

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.01.008

· 防治实践 ·

4例基底细胞痣综合征临床报道及文献复习

王诗鹏^{1,2}, 张安东¹, 程丽², 陈宝勇², 温丽¹, 刘华蔚¹

1. 中国人民解放军总医院口腔科, 北京(100853); 2. 莱芜钢铁集团有限公司医院口腔科, 山东莱芜(271104)

【摘要】目的 探讨基底细胞痣综合征的发病情况、临床表现、诊断及治疗方法,为临床诊疗提供参考。**方法** 对2017年1月—2018年1月在中国人民解放军总医院收治的4例基底细胞痣综合征患者的临床资料进行分析,并回顾相关文献。**结果** 4例病例都接受了手术治疗,病理报告结果均为牙源性角化囊肿。术后随访期内,无1例复发。通过文献回顾分析,发现该综合征临床表现多样,其典型临床表现有:颌骨囊肿,皮肤多发痣或者癌,脊柱或肋骨畸形,眶距增宽、眼部疾病或特殊面型,颅内钙化。**结论** 基底细胞痣综合征是一种常染色体显性遗传病,其临床表现多样化,诊断常易被忽视。颌骨囊肿是该综合征的重要临床表现之一,及早诊断并采取正确的治疗方式才能使患者获得良好的生存质量。

【关键词】 基底细胞痣综合征; 牙源性角化囊肿; 常染色体显性遗传; 光动力治疗; 颅内钙化; 颌骨囊肿

【中图分类号】 R782 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)01-0041-05

【引用著录格式】 王诗鹏,张安东,程丽,等. 4例基底细胞痣综合征临床报道及文献复习[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(1): 41-45.

Basal cell nevus syndrome: 4 case reports and a literature review WANG Shipeng^{1,2}, ZHANG Andong¹, CHENG Li², CHEN Baoyong², WEN Li¹, LIU Huawei¹. 1. Department of Stomatology, General Hospital of China stomatology, Beijing 100853, China; 2. Department of Stomatology, Laiwu Iron and Steel Group Co., LTD Hospital, Laiwu 271104, China.

Corresponding author: LIU Huawei, Email: liuhua840222@126.com, Tel: 0086-10-66938317

【Abstract】Objective To summarize the incidence, clinical manifestations, diagnosis and treatment of basal cell nevus syndrome and to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Retrospective analysis of 4 cases of basal cell nevus syndrome admitted to the General Hospital of PLA during January 2017 to January 2018 and recent cases reported in the literature. **Results** In this study, 1 males and 3 females were included. The patients included a mother and her child. All 4 cases were surgically resected. Pathological reports included all keratocysts of the jaws. There has been no recurrence since follow-up. Through literature summarization and analysis, the clinical manifestations of this syndrome were found to be diverse. Typical clinical manifestations include multiple keratocysts of the jaws, multiple blepharospasms or cancers, deformities of the spine or ribs, increased brachial distance, eye diseases or special face intracranial calcification. **Conclusion** Basal cell nevus syndrome is an autosomal dominant genetic disorder. The clinical manifestations are diverse and the diagnosis is often overlooked. The incidence of cysts in the jaws is one of the important clinical manifestations of this syndrome. Early diagnosis and proper treatment improve patient survival and quality of life.

【Key words】 Basal cell nevus syndrome; Odontogenic keratocyst; Autosomal dominant inheritance; Photodynamic therapy; Intracranial calcification; Cysts in the jaw

【收稿日期】 2018-04-15; **【修回日期】** 2018-06-04

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81602393),解放军总医院临床扶持基金项目(2017FS-TSYS-3041)

