

## · 病例报告 ·

## 儿童 Peutz-Jeghers 综合征合并卵巢环状小管性索瘤 1 例



全文二维码

吴宇嘉<sup>1</sup> 曾骐<sup>1</sup> 王大勇<sup>2</sup><sup>1</sup> 首都医科大学附属北京儿童医院胸外科, 北京 100045; <sup>2</sup> 首都医科大学附属北京儿童医院急诊外科, 北京 100045

通信作者: 王大勇, Email: w. dayong@ yahoo. com

## Peutz-Jeghers syndrome complicated with ovarian annular tubule chordoma in a child: a case report

Wu Yujia<sup>1</sup>, Zeng Qi<sup>1</sup>, Wang Dayong<sup>2</sup><sup>1</sup> Department of Thoracic Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; <sup>2</sup> Department of Emergency Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Wang Dayong, Email: w. dayong@ yahoo. com

**【摘要】** Peutz-Jeghers 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS), 又称色素沉着-多发性胃肠道息肉病, 又称黑斑息肉病, 是一种常染色体显性遗传病, 以皮肤黏膜色素沉着斑、多发消化道息肉及遗传倾向为主要特征, 属肿瘤易感综合征。女性患者中卵巢环状小管性索瘤为较常见的一种, 多见于成年女性。本文报告一例学龄期 Peutz-Jeghers 综合征, 以月经量增多伴月经周期延长为主要临床表现, 辅助检查提示卵巢肿物, 最终确诊为 PJS 合并卵巢环状小管性索瘤。

**【关键词】** 黑斑息肉综合征; 卵巢环状小管性索瘤

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202012026-017

患儿, 女, 13 岁 3 个月, 因月经量增多伴月经周期延长 18 个月, 于 2019 年 10 月就诊于首都医科大学附属北京儿童医院急诊外科。患儿诉偶有腹痛, 以脐上部为主, 可自行缓解。入院前 2 天出现面色苍白, 伴口唇黏膜苍白、精神状态差, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 55 g/L。门诊复查 Hb 49 g/L, B 超检查提示为 Peutz-Jeghers 综合征 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS), 又称黑斑息肉病, 小肠多发息肉, 右上腹继发性小肠套叠, 子宫左侧附件区可见低回声实性肿物, 约 7.3 cm × 4.8 cm × 6.7 cm。

患儿曾于 2018 年 4 月、6 月先后两次因间断便血就诊于本院, 腹部 B 超均提示继发性肠套叠、多发消化道息肉。其父患有 PJS, 38 岁时去世。其母体健, 无兄弟姐妹。体格检查: 心率 86 次/分, 血压 102/56 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 身高 153 cm, 体重 59 kg, 口唇黏膜及面色稍苍白, 口唇处可见散在深褐色斑点, 未凸出皮肤。余未见明显阳性体征。

盆腔 CT 提示: 子宫左侧附件区可见团块状软组织占位, 大小约 8.1 cm × 7.0 cm × 8.6 cm, 其内可见条片状钙化影; 右侧附件区可见类圆形软组织密度影, 其内可见小片状钙化影, 增强扫描见不均匀强化; 病灶边缘多发迂曲增粗血管影, 为髂内动脉分支。盆腔 B 超提示子宫横径 4.8 cm, 前后径 3.4 cm, 宫体长径 5.2 cm, 宫颈长径 4.2 cm, 内膜厚 0.5 cm;

双侧附件区可见实性低回声团块, 左侧大小约 7.5 cm × 4.9 cm × 5.8 cm, 右侧大小约 3.5 cm × 2.7 cm × 2.3 cm, 内回声不均匀, 左侧包块内可见多发点状强回声, 右侧包块边缘可见高回声团, CDFI 血流信号不丰富, 可见环形血流信号。性激素检查提示: 雌二醇 256 pmol/mL, 较正常值高出一倍。

行剖腹探查 + 肠套叠复位 + 小肠息肉摘除术。术中见双侧卵巢实性肿瘤, 呈椭圆形, 包膜完整, 左侧瘤体长径约 10 cm, 右侧瘤体长径约 3 cm。空肠起始部腔内有息肉。手术切除空肠起始部息肉约 5 枚, 最大长径 4 cm; 切除双侧卵巢肿物, 取左侧卵巢组织送冰冻活检。

患儿术后康复顺利。息肉病检结果提示为局部腺瘤样增生伴重度上皮内瘤变, 符合 PJS; 免疫组化结果提示 P53 及 P16 阳性, P63 阴性, Ki-67 局灶增殖指数为 60%。肿物病检结果提示双侧卵巢环状小管性索瘤 (sex-cord tumor with annular tubules, SCTAT), 左输卵管旁泡状附件; 镜下涂片结果如图 1 所示。免疫组化结果提示促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、可溶性酸性蛋白 S-100 (S-lfn protein, S-100)、SALL4、OCT3/4、CD99、HMB45、雄激素受体 (androgen receptor, AR)、雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、P53 及平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, SMA) 均为阴性, 肌酸激酶 (creatinine kinase, CK (AE1/AE3))、钙网膜蛋白

