

· 临床研究 ·

# Cronkhite-Canada 综合征 83 例临床分析

晁帅恒, 李修岭, 张梦婷, 黄宇博, 吴贝贝, 高鹤云, 刘文丽

郑州大学人民医院 河南省人民医院消化内科, 河南 郑州 450003

**摘要:** **目的** 分析中国人 Cronkhite-Canada 综合征 (CCS) 的临床特点。**方法** 在 PubMed 和中国文献数据库中检索 1985 年 1 月至 2017 年 1 月文献中报道的患有 CCS 的中国人, 并对其临床资料进行回顾性分析。**结果** 82 例中国人患者中, 以胃肠道弥漫性多发息肉及至少一项外胚层改变为主要临床特点。临床上对于该病的诊治主要依靠临床经验, 故而该病的治疗方案多种多样的, 包括糖皮质激素、抗生素、抑酸药物、抗幽门螺杆菌、对症及营养支持、内镜下治疗、外科治疗和中医治疗等。**结论** CCS 发病率在我国很低, 该病的诊断依赖于患者的临床症状及胃肠镜和病理学检查, 但是目前国内外尚无特效的治疗方案。

**关键词:** Cronkhite-Canada 综合征; 胃肠道多发息肉; 外胚层改变; 糖皮质激素

**中图分类号:** R 57 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)03-0397-03

## Cronkhite-Canada syndrome: a clinical analysis of 83 cases

CHAO Shuai-heng, LI Xiu-ling, ZHANG Meng-ting, HUANG Yu-bo, WU Bei-bei, GAO He-yun, LIU Wen-li

Department of Gastroenterology, The People's Hospital Affiliated to Zhengzhou University

(The People's Hospital of Henan Province), Zhengzhou, Henan 450003, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features of Cronkhite-Canada syndrome (CCS). **Methods** Relevant data of Chinese CCS patients from 1985 to 2017 retrieved from PubMed and Chinese biomedical database was retrospectively analyzed. **Results** All the 82 Chinese CCS patients had been reported with the clinical characteristics of gastrointestinal polyposis with at least one ectodermal change. The diagnosis and treatment of this disease mainly depend on clinical experience. Therefore, there were various treatments for this disease, including corticosteroids, antibiotics, anti acid drugs, anti Helicobacter pylori, symptomatic and nutritional support, endoscopic treatment, surgical treatment and traditional Chinese medicine treatment. **Conclusion** Incidence of CCS is low in our country, and diagnosis depends on clinical characteristics, digestive endoscopy and pathology findings. However, there is no optimal treatment for CCS at home and abroad.

**Key words:** Cronkhite-Canada syndrome; Diffuse gastrointestinal polyposis; Ectodermal changes; Glucocorticoid

Cronkhite-Canada 综合征 (CCS) 是由美国人 Cronkhite 和 Canada 于 1955 年首次报道<sup>[1]</sup>, 国内称胃肠道息肉-色素沉着-秃发-指(趾)甲营养不良(萎缩)综合征。其病因机制尚不明确, 在全世界 CCS 为散发的、较为罕见的疾病, 虽无确切的发病率, 但至今报道已有 500 例以上, 其中 75% 以上来自日本<sup>[2]</sup>。我国首例报道于 1985 年, 至 2017 年 1 月共报道 82 例, 加上本院近期收治的 1 例老年患者, 现对该 83 例 CCS 患者的临床及病理特点进行归纳和总结。

### 1 资料与方法

1.1 本院病例资料 患者男性, 63 岁, 以“大便次数增多 1 年, 加重 2 个月”为主诉予入院, 伴纳差、乏力;

伴双下肢凹陷性水肿, 结膜苍白; 体重下降约 15 kg。查体毛发稀疏, 脸面及全身黑褐色色素沉着, 以指(趾)关节及脸面部、口周为著; 指(趾)甲萎缩, 甲板从甲床远端虫蚀样脱落; 结膜苍白, 双下肢呈指凹性水肿。实验室检查: 大便潜血试验阳性, 血白蛋白 16.3 g/L, 球蛋白 13.10 g/L, 钾 3.16 mmol/L; 血常规提示中度贫血。胃镜所见全胃满布息肉样隆起, 表面发红, 以胃窦为重, 胃窦变形, 体窦交界处小片状黏膜发白。十二指肠降部多发息肉样隆起。病理: 胃窦部, 黏膜慢性炎伴息肉形成, 局灶肉芽组织形成; 胃体、窦交界处黏膜慢性炎, 局部息肉样增生。肠镜提示: 回肠黏膜充血, 多发息肉样隆起, 表面发红; 所见结肠及直肠成百上千息肉样隆起, 表面充血, 较多分泌物,

