

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.06.0567

综述

Cronkhite-Canada 综合征诊治进展

宋鹏 综述,赵永捷 审校

(天津市人民医院普通外科,天津 300120)

摘要 Cronkhite-Canada syndrome(CCS)是一种罕见的特发性非遗传性综合征,以胃肠道症状、外胚层改变和胃肠道弥漫性多发性息肉为特点。其病因不明,诊断主要基于患者的病史、特征性的临床表现、病理组织学及内镜检查,目前没有统一的标准治疗方法。多数 CCS 患者经糖皮质激素治疗有效,但其安全性及有效性有待进一步探讨。本文从 CCS 的病因、临床特点与鉴别诊断、并发症、治疗等几个方面进行综述,为 CCS 的诊疗提供新思路。

关键词 Cronkhite-Canada 综合征;自身免疫性疾病;治疗;胃肠道息肉

中图分类号 R735

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)06-0567-04

Cronkhite-Canada syndrome(CCS)是一种病因不明的、罕见的特发性非遗传性疾病,1955年,美国内科医生 Leonard Wolsey Cronkhite 和放射科医生 Wilma Jeanne Canada 在《新英格兰医学杂志》(New England Journal of Medicine)上首次报道了2例特殊的致命综合征,年龄分别为42岁、75岁,均为女性,患者在出现胃肠道症状前,首先出现了毛发、眉毛和腋毛的脱落,面部、颈部和手部呈弥漫性棕色变色,舌萎缩伴棕色变色以及甲营养不良,实验室检查为贫血,内镜检查提示消化道弥漫性息肉^[1]。1966年,Jarnum 和 Jensen^[2]在出版物中首次正式描述这种疾病,并将其命名为 CCS,国内称为胃肠道息肉-色素沉着-秃发-指(趾)甲营养不良(萎缩)综合征。目前,全球已报告病例超过500例,其中大多数病例来源于日本^[3]。截至2021年,我国已报道 CCS 病例103例^[4]。我国的 CCS 数据分析显示:有症状的 CCS 发病年龄为21~77岁,平均年龄为58.28岁,其中81.6%的患者年龄超过50岁,男女比例为2:1^[5]。日本学者 Goto^[6]报道其发病率约为1/100万,以男性、中老年多见。目前,CCS 的病因尚不清楚,且死亡率高,尚没有统一的治疗标准。

1 病因

目前 CCS 的病因尚处于探索阶段,尚未有证据显示其存在家族易感性,因此认为其不具有遗传性。心理和躯体应激均可能是重要的危险因素^[6]。有报道表明,在心理应激下、结肠切除术后,CCS 的发生率会增加^[7-8]。1例患者在消除压力后症状有所改

善^[9],另1例患者仅通过营养治疗便获得了长期的临床缓解。多项研究发现 CCS 可能与自身免疫因素有关。2016年日本的学者发现 CCS 患者的抗核抗体阳性率可达27.7%^[9]。另有研究报道在 CCS 息肉中发现 IgG4 阳性浆细胞浸润^[10]。其次,CCS 患者常合并有甲状腺功能减退、膜性肾病和系统性红斑狼疮等^[11]。研究表明钛毒性导致的免疫异常可引发 CCS^[12]。而国内研究表明,CCS 患者的自身免疫检测结果接近正常^[5]。幽门螺杆菌(Hp)感染也可能在 CCS 的发病机制中发挥作用,CCS 与 Hp 感染之间存在相关性;54%的 CCS 患者有 Hp 感染;CCS 患者在根除 Hp 后病情得到缓解^[13]。

CCS 患者也可能会出现基因突变。全基因组分析显示,PRKDC 基因突变可能在 CCS 的发病机制中发挥重要作用^[14]。王静云等^[15]报道了一个家庭中母子均患有 CCS,且均有 APC 基因 C.3921-3925de-1AAAAG(p.Ile1307fsX6)突变。这些发现表明,CCS 可能并非完全非遗传性。全转录组测序的新证据揭示了固有免疫、细胞外基质紊乱、炎症细胞浸润、血管生成增加以及潜在的上皮-间充质转化等转录活性的改变在活动性 CCS 结肠错构瘤性息肉的发生、发展中发挥关键性作用^[16]。Liu 等^[17]对18例 CCS 患者进行外周血全外显子测序发现,半数以上的患者存在 *FDFT1*、*LOC400863*、*MUC3A*、*MUC4*、*ZNF806*、*GXYLT1*、*MUC6*、*PABPC3*、*PSPH*、*ZFPM1* 等18个基因的潜在致病胚系突变,上述基因可显著富集至固有免疫反应及糖基化通路。尽管上述变异位点尚待进一步验证,但该发现提示 CCS 患者可能存在固有免疫相关基因突变的遗传背景。