(calretinin)、WT1、波形蛋白(vimentin)、抑制素 A(inhibin-a)及孕激素受体(progesterone receptor, PR)均为阳性, Melan-A 弱阳性, 特殊染色 Masson 为阳性, Ki-67 增殖指数为 8%。



图 1 Peutz-Jeghers 综合征患儿卵巢肿物病理结果(HE 染色,  $\times 400$ )

Fig. 1 Pathological examination of ovarian tumor

**讨论** Peutz-Jeghers 综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)又称色素沉着-多发性胃肠道息肉病, 也称黑斑息肉病, 是一种常染色体显性遗传性疾病<sup>[1]</sup>。约 50% 的患者存在家族史, 具有家族聚集倾向, 但无明显性别差异<sup>[2-3]</sup>。目前普遍认为, PJS 的发病与位于 19 号染色体短臂 13.3 区的一种抑癌基因 *STK11/LKB1* 有关<sup>[2]</sup>。本例患儿未进行基因检测。Spigman 等<sup>[4]</sup>认为, 如果患儿符合多发性胃肠道息肉、病理结果为错构瘤, 且存在色素沉着斑, 即可确诊为 PJS。

PJS 主要有三大特征表现: ①黏膜色素沉着斑: 多见于口唇皮肤及黏膜, 也可出现在鼻、肛周及生殖器等部位。皮肤黏膜色素斑一般呈黑色或褐色<sup>[2]</sup>。本例患儿以口唇部存在散在深褐色斑点为主要表现, 色素斑大小不一。②消化道及非消化道息肉: 主要发生在胃肠道, 最常见为近端空肠, 回肠、胃、结肠也多发生<sup>[1]</sup>。本例患儿术前 B 超提示多发小肠息肉, 并继发小肠套叠, 曾两次发生继发性肠套叠并予手术治疗肠道息肉。本次手术中也可见小肠及结肠内多发息肉, 大小不等, 同时术前消化道超声提示胃、小肠及结肠多发息肉。③遗传倾向: PJS 属常染色体显性遗传疾病。本例患儿父亲患有 PJS, 已去世。

PJS 患者属于肿瘤易感人群, 其患癌的风险较正常人群高出约 15 倍, 女性生殖系统疾病与 PJS 相关, 包括卵巢环状小管性索瘤、子宫颈微偏性腺瘤、小叶状宫颈腺体增生等<sup>[5]</sup>。

卵巢环状小管性索瘤是一种卵巢性索间质细胞肿瘤, 占性索间质细胞瘤的 2.3%<sup>[6-7]</sup>。据报道, SCTAT 患者具有高雌激素、闭经及绝经后出血的表现, 临床表现主要包括盆腔包块、月经紊乱、孕激素过高引起的内膜病变、内分泌紊乱引起的性早熟等<sup>[8-9]</sup>。本例患儿因月经周期变化及月经量改变而就诊, 具有生殖系统相关的临床表现, 且雌二醇水平高出正常一倍。同时盆腔影像学检查也提示盆腔包块的存在。

有文献报道, SCTAT 患者多为成年女性, 平均发病年龄约 27 岁, SCTAT 在育龄期妇女中的发病率较儿童更高。同时约 1/3 的 SCTAT 患者患有 PJS 综合征<sup>[5,10]</sup>。本例患儿发病年龄 13 岁 3 个月, 属于学龄期儿童, 较研究中描述的平均年龄小。

SCTAT 的确诊主要依据病理检查。病理检查对于判断肿瘤恶性程度及复发风险有指导意义<sup>[9]</sup>。虽然 SCTAT 的组

织学形态与良性肿瘤一致, 但其仍有晚期复发和转移的倾向, 被认为是低度恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。SCTAT 主要通过淋巴扩散及浸润生长的方式发生转移, 与其他性索肿瘤相比, 散发性 SCTAT(即不合并 PJS)通常更易发生淋巴结扩散<sup>[11-13]</sup>。

手术切除是 SCTAT 的基本治疗方案。其中单侧输卵管切除术加同侧骨盆和主动脉旁淋巴结清扫术是 SCTAT 的有效治疗方法<sup>[12]</sup>。对于合并 PJS 的 SCTAT 患者, 即使仅发现单侧卵巢肿物, 对侧卵巢也应进行活检<sup>[14]</sup>。本例患儿的确诊依据病理检查结果, 术中保留卵巢, 剔除肿物, 保留了患儿生育功能。

