

· 临床论著 ·

痣样基底细胞癌综合征的临床表现及文献复习

冷冰 郭家妍 王玉新 黄威

【摘要】 痣样基底细胞癌综合征是一种少见的常染色体显性遗传病,这个疾病典型的临床表现包括多发基底细胞癌、牙源性的角化囊肿、分叉肋、脊柱畸形、掌跖的坑状凹陷及大脑镰或小脑幕的钙化等。从中国医科大学附属第一医院收治的病例入手,通过将临床诊治与文献回顾相结合深入学习这个疾病。

【关键词】 痣样基底细胞癌综合征; Gorlin-Goltz 综合征; 牙源性角化囊肿

痣样基底细胞癌综合征(nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS)又被称之为 Gorlin-Goltz 综合征,是一种临床少见的常染色体显性遗传病,主要由染色体 9q22-31 中的等位基因 PTCH 突变导致。2015 年 10 月,中国医科大学附属第一医院整形外科收治了 1 例 NBCCS 患者,现结合文献对该疾病的临床特点及治疗进行简要分析。

1 临床资料

患者为女性 35 岁,2 年前于左颞部发现指甲大小黑色肿物,其肿物逐渐增大且突出皮肤表面,呈紫红色并伴有出血。1 周前于当地医院切除肿物(图 1),术后病理回报提示为基底细胞癌。患者为求扩大切除病变来我院,并于局部麻醉下行左颞部肿物扩大切除、邻近皮瓣转移修复术。术前进进一步追问病史发现,该患者有反复发作的角化囊肿病史。2009 年于中国医科大学附属口腔医院行右侧上颌骨及下颌骨囊肿手术治疗(图 2a),术后病理提示为角化囊肿;2011 年第 2 次接受了左侧下颌骨囊肿切除术(图 2b~d),术后病理同前;2013 年因右侧上颌骨囊肿术后复发,接受了第 3 次手术治疗。该患者患有反复发生的牙源性角化囊肿、基底细胞癌、大脑镰和小脑幕钙化,根据上述临床特征,我们将其诊断为痣样基底细胞癌综合征。

2 讨论

2.1 病因

NBCCS 是一种临床少见的常染色体显性遗传病,又称 Gorlin-Goltz 综合征,其发病主要由染色体 9q22-31 中的等位基因 PTCH 突变导致^[1]。根据流行病学数据统计,各国的发病率差异显著,位于 1/235 800~1/55 600 之间^[2]。虽然发病率不同,但男女比例基本上为 1:1,且不同人种发病的临床特点各有不同。

在基因水平上目前发现,Hedgehog(Hh)信号通路是最主要参与 NBCCS 发病的信号传导通路^[3-5],肿瘤抑制基因 Patched(PTCH)基因和 G 蛋白偶联受体 Smoothened(SMO)可以激活 Hh 信号通路,从而导致基底细胞癌的生长^[6]。随着研究的深入,PTCH1 被认为可以考虑作为一个新的诊断标准^[7],

其在 NBCCS 的发病过程中,尤其是在年龄 <20 岁的患者中发挥着重要作用。然而,并不是所有的患者都可以检测出 PTCH1 基因,在少数患者可以检测出 PTCH2 和 SUFU 基因^[8]。

2.2 临床表现

在该综合征患者中,不同人种的发病特点也不尽相同,在北欧的患病人群中基底细胞癌、大脑镰钙化及掌跖的坑状凹陷为发病的主要表现,然而,在东亚患者中眶距增宽及唇腭裂为主要特征^[9]。

2.2.1 牙源性角化囊肿 NBCCS 患者有反复发作的牙源性角化囊肿(kerocysticodontogenic tumors, KCOT),其局部张力较高且易复发^[10]等特点具有类似于肿瘤的临床特征,是 NBCCS 常见的临床表现^[10-11]。文献中显示,KCOT 占颌骨所有囊肿发生率的 11%,而 NBCCS 患者中 75%患有 KCOT^[12]。随着病例数、随访时间和治疗技术的不同,KCOT 的发病率也发生变化^[13]。在其易复发的诸多原因中,遗传因素被认为是首要原因。另外,由于 KCOT 的生物学行为具有侵袭性,可以侵袭颌骨及周围的软组织,因此也是导致复发的主要原因^[13]。