另有研究表明5-羟色胺与 CCS 患者上皮干细胞增殖的控制之间存在联系,提供了一种解释 CCS

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-058B)
作者简介 宋鹏(1985-),男,主治医师,硕士,研究方向:胃肠道肿瘤外科学;通信作者:赵永捷,E-mail:zhaoyongjie@umc.net.cn。

发病机制的新证据^[18]。有报道称停止使用诱导剂(染发剂和外用药物)后,IgE 和嗜酸性粒细胞减少,CCS 症状得到改善^[19],推测药物诱发的过敏反应可能参与 CCS 的发病机制。

综上所述,CCS 的发病机制很复杂,其发生、发展涉及许多因素。

2 临床特点与鉴别诊断

2.1 临床特点 CCS 的典型症状包括味觉减退、腹泻、腹痛、脱发、皮肤色素沉着、甲营养不良,甚至甲癣,患者可能出现上述部分或全部症状。日本学者根据首发症状将 CCS 分为 5 种类型:Ⅰ型,以腹泻为首发症状;Ⅱ型,以味觉减退为首发症状;Ⅲ型,以口渴或口腔异常感觉为首发症状;Ⅳ型,以腹部不适为首发症状;Ⅴ型,以脱发为首发症状,其中前两型最常见^[6]。CCS 常见的初始症状是味觉减退^[6,20],味觉减退可由黏膜炎、口腔感染和其他黏膜表面异常引起,也可能与锌缺乏有关。一些味觉丧失的患者在补锌后有所改善^[21-22]。胃肠道症状的出现与肠道黏膜的慢性炎症、溃疡形成以及蛋白丢失密切相关。

外胚层改变主要表现为皮肤色素沉着、毛发脱落、指(趾)甲营养不良。皮肤色素沉着可见于头皮、手腕、手掌、脚底、四肢、面部和胸部,可表现为棕色黄斑或红色非瘙痒性结节性丘疹^[7,9]。典型的指甲变化包括薄而软的三角形指甲板,也可表现为指(趾)甲萎缩、失去光泽、开裂等。典型的脱发主要涉及头发,眉毛、胡须和睫毛也可能出现脱落。目前外胚层改变的病理生理机制尚不明确。外胚层改变在经对症治疗后可趋于或恢复正常。脱发等皮肤变化可发生在胃肠道症状之前^[23]。CCS 患者的症状类型和症状出现的顺序仍待研究。

除上述典型临床特征外,CCS 患者可能会伴有自身免疫性疾病,包括甲状腺功能减退、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等,同时实验室检查还会

发现缺铁性贫血、低蛋白血症、电解质代谢紊乱、便潜血阳性等。此外,部分患者的血清抗核抗体、血清 IgG4 呈阳性,外周血嗜酸粒细胞数增多或比值升高。

目前普遍认为 CCS 可累及除食管外的所有消化道,尤以胃窦及右半结肠为著^[24],但也有 CCS 伴食管鳞状细胞瘤和食管肿瘤的病例。在 CCS 患者可观察到黏膜正常或异常、许多无蒂息肉,以胃窦息肉最为常见^[5];胃黏膜也可呈结节状外观,胃体远端比近端更明显,病变显示出从胃体到胃窦的严重程度呈增加的趋势。从这个角度来看,Hp 感染可能会促进 CCS 的发生。CCS 主要累及十二指肠和末端回肠,表现为肠黏膜充血水肿、空肠弥漫性疱疹样息肉和回肠弥漫性草莓样红息肉。放大内镜进一步观察小肠,发现绒毛结构不规则,绒毛顶端有散在的白点(病理学证实白点是扩张的淋巴管)^[25]。结肠可表现为无蒂、亚蒂或带蒂的息肉,大小为 2~40 mm^[26]。无息肉的 CCS 患者可能出现以下内镜检查表现:黏膜水肿和充血、胃黏膜马赛克样改变、十二指肠皱襞异常伴皱纹和小肠结节性改变。

CCS 息肉的病理类型包括:炎性息肉、增生性息肉、错构瘤性息肉和腺瘤性息肉,其中以错构瘤性息肉最具代表性^[27]。CCS 具有以下病理特征:以嗜酸性粒细胞为主的炎性细胞浸润、腺/隐窝改变(腺/隐窝囊性扩张,部分充满黏蛋白和颗粒状物质)、固有层水肿和十二指肠绒毛萎缩^[9,28]。无息肉的区域可见黏膜水肿伴有固有层和黏膜下层慢性炎症和充血^[9]。