关于 SCTAT 的化疗及放疗, 有文献表明 SCTAT 局部复发及远处转移对放疗敏感, 但化疗的作用尚存在一定争议<sup>[12,15]</sup>。术后辅助化疗方案从环磷酰胺、阿霉素和顺铂组合发展为顺铂、长春碱和博来霉素(bleomycin, PVB)组合或博来霉素、依托泊苷和顺铂(cisplatin, BEP)组合<sup>[16]</sup>。近年来紫杉烷和铂剂的组合以及紫杉烷和贝伐单抗的组合也被证明对 SCTAT 有效<sup>[15-17]</sup>。本例患儿术后病理结果未提示恶性表现, 且手术完整切除瘤体, 因此术后未予化疗。

在 PJS 中, 最常见于卵巢的肿瘤是 SCTAT<sup>[18]</sup>。其他类型的卵巢肿瘤包括 Sertoli 细胞瘤、颗粒细胞瘤、Sertoli-Leydig 细胞瘤、黏液性肿瘤、浆液性肿瘤、浆液性和黏液混合性肿瘤、消化不良以及皮样囊肿。另外, 未分类的与性早熟相关的性索肿瘤与 PJS 有关<sup>[19-20]</sup>。PJS 同时合并 SCTAT 的个案报道中, 年龄最小为 6 个月, 该患儿生后 6 d 因肠梗阻、腹胀行肠切除术及结肠造口术, 术后 6 个月行关瘘手术时意外发现 PJS 合并 SCTAT<sup>[18]</sup>。

多项研究表明, 合并 PJS 的 SCTAT 与不合并 PJS 的 SCTAT 之间存在一定差异。合并 PJS 的 SCTAT 多为双侧和良性, 以多发病灶为主; 且肿瘤较小, 瘤体长径小于 3 cm, 甚至仅镜下可见<sup>[5,8-9,18-20]</sup>。也有文献报道, 合并 PJS 的 SCTAT 存在恶性情况<sup>[8,19,21]</sup>。相比之下, 未合并 PJS 的 SCTAT 常为单侧, 且体积更大, 约 25% 的无 PJS 的 SCTAT 出现恶性表现<sup>[12]</sup>。此外有文献表明, 与无 PJS 的 SCTAT 患者相比, 合并 PJS 的 SCTAT 患者平均年龄更小<sup>[22]</sup>。本例患儿术中发现双侧卵巢肿物, 结合术前盆腔 CT 结果, 左侧肿物大小约 7.5 cm  $\times$  4.9 cm  $\times$  5.8 cm, 右侧大小约 3.5 cm  $\times$  2.7 cm  $\times$  2.3 cm, 且肿物内均可见钙化成分。不同于文献报道, 本例中肿物相对体积较大, 可能与发现较晚有关, 其机制还有待进一步研究。目前该病手术切除预后较好, 未见相关化疗方案。对于 PJS 患者的妇科癌症筛查, 建议 18 岁前每年进行巴氏检查, 20 岁前每年进行盆腔检查和超声检查。

PJS 病因尚不清楚, 发病率较低, 多以个案报道为主。SCTAT 属于罕见的性索间质细胞瘤, 约 1/3 的患者合并 PJS, 以成年女性为主。本文报道一例发生于学龄期儿童, 以月经异常为主要症状的散发病例, 为合并 PJS 的卵巢环状小管性索瘤增加了新的临床信息。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索为吴宇嘉, 论文结果撰写为吴宇嘉, 论文讨论分析为吴宇嘉、曾骥、王大勇