最大约 3 cm。病理:直肠、乙状结肠,绒毛管状腺瘤。给予输注人血白蛋白、止泻、调节胃肠道菌群、补充铁剂、维持电解质、促进肝细胞再生、营养等对症支持治疗,患者双下肢水肿、贫血、腹泻症状好转,后转入北京 301 医院予以泼尼松、白蛋白等支持治疗,好转出院,随访至今仍存活。

1.2 文献获取 通过检索中国生物医学文献数据库(CBM Web)、中国期刊网(CJFD)和维普医药信息资源系统(VMIS)等多家数据库,搜集符合条件的国内 CCS 相关文献。本次检索的关键词为“Cronkhite and Canada、胃肠道多发息肉、外胚层改变”,检索时间为 1985 年 1 月至 2017 年 1 月。通过详细查阅文献,剔除重复病例,按照 CCS 的诊断标准共检索到国内报道 82 例,加上本院 1 例,合计 83 例。

1.3 统计学方法及资料分析处理 本文对所搜集文献中涉及描述性的流行病学资料汇总,对一般人口学特征、临床表现、辅助检查、治疗及预后等采用 Excel 软件进行汇总。

## 2 结果

2.1 流行病学特征 搜集符合标准的文献合计 83 例,男性 60 例,女性 23 例,男女比例为 2.61:1;年龄 18~80 岁,平均 53.94 岁,主要分布于 45~70 岁。在全国散在分布,其中以北京最多(22/83),其余散在云南、广东、山东、河南等地区,迄今 83 例中未有关于家族史的报道。

2.2 临床表现及实验室检查 本组 83 例患者的常见临床表现为:趾(指)指甲营养不良,表现为萎缩、开裂、脱落或者失去光泽、变脆等;毛发脱落,多为头发脱落,亦可有眉毛、腋毛、鼻毛和阴毛等全身各部位毛发的脱落;皮肤色素过度沉着,多为大小不同的棕褐色点片状色素斑块,分布于头颈、口唇及口腔黏膜、躯干、四肢、双手掌足底等部位;多有不同程度的腹泻、腹痛,以及味觉减退、食欲不振、下肢水肿、全身乏力、体重下降等相关表现。详见表 1。

表 1 83 例 CCS 患者临床表现

项目	例(%)	项目	例(%)
趾指甲营养不良	79(95.18)	腹泻	69(83.13)
皮肤色素沉着	73(87.95)	腹痛	48(57.83)
毛发脱落	73(87.95)	乏力	25(30.12)
味觉障碍	21(25.30)	水肿	30(36.15)
体重下降	56(67.47)	食欲下降	44(53.01)
外胚层三联征	67(80.73)		

本组 83 例患者的实验室检查中,对不同文献提供的的数据归纳如下:(1)血常规,主要是血红蛋白,67 例患者的检查结果中有该数据,其中 32 例

(47.76%)降低,以轻中度贫血为主,偶有嗜酸粒细胞数增多或比值增高。(2)低蛋白血症(血清总蛋白<55 g/L,白蛋白<35 g/L),68 例患者的检查结果中提到白蛋白水平值,其中 53 例(77.94%)患者白蛋白降低。(3)大便常规,有数据报道的 65 例患者中,47 例(72.31%)患者潜血实验阳性;(4)电解质紊乱,主要表现在低钾血症(30/54),低钙血症(26/43)和低钠血症(12/32),偶有血清铁、镁及维生素 B<sub>12</sub>的报道。(5)有呼气试验数据的 14 例中,幽门螺杆菌感染的 4 例;肿瘤标记物异常的 6 例[1 例糖类抗原(CA)125;3 例 CA199;2 例癌胚抗原(CEA)];免疫球蛋白下降的报道有 4 例;1 例抗核抗体(ANA)阳性报道;3 例甲状腺功能轻度减退的报道。