【作者简介】 王诗鹏,主治医师,学士,Email: 18663494620@163.com

【通信作者】 刘华蔚,主治医师,博士,Email: liuhua840222@126.com, Tel: 0086-10-66938317

基底细胞痣综合征(basal cell nevus syndrome, BCNS)又称为Gorlin综合征、痣样基底细胞癌综合征(Nevoid basal cell carcinoma syndrome, NBCCS)^[1-2],是一种常染色体显性遗传病,由易恶变的多发性基底细胞痣、牙源性角化囊肿(odontogenic keratocyst tumors, KCOT)、脊柱和肋骨畸形、颅内钙化以及其他缺陷等组成。患者初期多以颌骨膨隆、疼痛、口内瘘管及皮肤多发色素痣等临床表现就诊。现就笔者所在科室2017年1月—2018年1月收治的4例基底细胞综合征病例的临床资料,结合近年来相关文献进行回顾性分析,报道如下。

1 临床资料

1.1 病例资料

2017年1月—2018年1月期间在中国人民解放军总医院收治的4例基底细胞痣综合征,男1例,女3例,年龄8~42岁,平均年龄(27.5 ± 14.5)

岁,包括一对母子。

1.2 临床表现

4例患者中,3例以颌骨膨隆就诊,1例以牙龈长期瘘管不愈就诊。4例患者均表现为牙源性角化囊肿,3例患者表现为典型的基底细胞痣综合征面容:前额宽大隆突,内眦距及瞳孔距增宽。颅内钙化3例,脊柱肋骨畸形2例,掌足凹陷1例,其中1例42岁女性患者并发鼻部多发基底细胞癌(图1a~1g),其子8岁,亦表现为眶距增宽、面部多发基底细胞痣、多发性颌骨囊肿及双手双掌多发掌跖凹陷(图1h~1k)。

1.3 治疗方法

对4例患者的颌骨囊肿均采取囊肿摘除及颌骨病灶刮治术,术中可见囊腔内有大量角化物,对囊腔骨壁进行电刀烧灼。其中1例并发鼻部基底细胞癌,行手术切除并局部转移额瓣修复,术后1周局麻下行断蒂术,恢复良好(图1)。



图1 基底细胞痣综合征病例照片
Figure 1 Images of basal cell nevus syndrome cases

2 结果

4例颌骨囊肿术后病理报告结果均为角化囊肿。术后随访期内无1例复发。1例并发鼻部基底细胞癌切除后邻近皮瓣修复,随访期内无复发。

3 讨论

3.1 发病机制与发生率

基底细胞痣综合征是由White于1894年首先发现。Gorlin和Goltz于1960年总结认为该疾病是一种特殊的以遗传形式存在的疾病。其发病率为1/125 800~1/556 000之间^[3],男女发病比率约为1:1^[4]。基底细胞痣综合征临床上常有阳性家族史。基底细胞痣综合征的发生与一种隐形肿瘤抑制基因PTCH1突变有关。被准确定位于9p22.3-31之间的PTCH1被发现具有89个突变位点,但是不存在突变热点,这使其存在广泛的等位基因异质性。Hedgehog信号通路是参与基底细胞痣综合征发病的主要信号传导通路^[5-7]。PTCH1和G蛋白偶联受体Smoothed(SMO)一起调控Hedgehog信号通路,导致基底细胞癌的生长^[8]。最近有已报道PTCH2和融合抑制子(SUFU)基因突变也参与了这一过程^[9],在基底细胞痣综合征中,突变的PTCH蛋白不能抑制SMO,不受控制的信号转导激活目标基因及其产物。分叉肋骨、手掌和足底的点状凹陷等基底细胞痣综合征的某些畸形可由PTCH的一个等位基因发生单独的点突变导致;而生殖细胞的一个等位基因突变可以产生遗传特性,但不存在表型效应;而肿瘤和囊肿的形成可能由两个等位基因同时失活导致^[10]。基底细胞痣综合征中一些少见畸形发生可能是由多种因素共同作用引起包括修饰基因、发育因素、环境因素及其他因素^[11]。目前尚缺乏可靠的基底细胞痣综合征的早期诊断方法,因此,利用有关PTCH基因多态性寻找早期筛查基底细胞痣综合征易感人群的分子标记物,尤其是对临床症状模糊的青少年患者有比较重要的临床意义^[12],同时PTCH1基因也被认为可以考虑作为基底细胞痣综合征的一个新的诊断标准^[13]。

