

- [27] Liang M, Chen X, Xue F, et al. Diffusion-weighted imaging of injuries to the visual centers of the brain in patients with type 2 diabetes and retinopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1153-1156. DOI: 10.3892/etm.2017.4582.
- [28] Singh-Bains MK, Waldvogel HJ, Faull RL. The role of the human globus pallidus in Huntington's disease[J]. Brain Pathol, 2016, 26(6): 741-751. DOI: 10.1111/bpa.12429.
- [29] Raghav A, Singh P, Ahmad J. New insights into bioelectronic

medicines: A new approach to tackle diabetic peripheral neuropathy pain in clinics[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1011-1014. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.021.

(收稿日期:2020-03-12 修回日期:2020-07-28)

(本文编辑:张宇)

· 病例报告 ·

迟发性着色性干皮病继发两种眼睑恶性肿瘤 1 例

柯丹丹 刘荣 罗班 项楠

华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科, 武汉 430030

通信作者: 项楠, Email: hongnam2@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200825-00609

A case of tardive xeroderma pigmentosum secondary with two kinds of eyelid malignant tumors

Ke Dandan, Liu Rong, Luo Ban, Xiang Nan

Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Xiang Nan, Email: hongnam2@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200825-00609

患者,女,46岁,自诉自2004年初面部皮肤出现棕褐色色素斑,日晒后加重,无自觉症状。患者右眼下睑有一黑痣样肿物,逐渐增大,于2004年6月在外院行右眼下睑肿物切除,病理诊断结果为右眼下睑基底细胞癌。2007年10月患者右侧面部出现一黑色肿物,再次于外院行手术切除,病理诊断结果为右侧面部基底细胞癌。2013年8月患者因左侧耳廓及面部多发肿物在外院行手术切除,病理诊断结果为左耳廓恶性黑色素瘤、面部基底细胞癌,术后于华中科技大学同济医学院附属同济医院行左侧耳廓局部放射治疗。2015年患者右眼下睑及左额部出现黑色肿物,反复破溃,搔抓后易出血,生长迅速,于2015年6月18日至华中科技大学同济医学院附属同济医院就诊。患者既往无特殊病史;父母系表兄妹近亲结婚,家系中无类似病史。体格检查结果显示,躯体、智力发育正常,身高、听力均正常。全身系统检查无异常。额部、面颊、口周、耳廓、颈部以及双手前臂等曝光处均可见棕褐色雀斑样色素斑,间有萎缩性瘢痕,皮肤粗糙,形成特殊面容(图1,2)。右眼外眦部可见一大小约1.5 cm×1.5 cm黑色肿物,表面欠光滑,可见血痂,不可推动,侵犯局部上下睑,并与球结膜粘连,下睑全层缺损,皮下软组织暴露(图3)。右眼内眦及下睑有陈旧性瘢痕,右眼球运动尚可,左侧眉弓上方可见硬币大小黑色肿物,表面破溃结痂,中央凹陷,左眼下睑外翻(图1)。双眼裸眼视力均为0.8,结膜未见充血,角膜透明,前房深度正常,瞳孔正圆,直径3 mm,对光反射灵敏,晶状体尚透明,眼底未见异常。实验室检查结果显示血尿常规、肝肾功能等检查未见异常。PET-CT结果显示,右眼下

睑结节,代谢增高,结合病史考虑恶性肿瘤复发,未见转移。2015年6月22日请皮肤科医生会诊,根据患者父母为近亲结婚、典型的色素斑和萎缩斑皮损表现及多次肿瘤病理结果,临床诊断为着色性干皮病(xeroderma pigmentosum, XP)。患者于2015年6月25日在全身麻醉下行右眼睑占位切除+游离植皮+眼睑重建+左侧眉弓占位切除术(图4A)。术后3个月复查,可见伤口I期愈合,植片成活(图4B)。术后病理检查显示:(1)右眼下睑肿物,光学显微镜下见肿瘤组织弥漫性生长,主要由