2.2 诊断及鉴别诊断 CCS 的诊断取决于临床表现、内镜特点和病理特征的相结合,目前尚无诊断的金标准,需与以下疾病相鉴别:Peutz-Jeghers 综合征、家族性腺瘤性息肉病、幼年息肉病、Cowden 病(表 1)。

表 1 Cronkhite-Canada 综合征鉴别诊断

疾病	发病年龄	遗传因素	好发部位	肠外表现	病理特点
Peutz-Jeghers 综合征	青年	常染色体显性遗传	胃,小肠和大肠,大部分在小肠	伴口唇、颊黏膜、皮肤色素沉着	错构瘤性
家族性腺瘤性息肉病	青年	常染色体显性遗传	小肠,结肠	伴发骨瘤称为 Gardner 综合征,伴发中枢神经系统的恶性肿瘤则称为 Turcot's 综合征	腺瘤性
幼年息肉病	儿童	常染色体显性遗传	左半结肠	-	幼年性,错构瘤性
Cowden 病	青年	常染色体显性遗传	消化道,息肉多位于结肠远端	以多发毛囊瘤、黏膜神经瘤和肢端角化病等皮肤病变为特征	错构瘤性

对于具有非典型症状和内镜特征的患者,需要与炎症性肠病、胃底腺息肉和 HP 相关炎症性息肉相鉴别。对于有非典型症状、内镜特征和提示嗜酸

性粒细胞浸润的病理表现的患者,应与嗜酸性粒细胞性胃肠炎、乳糜泻、血管炎、寄生虫感染和淋巴瘤等疾病作鉴别诊断。

3 并发症

CCS 致命并发症包括营养不良、消化道出血和感染,患者的死亡率超过 50%。常见的并发症有消化道出血伴贫血、肠套叠^[29]、直肠脱垂、胃癌和结直肠癌。有些患者还伴有复发性重度急性胰腺炎、骨髓增生异常综合征、巨细胞骨肿瘤、皮肤硬化性脂膜炎^[30]、精神分裂症、门静脉血栓形成和膜性肾病^[31]等疾病。

CCS 患者的肠黏膜改变导致吸收不良、低钙血症和维生素 D 缺乏,最终导致肋骨骨折和连枷胸^[32]。CCS 合并肺栓塞也有报道^[33]。CCS 甚至可能并发周围神经病变,例如多发性单神经炎,从而影响感觉和运动传导。

4 治疗

CCS 因其罕见性且病因不明,目前尚无统一的治疗标准。多以经验治疗为主,治疗主要包括基础治疗及免疫抑制治疗。基础治疗包括营养支持、抗生素、纠正电解质紊乱和补充维生素,但患者的症状很少能得到完全缓解。目前倾向于肠外营养、抗生素和糖皮质激素的联合治疗^[34]。全肠外营养优于肠内营养,肠道可得到充分休息。糖皮质激素在 CCS 治疗领域的有效性已广泛得到临床实践的认可,而关于其具体应用剂量与疗程的设定,却呈现出显著的差异性。超过 85% 的患者对 >30 mg/d 泼尼松的剂量有反应^[9]。我国病例报道中,20 mg/d 作为初始剂量有效,但在剂量减少到 10 mg/d 后,患者的症状出现复发^[35]。因此,应根据患者的情况,并在内镜下确认息肉消退后缓慢减量。部分研究提示糖皮质激素停用后复发的患者可使用低剂量糖皮质激素(5~10 mg/d)或免疫抑制剂来预防复发。诊断时营养状况较差可能会增加糖皮质激素治疗获得内镜缓解的时间;因此,接受糖皮质激素治疗风险较高的人,如老年人和有结核病史的人,同时要注意营养的支持。其他治疗,如抗组胺受体激动剂和色甘酸钠,也被用作活检中发现脱颗粒嗜酸性粒细胞和肥大细胞的患者的补充疗法^[34,36]。柳氮磺吡啶或美沙拉嗪治疗后症状缓解的病例也有报道。由于该疾病具有明显的自身免疫特征,给予患者硫唑嘌呤和他克莫司,部分患者可从中获益。另有研究发现,在 CCS 患者的小肠黏膜中检测到肿瘤坏死因子- α 的高表达^[37],英夫利昔单抗克隆抗体可有良好的治疗效果^[38]。大多数研究者建议使用质子泵抑制剂(或 H₂ 受体拮抗剂)进行治疗。幽门螺杆菌阳性患者在接受了根除幽门螺杆菌治疗(克拉霉素、阿莫西林和兰索拉唑)后,C13-尿素呼气试验阴性,8 个月后

