



Yuan's General Hospital

## 消化系病中心臨床論壇

Clinical Forum of Institute of Hepato-Gastroenterology

發行單位:阮綜合醫院消化系病中心

地址: 高雄市 成功一路162號, 電話: (07)335-1121 • 傳真: (07) 335-4114

董事長: 阮仲洲

迎接新未來  
邁向新世紀

Vol14, No2, Apr, 2014

## 從皮脂腺腫瘤到大腸癌—Muir-Torre症候群

### From sebaceous gland tumors to colon cancer- Muir-Torre syndrome

消化系內科 孫盟舜醫師

50歲的莊先生意外發現右邊肩膀長了一顆腫瘤，觀察了四個月，越想越不放心，於是請本院外科醫師切除。沒想到病理竟然是皮脂腺癌。一個月之後，莊先生背部又長了一顆腫瘤，趕快切除下來。病理檢查幸好只是皮脂腺瘤。沒想到半年之後，莊先生背部又長了一顆腫瘤，趕快再切除下來。雖然病理報告還是皮脂腺瘤，但是外科醫師想想不對徑，於是安排莊先生到消化內科做大腸鏡檢查，果然發現莊先生罹患了大腸癌。於是安排住院，順利的將大腸癌徹底切除。經由一系列詳細的檢查，我們發現莊先生帶有家族遺傳性的特殊基因缺陷，是屬於Muir-Torre症候群，才會在年輕的時候發生大腸癌，同時伴隨有皮膚的病變。這時候莊先生才回想起他20年前也曾經接受過大腸鏡檢查，發現有大腸息肉，切除下來的病理報告也是惡性腫瘤。莊先生以為切除下來就沒事了，因此不以為意，沒有繼續追蹤。莊先生也想起他的哥哥在30多歲時，就是因為大腸癌而過世，沒想到自己到了50歲，還是擺脫不了大腸癌的威脅。

### 討論

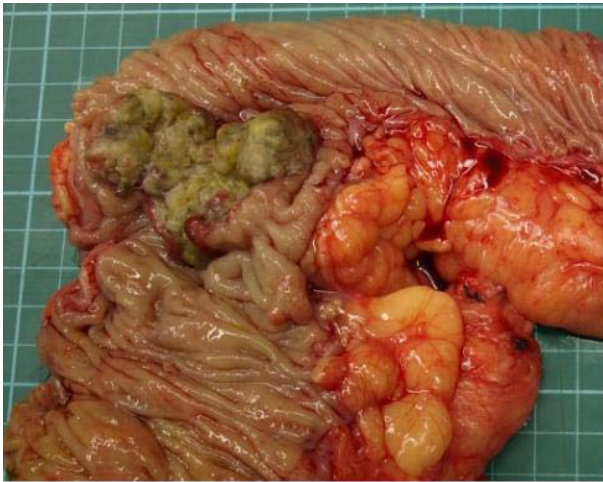
大腸癌在目前國民癌症排行榜中，不是第一就是第二，重要性與日俱增。其中，有一部分特殊的大腸癌患者，伴隨有皮膚的病變。比較有名的，例如Peutz-Jeghers syndrome、Cowden's syndrome、Gardner's syndrome等等，Muir-Torre syndrome也是其中之一。

Muir-Torre syndrome目前被認為還是屬於Lynch syndrome的一種，都是因為帶有所謂DNA錯誤配對修復系統〈DNA Mismatch Repair System, MMR〉的基因突變，造成腫瘤的發生。