图1 患者面部外观 出现大小不一的棕褐色雀斑样色素斑,皮肤粗糙,形成特殊面容,右眼外眦部可见黑色肿物,左侧眉弓上方可见硬币大小黑色肿物,表面破溃结痂 图2 患者前臂伸侧外观 呈现大小不一的棕褐色雀斑样色素斑,间有萎缩性瘢痕,皮肤粗糙 图3 患者右眼外观 右眼外眦部可见一大小约1.5 cm×1.5 cm黑色肿物,表面可见血痂,侵犯局部上下睑,下睑全层缺损,皮下软组织暴露 图4 患者术后面部外观 A:将右眼睑及左眉弓肿物完整切除,右眼睑全层缺失,取耳后皮片移植 B:术后3个月,可见伤口I期愈合,皮片成活

上皮样细胞构成,细胞增生活跃,异型性明显,部分瘤细胞内可见黑色素颗粒(图5);免疫组织化学染色检查结果显示,肿瘤细胞 S-100(+),HMB45(+),Melan-A(+),VIM(局灶+),CK(-),LCA(-),Ki-67 LI 60%,诊断为恶性黑色素瘤。(2)左侧眉弓肿物,显微镜下可见大小不等的基底样细胞巢,细胞异型性明显,细胞巢外周瘤细胞呈栅栏状排列,符合基底细胞癌特征(图6)。术后辅以放射治疗,并嘱患者严格长期避光。2017年2月患者因左眼外眦出现黑色肿物就诊并行左眼眼睑肿物切除+外眦成形+皮瓣转位术,病理结果显示左眼外眦基底细胞癌。2018年5月患者因左眼上下睑及右侧面部出现肿物再次就诊并行面部多发肿物切除+眼睑成形术,病理结果显示左眼上下睑基底细胞癌,右侧面部恶性黑色素瘤。

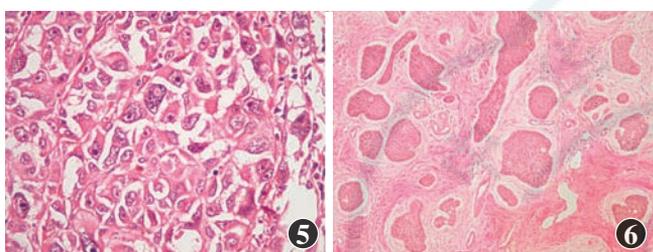


图5 右眼下睑肿物组织病理学观察 光学显微镜下见肿瘤组织呈弥漫性生长,主要由上皮样细胞构成,细胞增生活跃,异型性明显,部分瘤细胞内可见黑色素颗粒(HE,×400) 图6 左侧眉弓肿物组织病理学观察 光学显微镜下可见大小不等的基底样细胞巢,细胞异型性明显,细胞巢外周瘤细胞呈栅栏状排列(HE,×100)

讨论 XP 于 1870 年由 Kaposi 首次报道,是一种极其罕见的常染色体隐性遗传性皮肤病,不仅严重影响患者外观,而且危及生命。据文献报道中国 XP 发病率约为二十五万分之一,常见于有近亲婚配史的家系中。XP 的发病机制为皮肤组织内缺乏核酸内切酶,不能修复被紫外线损伤的 DNA,从而导致细胞损伤、凋亡和恶变。到目前为止,共发现 8 个与 XP DNA 损伤修复缺陷相关的基因: XPA、XPB、XPC、XPD、XPE、XPF、XPG 以及一个变异型 XPV;这些基因编码的蛋白质参与核苷酸切除修复,识别和修复由紫外线辐射引起的 DNA 损伤,8 种基因中的任何一种发生突变均可引起 XP^[1-2]。患者一般在出生后 6 个月至 3 岁发病,主要特点为光敏性、皮肤色素改变,及早期发展为皮肤癌的倾向。典型的皮损为日光暴露区域皮肤,如面部、眼、唇、前臂伸侧等出现棕色雀斑样色素沉着,其间夹杂有萎缩斑,皮肤干燥脱屑及癌变等,但无自觉症状;除皮肤症状外,患者的神经系统及眼部也有受累。Bradfor 等^[3] 研究报道,约 24% XP 患者有进行性神经退行性变,包括智力下降、听力受损、言语异常、共济失调等。而 Lim 等^[4] 研究报道,约 93% 的 XP 患者有眼部病变,常发生于眼表,包括结膜黑色素瘤、角结膜炎、眼睑恶性肿瘤。XP 患者眼睑常见的恶性肿瘤是鳞状细胞癌、基底细胞癌和黑色素瘤,XP 患者患非黑色素细胞皮肤癌的风险是一般人群的 1 万倍,患黑色素瘤的风险是一般人群的 2 千倍,癌细胞的广泛转移是其死亡的主要原因之一^[2]。肖生祥等^[5] 研究报道,39 例 XP 患者中有 26 例在 3 岁前发病,患者父母是近亲婚配的占 61.3%,而发生皮肤癌的平均年龄为 19.3