达到完全缓解,同时息肉病也得到缓解^[39]。另有报道使用美沙拉嗪得到缓解的病例^[40]。

早期内镜筛查和及时息肉切除,可以改善 CCS 患者预后,尤其是发病部位在小肠的高危患者,可以使用胶囊内镜或小肠镜做定期监测。在腺瘤或早期癌变的情况下,内镜下电凝切除是有效的治疗选择。对于体积较大息肉,也可以考虑内镜下切除。若内镜下无法切除或出现梗阻、消化道穿孔、出血、肠套叠等严重并发症或恶变情况,则需采取更为彻底的外科手术治疗,以确保患者的生命安全与健康。

CCS 的最佳治疗方案尚不清楚。营养支持,抗生素、糖皮质激素和组胺受体拮抗剂的使用以及手术治疗等多种治疗手段,均在不同程度上取得了显著的临床效果。但由于这种疾病的罕见性,无法进行临床对照治疗试验。

5 展望

CCS 是一种极为罕见的疾病,其病因迄今仍是个谜团,未能被完全揭示。考虑到其高死亡率和恶变率,早期诊断和治疗非常重要,后续的监测也是必要的。目前,以糖皮质激素为核心的免疫抑制治疗已成为广泛采用的主流治疗方案,近年来患者预后不断改善。未来基于大样本多中心临床研究及相关基础研究,将有助于全面提升 CCS 的诊治水平。

参考文献:

- [1] CRONKHITE LWJR, CANADA W J. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia[J]. *N Engl J Med*, 1955, 252(24): 1011-1015.
- [2] JARNUM S, JENSEN H. Diffuse gastrointestinal polyposis with ectodermal changes. A case with severe malabsorption and enteric loss of plasma proteins and electrolytes[J]. *Gastroenterology*, 1966, 50(1): 107-118.
- [3] SLAVIK T, MONTGOMERY E A. Cronkhite-Canada syndrome six decades on: the many faces of an enigmatic disease[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(10): 891-897.
- [4] LU Y, HUANG F, WANG Y, et al. Clinical and endoscopic characteristics of Chinese Cronkhite-Canada Syndrome patients: a retrospective study of 103 cases[J]. *Dig Dis*, 2021, 39(5): 488-495.
- [5] SHE Q, JIANG J X, SI X M, et al. A severe course of Cronkhite-Canada syndrome and the review of clinical features and therapy in 49 Chinese patients[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2013, 24(3): 277-285.
- [6] GOTO A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan[J]. *Nihon Geka Hokan*, 1995, 64(1): 3-14.
- [7] MURATA I, YOSHIKAWA I, ENDO M, et al. Cronkhite-Canada syndrome: report of two cases[J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35(9): 706-711.