3.2 临床表现

具有多器官表现的外、中胚层多种发育障碍是基底细胞痣综合征典型特征,其症状和体征颇多,在临床上可表现出100多种症状,皮肤、骨骼、眼、神经、生殖等主要器官系统的病变是目前已知且较明确的。面部或躯干多发的基底细胞痣或

癌,手掌及足底的特殊凹陷,部分或伴有粉刺和皮样囊肿是皮肤症状的主要表现;骨骼系统病变主要表现为颌骨囊肿、分叉肋骨、脊柱侧凸及隐形脊柱裂等;眼部病变,常表现为先天性白内障及青光眼;中枢神经系统病变主要表现为多部位的钙化,包括大脑镰、小脑幕、蝶鞍韧带及硬脑脊膜等,其中可见少部分特殊病变,包括成神经管细胞瘤(20%)和大脑发育迟钝(3%);女性生殖系统异常主要表现为卵巢囊肿、卵巢纤维瘤钙化及子宫纤维瘤等^[14],男性则常表现为性腺发育不全、隐睾等^[15]。

通过文献复习发现,牙源性角化囊肿是基底细胞痣综合征的主要临床表现,有文献报道约占75%^[16],因此临床上发现颌骨多发囊肿应首先考虑本病的可能。

3.3 诊断与鉴别诊断

诊断基底细胞痣综合征的条件包括主要标准和次要标准,主要标准为:①多发基底细胞癌,20岁以下的单个基底细胞癌或十个以上的基底细胞痣;②病理证实为角化囊肿,曲面断层可见半透明或多孔骨囊肿;③手掌、脚掌特殊凹陷;④颅内片层钙化或20岁以下的早期钙化;⑤直系亲属为基底细胞痣综合征患者。次要标准包括以下特征:正常身高发育完成后的巨头畸形、唇腭裂、额部隆起和中重度的眶距过宽、胸部畸形、脊椎异常、典型的手脚畸形及子宫纤维瘤。一般认为,存在2项主要诊断标准或一项主要和两项次要诊断标准,即可诊断为基底细胞痣综合征^[11]。研究发现,牙源性角化囊肿也与PTCH基因突变有关^[12],但仅表现为颌骨吸收破坏,影响面部外形与功能,无前者的其他临床表现。在临床中,伴有角化囊肿的综合征通常与非综合征病例治疗相同,但由于该综合征的发病隐蔽的特点,加上该综合征发病率较低,相关的系统症状很容易被临床医生忽略,导致漏诊^[17-18]。

3.4 治疗及预防

3.4.1 基底细胞痣的治疗 保守治疗是皮肤基底细胞痣的主要治疗方式,同时要密切观察并且要减少一些危险因素,如阳光暴晒、局部刺激。如果出现痣块增长迅速并伴有表面破溃现象,则癌变几率比较大,则需要手术治疗。Griner等^[19]的研究挑战了显微手术和激光治疗更具优越性的观念,认为对于基底细胞痣和癌,特别是在美学敏感的面部区域内的癌症,简单的局部切除是一种有效

且合理的外科手术方案。通常认为对直径 ≤ 2 cm的肿瘤,0.3~0.5 cm的切缘足够。对于直径 > 2 cm,特别是发病已久、位于前额及颞部的、复发的肿瘤,0.8~1.5 cm的切缘是比较安全的。非手术治疗主要包括局部用药治疗,如5-氟尿嘧啶(5-FU)、干扰素、类维生素A、光动力治疗等。其中类维生素A已被提议为全身用于化学预防基底细胞癌的药物,尽管有强烈的副作用,但高剂量长时间口服异维A酸已被广泛应用^[20]。最新研究表明:光动力治疗是治疗基底细胞癌的良好非瘢痕性治疗方案,红光(635 nm)和蓝光(400 nm)均具有良好的治疗效果^[21]。