岁。XP 患者早期皮肤病理检查可见表皮过度角化,真皮慢性炎性细胞浸润,基底层黑色素细胞增加;中期病理检查可见表皮细胞排列紊乱,真皮及基底色素更明显;晚期可见细胞异型性增多,表现为各种恶性肿瘤的改变^[6]。根据典型皮损表现、家族近亲结婚史和皮肤组织病理检查较容易诊断 XP,而最终的金标准仍是基因诊断。XP 多在 3 岁前发病,少数患者成年后发病,称为迟发性着色性干皮病,此类患者症状较轻,早期干预后生存期较长。本例患者自 32 岁开始发病,为迟发性 XP,并继发恶性黑色素瘤、基底细胞癌 2 种眼睑恶性肿瘤,临床较罕见。

XP 目前尚无有效的治疗方法,禁止近亲结婚和产前诊断为降低其发病率的有效方法。目前 XP 的主要治疗措施是避光和肿瘤早期治疗。严格避光的生活方式包括穿紫外线防护服、外用防晒霜、戴防紫外线眼镜等,可使患者的皮损症状减轻,降低皮肤癌的发生率,需注意的是长期遮光应当补充适量维生素 D;另外,鉴于 XP 患者眼部并发症发病率较高,定期眼科检查对 XP 患者非常重要;而对可疑或已发生癌变患者,首选手术治疗彻底切除病灶,创面修复如游离植皮或临近皮瓣等方法对延长患者生命有积极作用。本例患者右眼下睑黑色素瘤切除+游离植皮术后随访 3 年局部均无复发。最近有研究表明局部应用修复酶能降低患者皮肤癌和癌前病变发生和发展的概率,目前已进入临床试验阶段^[7-8]。基因治疗的动物实验研究也取得了新的进展,为 XP 患者带来了新的希望^[9]。

利益声明 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Di Giovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(3 Pt 2): 785-796. DOI: 10.1038/jid.2011.426.
- [2] Black JO. Xeroderma pigmentosum [J]. Head Neck Pathol, 2016, 10(2): 139-144. DOI: 10.1007/s12105-016-0707-8.
- [3] Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair [J]. J Med Genet, 2011, 48(3): 168-176. DOI: 10.1136/jmg.2010.083022.
- [4] Lim R, Sethi M, Morley A. Ophthalmic manifestations of xeroderma pigmentosum: A perspective from the United Kingdom [J]. Ophthalmology, 2017, 124(11): 1652-1661. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.04.031.
- [5] 肖生祥, 楚雍烈, 刘艳, 等. 着色性干皮病 39 例临床分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2005, 19(10): 606-607. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7089.2005.10.012. Xiao SX, Chu YL, Liu Y, et al. Clinical analysis of 39 cases with xeroderma pigmentosum [J]. 2005, 19(10): 606-607. DOI: 10.3969/j.issn.1001-7089.2005.10.012.
- [6] 李慧, 徐支芳, 刘晓红, 等. 幼儿着色性干皮病伴发角化棘皮瘤 1 例 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(8): 941-942. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2014.08.034.
- [7] Yarosh D, Klein J, O'Connor A, et al. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study [J]. The Lancet, 2001, 357(9260): 926-929.
- [8] Zahid S, Brownell I. Repairing DNA damage in xeroderma pigmentosum: T4N5 lotion and gene therapy [J]. J Drugs Dermatol, 2008, 7(4): 405-408.
- [9] Dupuy A, Sarasin A. DNA damage and gene therapy of xeroderma pigmentosum, a human DNA repair-deficient disease [J]. Mutat Res, 2015, 776: 2-8. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.08.007.

(收稿日期: 2019-11-08 修回日期: 2020-08-25)

(本文编辑: 张宇)