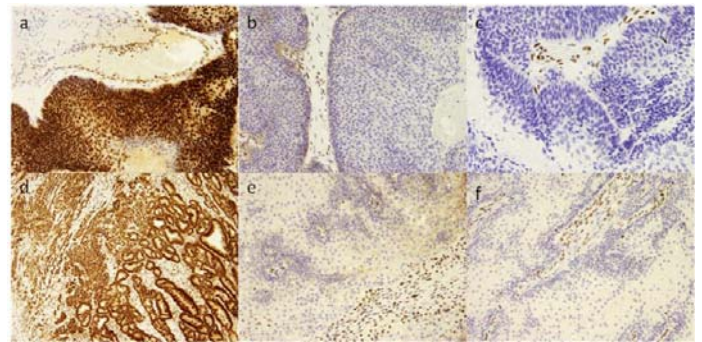
Lynch syndrome是一種體染色體顯性遺傳疾病〈autosomal dominant disorder〉，大約2%到3%的大腸癌是因為Lynch syndrome相關的大腸癌。目前可以利用所謂的Amsterdam II criteria或是Bethesda guidelines來診斷Lynch syndrome，一般來說，如果發現年輕的大腸癌病患，大腸癌是出現在右側大腸，特別是分化不良的大腸癌，或是含有黏液性的大腸癌，就要懷疑可能是Lynch syndrome。如果病患又伴隨有皮脂腺瘤、皮脂腺癌、或是角化棘皮瘤〈Keratoacanthoma〉，就要懷疑可能是Muir-Torre syndrome。

由於DNA MMR的基因突變，造成身體多處多發性腫瘤的發生。在Muir-Torre

syndrome 的特點，是伴隨有皮脂腺腫瘤的內臟器官腫瘤，最常見的是消化道腫瘤，其次是泌尿生殖器官腫瘤。而在消化道腫瘤中，又以大腸癌最常見，佔了 6 成。在診斷出 Muir-Torre syndrome 的時候，有 2 成的病患，先出現皮脂腺腫瘤，然後才出現內臟器官腫瘤。有 6% 的病患是同時出現有皮脂腺腫瘤與內臟器官腫瘤。有 6 成的病患，先出現內臟器官腫瘤，然後才出現皮脂腺腫瘤。一般而言，皮脂腺腫瘤是屬於比較罕見的腫瘤，因此一旦發現有皮脂腺腫瘤，最好再進一步檢查病患有沒有消化道或是泌尿生殖器官的腫瘤。如果有消化道或是泌尿生殖器官的腫瘤，又有家族病史，就可以做基因檢測看是否有 DNA MMR 的基因突變。



圖一、大腸癌腫瘤



圖二、病理學染色

## Reference

1. Muir EG, Bell AJY, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg.* 1967; 54:191-195.
2. Torre D. Society transactions: New York Dermatological Society, Oct 24, 1967 (multiple sebaceous tumors). *Arch Dermatol.* 1968; 98:549-551.
3. Cohen PR, Kohn SR, Curzrock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. *Am J Med.* 1991;990:606-613
4. Esche C, Kruse R, Lamberti C, et al. Muir-Torre syndrome: Clinical and molecular genetic analysis. *Br J Dermatol.* 1997; 136:913-917.
5. Ponti G, Ponz de LM. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol* 2005; 6:980-7. *Dermatol Clin.* 1995; 13:79-89.
6. Lee BA, Yu L, Ma L, Lind AC, Lu D. Sebaceous neoplasms with mismatch repair protein expressions and the frequency of co-existing visceral tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec; 67(6):1228-34.
7. Jones B, Oh C, Mangold E, Egan CA. Muir-Torre syndrome: diagnostic and screening guidelines. *Aust J Dermatol* 2006; 47: 266-9.
8. Akhta S, Oza K, Khan S, et al. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejuna and ureteral cancer and a review of literature. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41:681-686.
9. Bayer-Garner IB, Givens V, Smoller B. Immunohistochemical staining for androgen receptors. A sensitive marker of sebaceous differentiation. *Am J Dermatopathol.* 1999;

- 21:426-431.
10. Olschawang S, Bonaiti C, Feingold J, et al. HNPCC syndrome: identification and management. *Rev Med Interne* 2005; 26: 109-18.
  11. Ponti G, Losi L, Predroni M, et al. Value of MLH1 and MSH2 mutations in the appearance of Muir-Torre syndrome phenotype in HNPCC patients presenting sebaceous gland tumors or keratoacanthomas. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2302-7.
  12. Marazza G, Masouye I, Taylor S, et al. An illustrative case of Muir-Torre syndrome: contribution of immunohistochemical analysis in identifying indicator sebaceous lesions. *Arch Dermatol* 2006; 142:1039-42.
  13. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Cappel MA, et al. Screening for Muir-Torre syndrome using mismatch repair protein immunohistochemistry of sebaceous neoplasms *J Genet Couns.* 2013; 22(3):393-405.