2.3 内镜下及病理学表现 CCS 患者内镜下的主要表现为胃肠道弥漫性多发性息肉,多为亚蒂或者无蒂息肉,形态不一,有草莓状、结节状、分叶状等不同表现形态,直径 2 mm~5 cm,多分布于结肠和胃,可累及十二指肠和小肠,尚无累及食管的报道。息肉的病理类型中,以增生性息肉和腺瘤性息肉最为常见(71%),错构瘤性息肉较少(10%),合并癌变的有 6 例(2 例胃部,4 例结直肠)。息肉的主要病理学表现为黏膜组织呈息肉样增生伴部分腺体囊状扩张,间质疏松、水肿、混合性炎性细胞浸润,并见一定量嗜酸性粒细胞或者单核细胞、淋巴细胞浸润。见表 2。

表 2 CCS 患者消化道息肉分布

分布	例数	%	分布	例数	%
食管	0	0	空肠回肠	7/23	30.43
胃部	62/69	89.86	结直肠	67/70	95.71
十二指肠	39/69	56.52	全消化道	5/21	23.81

2.4 治疗及转归 由于至今尚无 CCS 诊疗的相关指南,临床上对该病的诊治主要依靠临床经验,故而该病的治疗方案多种多样,包括有:糖皮质激素、抗生素、抑酸药物、抗幽门螺杆菌、对症及营养支持、内镜下治疗、外科治疗和中医治疗等。在本研究 83 例中,有 41 例患者采用了以糖皮质激素静脉滴注和口服为主的综合治疗,其中 33 例有效;有 22 例报道了以应用抗生素为主的综合治疗方案中,其中 14 例有效;以内镜下适当清除息肉治疗为主的综合治疗的 11 例患者,其中 10 例有效;另外大部分的治疗都提到了质子泵的应用、抗幽门螺杆菌治疗、维持电解质的稳定、抗组胺药物的应用、肠道菌群的调节和非甾体类抗炎药的辅助应用,虽然对 CCS 治疗的具体疗效尚不明确,但对改善患者的相关症状有一定的作用。另外有 1 例报道外科治疗:空、结肠部分切除术,患者因脓毒症死亡。有 2 例报道中医药配合对症支持治疗取得

了一定的效果。截止到相关作者发稿时间,有 40 例报道了随访情况,其中已经死亡的有 10 例,全身衰竭是死亡的主要原因;30 例存活的患者中,病情缓解的有 17 例;随访时间 1 周到 3 年。

### 3 讨论

CCS 全球范围内均有报道,其中 75% 以上来自日本,亦多见于西欧和北美的白种人,该病的发生可能与患者的遗传背景及区域有关<sup>[3]</sup>。通过本次回顾分析,国内的发病呈散在分布,部分地区(北京、广东、山东)有集中的趋势。本次统计我国男女性别比为 2.61:1,平均年龄为 53.94 岁,主要分布于 45~70 岁,和国外报道相仿。

CCS 的病因及发病机制至今尚不明确,有研究认为其多与自身免疫疾病相关,Bettington<sup>[4]</sup>分析了澳大利亚 7 例 CCS 患者的病理结果,发现胃肠道息肉中 IgG4 阳性浆细胞浸润的现象,本次回顾分析亦发现 CCS 合并有甲状腺功能减退、系统性红斑狼疮、膜性肾病等自身免疫性疾病,同时发现应用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗都有一定的疗效。另外有学者报道该病尚可能和感染、缺乏生长因子、砷中毒及患者自身的精神状态和疲劳等有关系<sup>[5]</sup>。