另有学者通过研究提出,Hedgehog通路抑制剂Vismodegib为治疗晚期基底细胞癌提供了新的思路和方法,认为其可降低基底细胞癌综合征患者的手术次数。多篇文献证实了其对治疗基底细胞癌综合征的安全性和有效性^[22-23],显示出了基因治疗的广阔前景,但也有其他作者对其提出了质疑,认为会增加皮肤鳞状细胞癌的风险,目前还需要更大规模的多中心研究来评估vismodegib对该综合征治疗的长期疗效和风险^[24]。

3.4.2 颌骨囊肿的治疗 基底细胞癌综合征颌骨囊肿治疗方式有囊肿摘除术、刮治术、颌骨部分切除术、负压吸引术和减压术等^[25]。术前对囊肿波及的牙齿行根管充填,术中磨除囊腔内的牙根,可有效降低复发率。尽管如此,基底细胞癌综合征复发率仍然较高,约为20%~60%,因为角化囊肿是基底细胞癌综合征的主要病理表现,其生长特点是沿骨小梁成指状生长。在囊肿生长过程中,可能存在由病变诱导的局部骨吸收亢进^[26],并且该囊肿囊壁薄、容易破碎,卫星囊或微小的子囊常在囊壁内出现,所以多在术后5年内再次生长,故术后需定期复查。同时基底细胞癌综合征多个囊肿之间可有重叠或相邻,且囊壁上皮生长力活跃,加之多个囊肿发生时间不一,导致其复发率较单发囊肿高。所以对于该囊肿在治疗时要求更彻底的手术刮除,囊壁刮除后还要采取一些必要的治疗手段,如用碘伏、石炭酸或硝酸银、无水乙醇、电凝等灼烧,为进一步消灭子囊或可能残留的囊壁组织还可加用冷冻疗法,以降低复发率。对于较大的颌骨囊肿,可先行开窗减压术,半年至1年后囊肿明显缩小,再行二期刮治术。对于多次复发或病变范围太大的囊肿,可考虑行颌骨部分切除,同期行骨移植修复术,可有效防止复发并改善术

后患者面部形态及生活质量。另外,文献表明局部应用5-FU是针对牙源性角化囊肿的新型疗法,并提供了有针对性的分子治疗方法,认为其可有效降低术后发病率,对感染的牙源性角化囊肿效果尤其显著^[27]。

3.4.3 其他临床表现的治疗 对于基底细胞癌综合征的其他临床症状,需要分别对待。需要治疗或手术干预的有:唇腭裂、脊柱侧凸、隐形脊柱裂、成神经管细胞瘤、先天性白内障及生殖系统异常。需观察并密切随访的有:手掌及足底的特殊凹陷、分叉肋骨、大脑镰、小脑幕、蝶鞍韧带及硬脑脊膜钙化等。

对高度怀疑的基底细胞癌综合征患者,推荐避免阳光照射和定期行牙科检查,对非常年幼的孩子需进行发展评估和每年两次体检并行颌骨的X线片和定期的皮肤检查^[28]。对治疗后的患者,目前推荐每年定期随访,5年以后需每2年随访1次。然而大多数病例在幼年或青少年期已发病,大多在9岁即有某些临床表现,而至几十年后才诊为本病,不仅基底细胞癌已恶变,而且留下了带有遗传病的后代。因此,必须开展遗传咨询,应尽量在儿童期予以早期诊断,采取相应措施,对患者的预后具有积极的意义。

参考文献

- [1] Es M, Jy K, Alves CA, et al. Imaging modality correlations of an odontogenic keratocyst in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a family case report[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004, 98(2): 232-236.
- [2] Bakaeen G, Rajab LD, Sawair F, et al. Nevoid cell carcinoma syndrome: a review of the literature and a report of a case[J]. *Int J Pediatr Dent*, 2004, 14(4): 279-287.
- [3] Fujii K, Miyashita T. Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome): update and literature review[J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(5): 667-674.
- [4] 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.
- [5] Athar M, Li CZ, Kim AL, et al. Sonic hedgehog signaling in basal cell nevus syndrome[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 4967-4975.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Kato C, Fujii K, Arai Y, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome caused by splicing mutations in the PTCH1 gene[J]. *Fam Cancer*, 2017, 16(1): 131-138.