## TG 13急性膽管炎診斷標準及嚴重程度評估

# TG13 Guidelines for Diagnosis and Severity Grading of Acute Cholangitis

消化外科 陳效衡 醫師/ 董弘一 醫師

急性膽管炎<sup>1</sup>是消化科常見的疾病。除非適當且適時的治療。病人常常有機會變成嚴重或致命的感染症，例如菌血症。一百多年來，臨床常常只是以 Charcot's<sup>2</sup> 三徵 (腹痛，發燒，黃疸)來診斷，但 Charcot's 三徵，僅僅是表示臨床上的症狀，在臨床上是有很高的特異性 (95.9%)，任何一個徵候出現，都強烈的暗示有急性膽管炎的存在。但它的敏感度却又十分的低 (僅僅只有 26.4%)，往往造成治療上的延誤。

所以在 2007 年 Tokyo Guidelines (TG07) 出版之前，世界上並沒有一個診斷的標準，更沒有一個關於急性膽管炎嚴重度的評估，這也造成了急性膽管炎治療上很大的困擾，錯失了治療的時效性。

2007 年 Tokyo Guidelines (TG07) 出版，第一次有了關於膽囊炎 (cholecystitis), 膽管炎 (cholangitis) 的診斷標準(diagnostic criteria) 和嚴重程度評估 (severity assessment criteria)。自 TG07 公佈以來，普遍的被世界接受，當作標準來應用。但公佈幾年來，TG 07 仍有些關鍵的限制和缺失；它的診斷標準(diagnostic criteria)，並沒有足夠的敏感性 (sensitivity)。而它的嚴重程度評估 (severity assessment criteria) 也較不適合臨床來使用。對 TG07 而言，在診斷確定時，要區分 Grade I 和 GradeII 是非常不容易的，所以也較易錯失引流的時效性。

所以自 2010 開始 Tokyo Guidelines 工作團隊又不斷的補強更新。將急性膽囊炎，急性膽管炎建立了更新的診斷標準和嚴重程度評估分類。在 2013 年發表了，更新的東京指引 - TG13。

更新的東京指引(TG13)有較高的敏感度(91.8%)和特異性(77.7%)。因此 TG13 也比 TG07 有更好的診斷能力。而 TG13 更將膽管炎的嚴重程度評估分成三級。方便做治療的指引。

三級分級如下：

Grade III：合併器官衰竭。

Grade II：須早期實行膽道引流。

Grade I：

對 TG13 而言，在診斷標準上，它增加了膽汁淤積、發炎在臨床及在血液實驗數據的表現，以及影像學上的發現三方面。

另外 TG13 基於實証，它也列了五個預測不好預後的因子。

- 1、Hyperbilirubinemia
- 2、High fever
- 3、Leukocytosis
- 4、elderly

5、hypoalbuminemia

五個中有二個，即可歸為 Grade II

TG13 急性膽管炎診斷標準

A. 全身性發炎反應		
A-1. 發燒/或寒顫		
A-2. 實驗室數據：有發炎的證據		
B. 膽汁淤積		
B-1. 黃疸		
B-2. 實驗室數據：不正常的肝功能		
C. 影像 (Imaging)		
C-1. 膽道擴張		
C-2. 有病因的影像證據 (例如狹窄，膽道結石，支架等等)		
懷疑的診斷：有一個 A + 一個 B 或 C		
確定的診斷：有一個 A + 一個 B 再加一個 C,		
注釋：		
A-2: 不正常的白血球計數 (WBC), CRP 上昇, 其他表示發炎的指標		
B-2: 血清肝功能指數增加，例如 ALP, $\gamma$ GTP (GGT), AST and ALT levels.		
其他有助於診斷急性膽管炎的因素包括：右上腹痛或上腹痛，有過膽道疾病的病史(例如，胆結石)，以前曾做過膽道方面的處置或曾有膽道支架的置放。		
在急性肝炎中，全身性的發炎反應，是不常見的。診斷不易時，往往須要做病毒學或血清的試驗來做鑑別診斷。		
診斷標準值		
A-1	發燒	BT >38 °C
A-2	發炎的證據	WBC ( $\times 1000/\mu\text{L}$ )
		CRP (mg/dl)
B-1	黃疸	T-Bil $\geq 2$ (mg/dL)
B-2	不正常的	ALP (IU) >1.5 $\times$ STD