2.2.2 基底细胞癌 基底细胞癌是 NBCCS 患者最常见的临床表现,可发生在各个年龄段,其中 35 岁之前多见;其多发生于面部及背部,也可见全身其他部位^[14]。基底细胞癌可分为结节型、丘疹型及溃疡型,发病时可能同时患有两种类型的基底细胞癌。

2.2.3 骨骼畸形 NBCCS 患者具有的典型骨骼畸形特点为分叉肋或融合肋、脊柱畸形、掌跖的坑状凹陷。手掌和足底的坑状凹陷是局部基底细胞成熟过程障碍而引起的角化不全病变,若患者的手浸泡在温水中病变更为明显(L LO Muzio, 2008 年)。NBCCS 患者也存在其他的骨骼畸形,如高位肩胛、胸骨畸形和并指畸形等。部分患者颅骨存在明显畸形,如巨头畸形、眶距增宽。

2.2.4 其他系统畸形 部分 NBCCS 患者患有唇裂或腭裂,少数 NBCCS 患者还伴有青光眼、先天性白内障、弱视和斜视、卵巢纤维瘤及成神经管细胞瘤等。成神经管细胞瘤是一种原发性且高度恶性的脑肿瘤,好发于颅后窝,7~8 岁儿童多见,男女比例约为 3:1(RJ Gorlin, 2004 年)。

2.3 诊断

目前,NBCCS 的诊断标准分为 6 个一级诊断标准和 6 个二级诊断标准。临床诊断至少需要 2 个一级诊断依据或 1 个

DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2017.12.017

作者单位:中国医科大学附属第一医院 整形外科,
辽宁 沈阳 110001

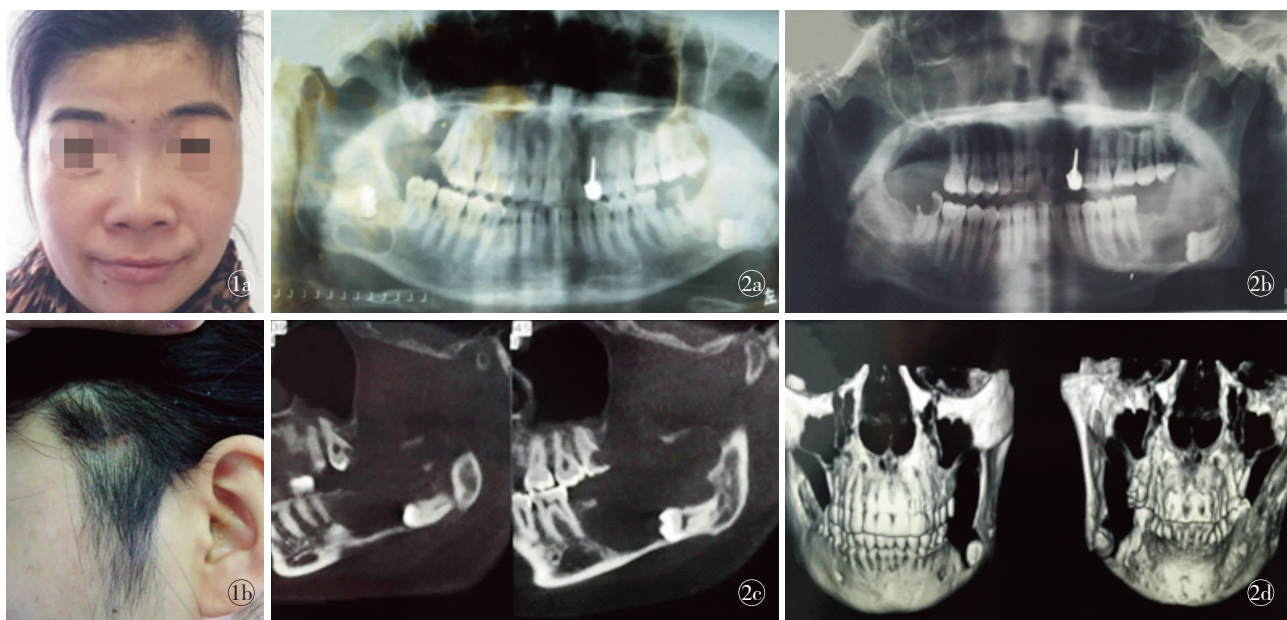


图1 35岁女性,左侧颞部肿物 a.术前 b.术后1周,扩大手术术前 图2 2次手术后 a.2009年曲面平展示右侧上下颌骨囊肿 b.2011年曲面平展示左侧下颌骨囊肿 c,d.2011年上下颌骨3D CT提示左侧下颌骨囊肿