- [9] Charlene LM, Jason C. "PTCH"-ing it together: a basal cell nevus syndrome review[J]. *Dermatol Surg*, 2013, 39(11): 1557-1572.
- [10] Barreto D, Gomez RS, Bale AE, et al. PTCH gene mutations in odontogenic keratocysts[J]. *J Dent Res*, 2000, 79(6): 1418-1422.
- [11] Akbari M. Basal cell nevus syndrome(Gorlin syndrome): genetic insights, diagnostic challenges and unmet milestones, pathophysiology[J]. *Pathophysiol*, 2018, 25(2): 77-82.
- [12] 陶谦, 梁培盛. 2017版WHO牙源性肿瘤新分类之述评[J]. *口腔疾病防治*, 2017, 25(12): 749-754.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Bresler SC, Padwa BL, Granter SR. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (gorlin syndrome)[J]. *Head Neck Pathol*, 2016, 10(2): 119-124.
- [16] Hasheminia D, Nami V, Naghdi N. Conservative treatment protocol of keratocystic odontogenic tumor: report of a case with nevoid basal cell carcinoma syndrome and literature review[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2015, 14(suppl 1): 475-481.
- [17] Thomas N, Vinod SV, George A, et al. Gorlin-Goltz syndrome: an often missed diagnosis[J]. *Ann Maxillofac Surg*, 2016, 6(1): 120-124.
- [18] Visioli F, Martins CA, Heitz C, et al. Is nevoid basalcell carcinoma syndrome really so rare proposal for an investigative protocol based on a case series [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 68(8): 903-908.
- [19] Griner D, Sutphin D, Sargent LA. Surgical management of gorlin syndrome a 4-Decade experience using local excision technique [J]. *Ann Plast Surg*, 2015, 74(4): 467-470.
- [20] Palacios -Álvarez R, González-Sarmiento E, Fernández-Lópe Z. Gorlin Syndrome[J]. *Actas dermo-sifiligráficas (English Edition)*, 2018, 109(3): 278-281.
- [21] Maytin EV, Kaw U, Ilyas M, et al. Blue light *versus* red light for photodynamic therapy of basal cell carcinoma in patients with Gorlin syndrome: a bilaterally controlled comparison study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2018, 22: 7-13.
- [22] Chang AL, Arron ST, Migden MR, et al. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 120.
- [23] Tang JY, Ally MS, Chanana AM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in patients with basal-cell nevus syndrome: final results from the multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1720-1731.
- [24] Mohan SV, Chang J, Li SF. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(5): 527-532.
- [25] Pereira T, Tamgadge A, Sapdhare S, et al. Multiple keratocystic odontogenic tumors in nevoid basal cell carcinoma syndrome[J]. *Ann Maxillofac Surg*, 2015, 5(2): 1840-1842.
- [26] Wang HC, Jiang WP, Sima ZH, et al. Fibroblasts isolated from a keratocystic odontogenic tumor promote osteoclastogenesis *in vitro* via interaction with epithelial cells[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(2): 170-177.
- [27] Ledderhof NJ, Caminiti MF, Bradley G, et al. Topical 5-fluorouracil is a novel targeted therapy for the keratocystic odontogenic tumor[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2017, 75(3): 514-524.
- [28] Muzio LL, Pastorino L, Sonja L, et al. Clinical utility gene card for: Gorlin syndrome -update 2013[J]. *Eur J Human Genet*, 2013, 21(10). doi:10.1038/ejhg.2012.299.

(编辑 张琳, 栾修文)