CCS 患者主要的临床表现是外胚层改变和胃肠道症状。外胚层的改变主要指指(趾)甲营养不良、脱发、色素沉着等;胃肠道症状主要有腹泻、腹痛、食欲下降、乏力、下肢指凹性水肿、性欲和味觉减退,体重下降明显、贫血等症状。1995 年,Goto<sup>[6]</sup>根据患者的症状及表现,将 CCS 分为 5 型:1 型腹泻型;2 型味觉减退型;3 型口腔干燥型;4 型腹部不适型和 5 型毛发脱落;以前两型最为常见。本文统计结果显示我国患者临床表现基本同国外一致,以 1 型腹泻型最多,约占 83.13%。多数学者认为腹泻可能和胃肠道息肉、碳水化合物和脂肪的吸收、肠道细菌过度增长及患者的免疫力低下有关。胃肠道息肉多分布在胃和结直肠,直径 2 mm~5 cm;另外有 23.81% 在胃肠道合并存在,但尚未见息肉存在于食管的报道。CCS 的并发症主要有低蛋白血症、贫血、电解质紊乱、消化道出血和潜在的癌变风险。

CCS 尚未有统一的诊断标准。其诊断主要依靠:(1)老年发病,无家族性息肉病史;(2)以腹泻为主要症状,且普通的止泻药治疗无效;(3)有明显的外胚层三联征:指(趾)甲营养不良、脱发、色素沉着;(4)低蛋白血症表现;(5)内镜下可见非遗传性全消化道息肉。本病应与其他胃肠道多发息肉病相鉴别,如腺瘤性疾病、家族性结肠息肉病、Turcot 综合征以及错

构瘤性疾病、P-J 综合征等疾病,这些疾病多有遗传学特点,且发病年龄相对较小,除 P-J 综合征有皮肤色素沉着外胚层改变外,其他大多无外胚层改变<sup>[7]</sup>。

目前针对 CCS 并无特异性的治疗方法,极少患者可自行恢复<sup>[8]</sup>。治疗主要是对症处理,营养支持,若出现癌前病变、消化道出血等严重并发症者可考虑外科手术治疗<sup>[9]</sup>。国外学者亦有报道部分 CCS 患者经过抗幽门螺杆菌及营养、抑酸等治疗 14 个月后,患者症状完全缓解<sup>[10]</sup>。早期文献提示 CCS 预后不良,5 年死亡率甚至高达 55%<sup>[11]</sup>,所以完善对该病的病因及治疗已迫在眉睫。建立多中心协作的随机研究,采取外科手术、多学科交流以及中西医结合等治疗手段,同时对已诊断 CCS 的患者也应加强随访和心理疏导工作以进一步判断和改善患者的预后。

### 参考文献

- [1] Cronkhite LW Jr, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. [J]. N Engl J Med, 1955, 252(24): 1011.
- [2] Ota S, Kasahara A, Tada S, et al. Cronkhite-Canada syndrome showing elevated levels of antinuclear and anticentromere antibody [J]. Clin J Gastroenterol, 2015, 8(1): 29-34.
- [3] Dugum M, Hanounch I, Shatnawei A. New-onset gastrointestinal polyposis [J]. Gastroenterology, 2013, 145(4): e9-e10.
- [4] Bettington M, Brown IS, Kumarasinghe MP, et al. The challenging diagnosis of Cronkhite-Canada syndrome in the upper gastrointestinal tract: a series of 7 cases with clinical follow-up [J]. Am J Surg-Pathol, 2014, 38(2): 215-223.
- [5] Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N, et al. Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis [J]. J Gastroenterol, 2003, 38(8): 791-795.
- [6] Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan [J]. Arch Jpn Chir, 1995, 64(1): 3-14.
- [7] Samoha S, Arber N. Cronkhite-Canada Syndrome [J]. Digestion, 2005, 71(4): 199-200.
- [8] Zügel NP, Hehl JA, Jechart G, et al. Colorectal carcinoma in Cronkhite-Canada syndrome [J]. Z Gastroenterol. 2001, 39(5): 365-367.
- [9] Ward EM, Wolfsen HC. Pharmacological management of Cronkhite-Canada syndrome [J]. Expert Opin Pharmacother, 2003, 4(3): 385-389.
- [10] Okamoto K, Isomoto H, Shikuwa S, et al. A case of Cronkhite-Canada syndrome: remission after treatment with anti-Helicobacter pylori regimen [J]. Digestion, 2008, 78(2/3): 82-87.
- [11] Yasuda T, Ueda T, Matsumoto I, et al. Cronkhite-Canada syndrome presenting as recurrent severe acute pancreatitis [J]. Gastrointest Endosc, 2008, 67(3): 570-572.