肝功能指數	$\gamma$ GTP (IU)	$>1.5 \times \text{STD}$
	AST (IU)	$>1.5 \times \text{STD}$
	ALT (IU)	$>1.5 \times \text{STD}$

## TG13 急性膽管炎嚴重度評估的標準

## Grade III (嚴重) 急性膽管炎

“Grade III” 急性膽管炎定義為急性膽管炎合併有下列一項器官或組織功能障礙。

1. Cardiovascular dysfunction	Hypotension requiring dopamine $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ per min, or any dose of norepinephrine
2. Neurological dysfunction	Disturbance of consciousness
3. Respiratory dysfunction	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio $<300$
4. Renal dysfunction	Oliguria, serum creatinine $>2.0 \text{ mg}/\text{dl}$
5. Hepatic dysfunction	PT-INR $>1.5$
6. Hematological dysfunction	Platelet count $<100,000/\text{mm}^3$

## Grade II (中度) 急性膽管炎

“Grade II” 急性膽管炎定義為合併有下列中二項：

1. 不正常白血球 ( $>12,000/\text{mm}^3$ ,  $<4,000/\text{mm}^3$ )
2. 高燒 ( $\geq 39^\circ\text{C}$ )
3. 年齡 ( $\geq 75$  years old)
4. 高膽血症 (total bilirubin  $\geq 5 \text{ mg}/\text{dL}$ )
5. 低白蛋白血症 ( $<\text{STD} \times 0.7$ )

## Grade I (輕度) 急性膽管炎

“Grade I” 急性膽管炎定義為：在急性膽管炎診斷確定時不符合 Grade III (嚴重) 或 Grade II (中度) 的急性膽管炎的標準。

## 注意

早期診斷，早期膽道引流以及抗生素的使用是急性膽管炎的基本治療，不單單 Grade III (嚴重) 和 Grade II (中度) 適用也於 Grade I (輕度)。

因此，建議急性膽管炎的病人，如果剛開始的內科治療無效須及早作膽道引流。

## 討論

TG Guidelines 的發行不僅讓急性膽管炎有了診斷的標準，更在嚴重度的區分有依據，使治療上能更有時效性。TG13 的改版，相較於 TG07，不但敏感率，特異性提高。更重要的是，在嚴重度的區分，可輕易的區分出 Grade I 和 Grade II，使胆道引流能及早施行。

## Reference

- <sup>1</sup> 急性膽管炎：早期對急性膽管炎的定義較不清楚，在這裡我們對急性膽管炎的定義是：1，有看到膿性的胆汁。2，胆道引流後，臨床症狀消退。3，在抗生素使用之後，治療得到改善。三者有其一。
- <sup>2</sup> Charcot's Triad：Charcot's triad 僅僅是急性膽管炎的臨床表現，不能以此當作診斷標準。更不能作為嚴重度評估的依據。(據報告符合 Charcot's triad 的病人僅 11.8%符合 Grade III；而 Grade III 的病人也有 80%不符合 Charcot's triad 的表現。)
- <sup>3</sup> Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med.* 1992; 326(24):1582–6.
- <sup>4</sup> Leung JW, Chung SC, Sung JJ, Banez VP, Li AK. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet.* 1989; 1(8650):1307–9.
- <sup>5</sup> Tsuyuguchi T, Sugiyama H, Sakai Y, Nishikawa T, Yokosuka O, Mayumi T, et al. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012; 19:557–65.