## 参 考 文 献

- [1] 吕建彪,肖演洲. Peutz-Jeghers 综合征 4 例[J]. 岭南皮肤性病科杂志, 2001, 3: 175-176.  
Lyu JB, Xiao YZ. Diagnose and management of Peutz-Jeghers syndrome: a report of 4 cases[J]. Southern China Journal of Dermato-Venerology, 2001, 3: 175-176.
- [2] 赵越, 易飞. Peutz-Jeghers 综合征的临床及 CT 表现[J]. 医学影像学杂志, 2019, 29(1): 108-111.  
Zhao Y, Yi F. Clinical and CT manifestations of Peutz-Jeghers syndrome[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2019, 29(1): 108-111.
- [3] Zheng B, Pan J, Wang Y, et al. Analysis of STK11 gene variant in five Chinese patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(10): 2868-2872. DOI: 10. 1007/s10620-013-2737-3.
- [4] Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome[J]. Gut, 1989, 30(11): 1588-1590. DOI: 10. 1136/gut. 30. 11. 1588.
- [5] 杨心运, 朱琳玲, 王文文, 等. 黑斑息肉综合征合并多发妇科肿瘤 1 例及文献复习[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(8): 931-937. DOI: 10. 19538/j. fk2018080124.  
Yang XY, Zhu LL, Wang WW, et al. Peutz-Jeghers syndrome with multiple gynecological tumors: one case report with a review of literature[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018, 34(8): 931-937. DOI: 10. 19538/j. fk2018080124.
- [6] 卢朝辉, 陈杰. WHO 女性生殖器官肿瘤学分类(第 4 版)解读[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(10): 649-650. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2014. 10. 001.  
Lu ZH, Chen J. Introduction of WHO classification of tumors of female reproductive organs, Edition IV[J]. Chinese Journal of Pathology, 2014, 43(10): 649-650. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-5807. 2014. 10. 001.
- [7] Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? [J]. Gynecol Oncol, 2009, 113(1): 86-90. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2008. 12. 007.
- [8] Lele SM, Sawh RN, Zaharopoulos P, et al. Malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: a case report[J]. Mod Pathol, 2000, 13(4): 466-470. DOI: 10. 1038/modpathol. 3880079.
- [9] 吕小慧, 郭欣, 李佳, 等. 卵巢环状小管性索瘤临床及病理分析[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(24): 4409-4412. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2019. 24. 020.  
Lyu XH, Guo X, Li J, et al. Clinical and pathological analysis of patients with ovarian sex cord tumor with annular tubules[J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(24): 4409-4412. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2019. 24. 020.
- [10] 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. DOI: 10. 1002/1097-0142(19821001)50: 7<1384:: aid-cnecr2820500726>3. 0. co;2-5.
- [11] Wang Y, Dong R, Ma Y, et al. Histological changes of non-Peutz-Jegher syndrome associated ovarian sex cord tumor with annular tubules in childhood[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(8): 8470-8478.
- [12] Han Y, Li S, Wu L, et al. Non-Peutz-Jeghers syndrome-associated ovarian sex cord tumor with annular tubules: Report of a malignant case[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(2): 224-227. DOI: 10. 1111/jog. 12883.
- [13] Wang Q, Guo C, Zou L, et al. Clinicopathological analysis of non-gestational ovarian choriocarcinoma: Report of two cases and review of the literature[J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2599-2604. DOI: 10. 3892/ol. 2016. 4257.
- [14] Qian Q, You Y, Yang J, et al. Management and prognosis of patients with ovarian sex cord tumor with annular tubules: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 270. DOI: 10. 1186/s12885-015-1277-y.
- [15] Senn D, Videira H, Haagsma B, et al. Sex Cord Tumour with Annular Tubules-An Unusual Case of Abdominal Pain[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2021, 43(3): 361-364. DOI: 10. 1016/j. jogc. 2020. 06. 025.
- [16] Sho T, Yanazume S, Fukuda M, et al. Impact of taxane plus bevacizumab for ovarian sex cord tumor with annular tubules[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(7): 1423-1428. DOI: 10. 1111/jog. 13985.
- [17] Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors[J]. Gynecol Oncol, 2005, 97(2): 489-496. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2005. 01. 011.
- [18] Maity P, Das N, Chatterjee U, et al. Sex-cord tumor with annular tubules with unusual morphology in an infant with peutz-jeghers syndrome[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2022, 41(2): 306-311. DOI: 10. 1080/15513815. 2020. 1786200.
- [19] Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumors: reflections on a 40-year experience with a fascinating group of tumors, including comments on the seminal observations of robert E. Scully, MD[J]. Arch Pathol Lab Med, 2018, 142(12): 1459-1484. DOI: 10. 5858/arpa. 2018-0291-RA.
- [20] Young RH, Dickersin GR, Scully RE. A distinctive ovarian sex cord-stromal tumor causing sexual precocity in the Peutz-Jeghers syndrome[J]. Am J Surg Pathol, 1983, 7(3): 233-243. DOI: 10. 1097/0000478-198304000-00002.
- [21] Barker D, Sharma R, McIndoe A, et al. An unusual case of sex cord tumor with annular tubules with malignant transformation in a patient with Peutz-Jeghers syndrome[J]. Int J Gynecol Pathol, 2010, 29(1): 27-32. DOI: 10. 1097/PGP. 0b013e3181b6a7c2.
- [22] Chen X, Crapanzano JP, Gonzalez AA, et al. Cytologic features of needle aspiration of ovarian sex cord tumor with annular tubules: Report of two cases and literature review[J]. Diagn Cytopathol, 2018, 46(7): 627-631. DOI: 10. 1002/dc. 23908.

(收稿日期: 2020-12-09)

**本文引用格式:** 吴宇嘉, 曾骥, 王大勇. 儿童黑斑息肉综合征合并卵巢环状小管性索瘤 1 例[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(10): 995-997. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202012026-017.

**Citing this article as:** Wu YJ, Zeng Q, Wang DY. Peutz-Jeghers syndrome complicated with ovarian annular tubule chordoma in childhood: a case report[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(10): 995-997. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202012026-017.