显子 c.3312-3313insA 可导致框移移码,其后 14 密码子形成终止密码子 p.1104fsX14,可导致 APC 截短蛋白,为病理性突变。2015 年 8 月至本院胃肠外科行“左半结肠切除术”,术后病理示结肠多发管状绒毛状腺瘤/管状腺瘤,灶区腺上皮高级别上皮内瘤变,两断端均未见肿瘤(图 3)。于 2015 年 12 月始每半年至本院住院,均行内镜下部分胃、结肠息肉电切术。患者否认相关家族遗传病史,其父母因无消化道症状拒绝行胃肠镜检查。

患者 2015 年 6 月于本院体检行甲状腺彩超示:甲状腺双侧叶多发结节(右侧叶上下径约 45 mm,左右径约 14 mm,前后径约 14 mm;左侧叶上下径约 45 mm,左右径约 14 mm,前后径约 15 mm;峡部厚约 1.6 mm),并行“甲状腺全切术+双侧中央区淋巴结清扫”,术后病理示甲状腺多灶性乳头状癌,未见淋巴结转移。同期发现腹壁包块,于本院行腹壁彩超示:双侧腹壁肌层内查见数个弱回声团块(较大,约 44 mm × 20 mm × 15 mm,边界欠清晰,形态欠规则,内可见点线状血流信号),后于 2015 年 12 月行“腹壁包块切除术”,术后病理示侵袭性/韧带样型纤维瘤病(WHO 分类:中间型)。2016 年 6 月腹壁包块复发,再次行“腹壁包块切除术”,术后病理:梭形细胞瘤,符合韧带样型纤维瘤病复发。术后每 6 个月监测腹壁彩超、甲状腺彩超及颈胸腹 CT,未发现甲状腺癌及腹壁纤维瘤复发。

患者于 2019 年 8 月末次入院,查体未见明确阳性体征。实验室检查提示轻度贫血,余未见明显异常。腹壁彩超示:右侧腹壁中份腹直肌内侧稍增强回声区;韧带样纤维瘤可能性大,不排除术后所致瘢痕导致的不均匀改变。甲状腺彩超示:甲状腺切除术后,原甲状腺区未见确切回声及团块回声。腹部增强 CT 示:左下腹部降结肠区域及邻近管腔未见结节及肿块影(图 2B)。头颅 MRI:左侧额叶深面皮髓质交界区异常信号影,缺血灶?脱髓鞘斑?鼻窦炎?后再次行全麻下经胃镜胃息肉部分切除术及经结肠镜肠息肉部分切除术,手术所见

胃底及胃体散在分布大小 0.2~0.5 cm 广基息肉, 表面光滑, 全结肠见广泛白色瘢痕, 全结肠广泛可见大小 0.2~0.6 cm 广基息肉, 表面光滑(图 1C、D)。均内镜下切除后病理示胃底腺息肉, 结肠管状腺瘤。患者目前仍继续于本院规律随访中。



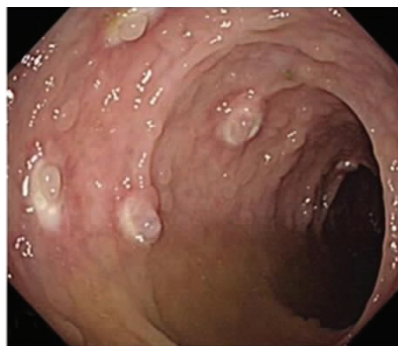
A. 胃体密布广基息肉(2015 年 7 月)



B. 直肠散在广基息肉(2015 年 7 月)



C. 胃体散在广基息肉(2019 年 8 月)



D. 横结肠广泛可见白色瘢痕及广基息肉(2019 年 8 月)

图 1 历次胃肠镜检查结果

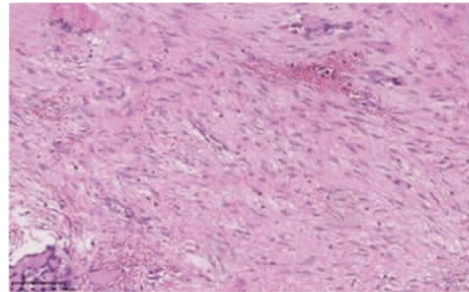


A. 降结肠内结节状软组织密度影(2015 年 7 月)

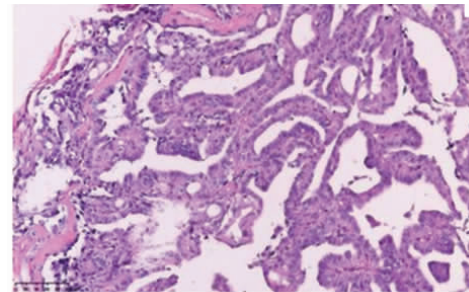


B. 降结肠区域及邻近管腔未见结节及肿块影(2019 年 8 月)

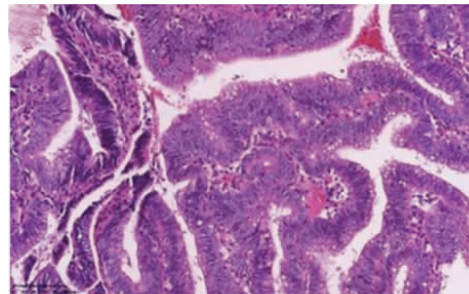
图 2 腹部增强 CT 初查及复查结果



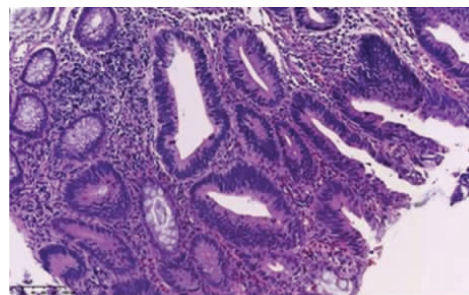
A. 腹部包块病理(HE, 20×, 2015 年 6 月)