- [8] ZONG Y, ZHAO H, YU L, et al. Case report—malignant transformation in Cronkhite–Canada syndrome polyp[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(6): e6051.
- [9] WATANABE C, KOMOTO S, TOMITA K, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite–Canada syndrome: a Japanese nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(4): 327–336.
- [10] 李媛, 罗涵青, 吴东, 等. Cronkhite–Canada 综合征临床病理学分析及 IgG4 阳性浆细胞浸润的意义[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(10): 753–757.
- [11] 陈皓楠, 姜珊, 康琳. Cronkhite–Canada 综合征合并原发性甲状腺功能减退和膜性肾病一例[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(11): 787–789.
- [12] CHEN J, YU H, YAO Z. Cronkhite–Canada syndrome in an adult with titanium orthopaedic implants[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(7): e315–e317.
- [13] MA M, HUANG Y, SUO Z, et al. Cronkhite–Canada syndrome: a case report and review of the literature [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2022, 81: 104090.
- [14] BOLAND B S, BAGI P, VALASEK M A, et al. Cronkhite Canada syndrome: significant response to infliximab and a possible clue to pathogenesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 746–748.
- [15] 王静云, 陆文全, 宁寒冰. Cronkhite–Canada 综合征临床分析[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(11): 1931–1935.
- [16] LIU S, ZHI Y, ZHANG R, et al. Cronkhite Canada syndrome as inflammatory hamartomatous polyposis: new evidence from whole transcriptome sequencing of colonic polyps[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 35.
- [17] LIU S, ZHANG R F, YOU Y, et al. The genomic landscape of Cronkhite–Canada syndrome: possible clues for pathogenesis[J]. *J Dig Dis*, 2022, 23(5–6): 288–294.
- [18] POPLASKI V, BOMIDI C, KAMBAL A, et al. Human intestinal organoids from Cronkhite–Canada syndrome patients reveal link between serotonin and proliferation[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(21): e166884.
- [19] WEN X H, WANG L, WANG Y X, QIAN J M. Cronkhite–Canada syndrome: report of six cases and review of literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23): 7518–7522.
- [20] KOPÁOVÁ M, URBAN O, CYRANY J, et al. Cronkhite–Canada syndrome: review of the literature[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2013, 2013: 856873.
- [21] YOSHIDA S, TOMITA H. A case of Cronkhite–Canada syndrome whose major complaint, taste disturbance, was improved by zinc therapy[J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 2002, 546: 154–158.
- [22] DAWRA S, SHARMA V, DUTTA U. Clinical and endoscopic remission in a patient with Cronkhite–Canada syndrome[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(8): e84–e85.
- [23] AKIHITO T, SHUJI K, KAZUKI Y, et al. P095 The very interesting small bowel lesions of Cronkhite–Canada syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): S25–S25.
- [24] KUNNHI Y, YOSHIE K, KATO Y, et al. Polypoid lesions in the stomach and the colon: Cronkhite–Canada syndrome[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(9): 770.
- [25] 张宁, 杨晨皓, 周良瑞, 等. Cronkhite–Canada 综合征合并无症状新型冠状病毒感染一例[J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(2): 406–412.
- [26] 陈鑫, 李变霞, 朱兰平, 等. 罕见的息肉病–Cronkhite–Canada 综合征[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(16): 977–983.
- [27] WU Z Y, SANG L X, CHANG B. Cronkhite–Canada syndrome: from clinical features to treatment[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2020, 8(5): 333–342.
- [28] BETTINGTON M, BROWN I S, KUMARASINGHE M P, 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.
- [29] DONG J, MA T S, TU J F, et al. Surgery for Cronkhite–Canada syndrome complicated with intussusception: a case report and review of literature[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2022, 14(2): 200–210.
- [30] 骆维娜, 李骥, 钟华, 等. Cronkhite–Canada 综合征合并皮肤硬化性脂膜炎 1 例[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(1): 51–53.
- [31] ONOZATO Y, SASAKI Y, ABE Y, et al. Cronkhite–Canada syndrome associated with gastric outlet obstruction and membranous nephropathy: a case report and review of the literature[J]. *Intern Med*, 2020, 59(22): 2871–2877.
- [32] LIU S, RUAN G C, YOU Y, et al. A striking flail chest: a rare manifestation of intestinal disease[J]. *Intest Res*, 2019, 17(1): 155–156.
- [33] NEMADE N L, SHUKLA U B, WAGHOLIKAR G D. Cronkhite Canada syndrome complicated by pulmonary embolism—a case report[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 30: 17–22.
- [34] 刘爽, 金丽鑫, 张润丰, 等. Cronkhite–Canada 综合征发病机制及临床诊治研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(1): 59–62.
- [35] ZHU X, SHI H, ZHOU X, et al. A case of recurrent Cronkhite–Canada syndrome containing colon cancer[J]. *Int Surg*, 2015, 100(3): 402–407.
- [36] LIPIN S P, PAUL B, NAZIMUDEEN E, et al. Case of Cronkhite Canada syndrome shows improvement with enteral supplements[J]. *J Assoc Physicians India*, 2012, 60: 61–64.
- [37] MARTINEK J, CHVATALOVA T, ZAVADA F, et al. A fulminant course of Cronkhite–Canada syndrome[J]. *Endoscopy*, 2010, 42 Suppl 2: E350–E351.
- [38] SALMAN ROGHANI R, DE CASTRO J, AJUMABI A B. Clinical and endoscopic response to anti–tumor necrosis factor–alpha antibody therapy in a patient with Cronkhite–Canada syndrome[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2023, 11: 1–4.
- [39] 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.
- [40] RAMZI H T, ZAINAB Y, MANZOOR S, et al. Cronkhite–Canada syndrome— the first case from Pakistan: a case report[J]. *J Pak Med Assoc*, 2023, 73(3): 693–696.

(2024–05–22 收稿)