一级、2个二级诊断依据。这个疾病典型的临床表现包括多发基底细胞癌、牙源性的角化囊肿、分叉肋、脊柱畸形、掌跖的坑状凹陷及大脑镰或小脑幕的钙化。一级诊断标准包括:超过2个基底细胞癌或者在20岁之前患有基底细胞癌;牙源性的角化囊肿;多发的掌跖的坑状凹陷;大脑镰或小脑幕钙化;分叉肋或融合肋;家族中一级亲属患有痣样基底细胞癌综合征。二级诊断标准包括,颅骨畸形:巨头畸形、眶距增宽;先天性面部畸形:唇裂或腭裂;其他骨骼畸形:高位肩胛,胸骨畸形和并指畸形;影像学表现:脊柱畸形、手脚畸形;卵巢纤维瘤;成神经管细胞瘤。

2.4 治疗

外科手术治疗、Mohs显微外科治疗、光动力治疗、激光治疗、局部化疗是目前常用的治疗手段^[14]。对于未发生恶变的基底细胞癌可定期随访,但若发展成为基底细胞癌,扩大切除病变是首要的治疗方案。颌骨囊肿最常表现为角化囊肿,且极易复发,手术应刮净囊壁及子囊。

参考文献:

- [1] Kato C, Fujii K, Arai Y, et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome caused by splicing mutations in the PTCH1 gene[J]. Fam Can, 2017,16(1):131-138.
- [2] Fujii K, Miyashita T. Gorlin syndrome (nevroid basal cell carcinoma syndrome): update and literature review[J]. Pediatr Int, 2014,56(5): 667-674.
- [3] Athar M, Li CZ, Kim AL, et al. Sonic Hedgehog Signaling in Basal Cell Nevus Syndrome[J]. Cancer Res, 2014,74(18):4967-4975.
- [4] Silapunt S, Chen L, Migden MR. Hedgehog pathway inhibition in advanced basal cell carcinoma: latest evidence and clinical usefulness[J]. Ther Adv Med Oncol, 2016,8(5):375-382.
- [5] Pino LC, Balassiano LK, Sessim M, et al. Basal cell nevus syndrome: clinical and molecular review and case report[J]. Int J Dermatol, 2016,55(4):367-375.

- [6] Kato C, Fujii K, Arai Y, et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome caused by splicing mutations in the PTCH1 gene[J]. Familial Cancer, 2017,16(1):131-138.
- [7] Qu J, Yu F, Hong Y, et al. Underestimated PTCH1 mutation rate in sporadic keracystic odontogenic tumors[J]. Oral oncol, 2015,51(1): 40-45.
- [8] MacDonald DS. A systematic review of the literature of nevroid basal cell carcinoma syndrome affecting eastAsians and north Europeans[J]. Oral Surg Oral Med Oral pathol Oral Radiol, 2015, 120(3):396-407.
- [9] Antonoglou GN, Sandor GK, Koidou VP, et al. Non-syndromic and syndromic keratocystic odontogenic tumors: systematic review and meta-analysis of recurrences[J]. J Cranio-maxillofac Surg, 2014, 42(7):E364-E371.
- [10] Carlson ER, Oreadi D, McCoy JM. Nevroid basal cell carcinoma syndrome and the keratocystic odontogenic tumor[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2015,73(12):s77-s86.
- [11] Pereira T, Tamgadge A, Sapdhare S. Multiple keratocystic odontogenic tumors in nevroid basal cell carcinoma syndrome[J]. Ann Maxillofac Surg, 2015,5(2):277-280.
- [12] Hasheminia D, Naemi V, Naghdi N. Conservative treatment protocol of keratocystic odontogenic tumor: report of a case with nevroid basal cell carcinoma syndrome and literature review[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015,14(1):475-481.
- [13] Tarakji B, Baroudi K, Hanouneh S, et al. Possible recurrence of keratocyst in nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of literature[J]. Eur J Dent, 2013,7(1):s126-134.
- [14] Bresler SC, Padwa BL, Granter SR. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin Syndrome) [J]. Head Neck Pathol, 2016,10(2): 119-124.

(收稿日期:2017-07-14)

本文引用格式:冷冰,郭家妍,王玉新,等.痣样基底细胞癌综合征的临床表现及文献复习[J].中国美容整形外科杂志,2017,28(12):757-758.DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2017.12.017.