B. 甲状腺右叶及峡部乳头状癌形成(HE, 20×, 2015 年 6 月)



C. 距肛门 40 cm 黏膜内腺瘤形成(HE, 20×, 2015 年 7 月)



D. 距肛门 20 cm 结肠管状腺瘤性息肉(HE, 20×, 2019 年 8 月)

图 3 历次手术病理结果

2 讨论

GS最早在1951年由美国学者Gardner EJ^[1]报道并命名,是一种罕见的常染色体显性遗传病,可以肠内或肠外症状为临床表现^[2]。其中,肠内表现以结直肠多发息肉为主要特征,可出现腹痛、腹泻、便血等症状。同时息肉还可发生于胃、十二指肠及小肠等部位。除此之外,GS还合并多种胃肠道外表现,包括骨瘤、牙齿畸形、皮肤及软组织肿瘤、硬纤维瘤等良性病变,以及可能发生于胰腺、甲状腺、肾上腺等部位的恶性肿瘤。同时出现肠道息肉、骨瘤及软组织肿瘤三大特征性表现者称为完全型GS。目前认为,GS与家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis,FAP)均起源于APC基因的突变^[3],故认为GS是FAP的一种亚型。GS可发生于2个月至70岁之间的任意年龄阶段,以20~30岁发病常见^[4],男性与女性发病率无显著差别。GS患者结直肠息肉具有高风险恶变潜能,有研究认为未经治疗的GS患者在多于40岁之前发生恶变^[5],因此早期识别并治疗GS至关重要。

本例患者以消化道出血为首发症状,内镜检查发现同时具有结肠多发息肉并癌变及较为少见的胃十二指肠多发性息肉,伴同时发现的腹壁纤维瘤及甲状腺癌的表现,基因测序示APC基因存在突变,头颅MRI未见骨瘤,故考虑诊断为不完全型GS。GS患者体表软组织肿瘤多出现于结肠息肉之前,多为腹壁或腹腔内发生的硬纤维瘤^[6]。而结肠息肉癌变前后,体表软组织肿瘤可迅速发展^[7-8]。目前多采用早期手术切除腹部纤维瘤的方式进行治疗^[9]。本例患者腹壁纤维瘤即于肠道息肉癌变的前后均有发生,至今已随访3年,腹壁及腹部彩超未监测到腹壁纤维瘤的进一步发展。GS合并甲状腺癌者较为少见,有研究表明FAP发生甲状腺癌的概率为0.6%~6.2%^[10-11],且多见于女性^[12],25%~40%的患者以甲状腺癌为首发症状^[13]。因此,对于女性甲状腺癌患者,应注意监测胃结肠镜,而考虑诊断GS时,应注意检查有无甲状腺包块,以早期发现甲状腺癌并予以及时的手术治疗。目前认为GS患者骨瘤、皮肤及软组织肿瘤等肠道外表现通常出现在结直肠病变之前,这些肠外表现有助于早期发现及诊断GS^[2]。因此,对于有家族史、APC基因突变等危险因素的人群,需行系统检查以期早期诊断,包括定期结肠镜检查、头颅及牙齿摄片、甲状腺彩超及腹部彩超等。

目前尚无根治GS的有效手段。对于影响外观或产生压迫症状的骨瘤或皮肤软组织肿瘤,可行手术切除。对胃肠道多发腺瘤性息肉,应定期随访胃结肠镜并行内镜下息肉切除治疗,以求早期发现癌变。已发生癌变的结直肠息肉,以外科手术切除治疗为首选。

参 考 文 献

- [1] Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum[J]. *Am J Hum Genet*, 1951, 3(2): 167-176.
- [2] Koh KJ, Park HN, Kim KA. Gardner syndrome associated with multiple osteomas, intestinal polyposis, and epidermoid cysts[J]. *Imaging Sci Dent*, 2016, 46(4): 267-272.
- [3] Bisgaard ML, Bülow S. Familial adenomatous polyposis(FAP): genotype correlation to FAP phenotype with osteomas and sebaceous cysts[J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(3): 200-204.
- [4] Agrawal D, Newaskar V, Shrivastava S, et al. External manifestations of Gardner's syndrome as the presenting clinical entity[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014:bcr2013200293.
- [5] Gu GL, Wang SL, Wei XM, et al. Diagnosis and treatment of Gardner syndrome with gastric polyposis: a case report and review of the literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(13): 2121-2123.
- [6] Li W, Zhou Y, Li Q, et al. Intestinal perforation during chemotherapeutic treatment of intra-abdominal desmoid tumor in patients with Gardner's syndrome: report of two cases[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 178.
- [7] 冉隆武. Gardner综合征之软组织肿瘤的追踪观察与研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2003, 30(3): 190-193.
- [8] Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH, et al. The enigma of desmoid tumors[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(6): 866-873.
- [9] Papagelopoulos PJ, Mavrogenis AF, Mitsiokapa EA, et al. Current trends in the management of extra-abdominal desmoid tumours[J]. *World J Surg Oncol*, 2006, 4: 21.
- [10] Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 286-292.
- [11] Chikkamuniyappa S, Jagirdar J. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: association with familial adenomatous polyposis--report of three cases and review of literature[J]. *Int J Med Sci*, 2004, 1(1): 43-49.
- [12] Uchino S, Ishikawa H, Miyauchi A, et al. Age- and gender-specific risk of thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4611-4617.
- [13] Cetta F, Ugolini G, Martellucci J, et al. Screening for thyroid cancer in patients with familial adenomatous polyposis[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(1): e13-e14.

(责任编辑:冉明会)