

多发副神经节细胞瘤 1 例报告并文献复习

王科¹, 谢思宁², 郝淑煜¹, 王亮¹, 冯洁³, 张力伟¹, 张俊廷¹, 吴震¹

1. 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科
2. 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科
3. 首都医科大学神经外科研究所

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.017

一般认为,起源于肾上腺髓质嗜铬细胞的神 经内分泌肿瘤称为嗜铬细胞瘤 (phaeochromocytoma, PCC),而起源于肾上腺髓质以外的嗜铬细胞肿瘤 统称为副神经节细胞瘤 (paraganglioma, PGL),二者 合成为 PPGL^[1]。WHO 将其起源的肿瘤归为神经 内分泌肿瘤,而根据功能和嗜铬性的不同,PPGL 可 分为两类,一类为与交感系统密切相关、具有交感 特性、嗜铬染色阳性者 (分泌儿茶酚胺类递质),另 一类为与副交感系统关系密切、具有副交感特性、 嗜铬染色阴性者 (不分泌儿茶酚胺类递质)^[2,3]。 副神经节细胞瘤可起源于全身多处,其中,胸腹部 嗜铬细胞起源的副神经节细胞瘤,常为儿茶酚胺分 泌型,头颈部副神经节细胞瘤常起源于胚胎神经嵴 组织的特殊神经化学感受器,如颈动脉体部、颈静 脉、鼓室部和迷走神经副神经节,常为儿茶酚胺不 分泌型,位于颈静脉孔区的副神经节细胞瘤,又称 为颈静脉球瘤、化学感受器瘤、血管球瘤等^[2,4]。

副神经节细胞瘤是一种少见病,文献报道 PPGL 患病率约为 0.2%~0.6%,年发病率为 2~5 人/百万人,颈静脉孔副神经节细胞瘤占头颈部 肿瘤的 0.06%^[1,5]。各年龄阶段均可发病,高峰发 病期为 30~50 岁,没有明显的性别差异^[1]。PPGL 具有一定的遗传性,占 35%~40%,遗传性肿瘤患 者发病年轻,且多病灶,容易具有血管活性儿茶酚 胺类递质分泌特点。此外,副神经节细胞瘤具有一 定的转移倾向,称之为恶性^[2]。具有儿茶酚胺类递 质分泌功能的 PPGL,在临床上表现为高血压及其

相关并发症,如高血压发作时“头痛、心悸、多汗” 三联征,对临床诊断具有重要意义^[2]。无内分泌功 能的副神经节细胞瘤常诊断较困难,常因其他因素 发现,如颈静脉孔区副神经节细胞瘤,患者常因出 现听力下降、声音嘶哑等病情而发现^[5,6]。PPGL 的 治疗首选手术治疗,尤其是散发病灶,值得指出 的是,PPGL 的术前必须进行充分的术前准备,以避 免儿茶酚胺分泌型 PPGL 围手术期出现血压大幅波 动而危及患者生命。此外,根据病灶的位置和大 小,可以选择栓塞治疗、放疗或联合治疗^[2,6]。

回顾性分析北京天坛医院神经外科 7 病房收 治的一例多发副神经节细胞瘤病例。病例收集经 首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审核 并保护。

1 病例介绍

患者男性,19 岁,主因“发现颅内占位性病变 9 个月,声音嘶哑 2 月”门诊以颈静脉孔区占位性病 变入院。患者因 9 个月前因“肺炎”行 CT 检查发 现腹部异常占位,予以 PET 检查示全身多发占位 (腹部、颈静脉孔区),当地医院行腹部手术治疗, 病理报告示副神经节细胞瘤。入院患者呈瘦高体 型,神经系统查体示声音嘶哑,吞咽及饮水稍有呛 咳,余神经系统查体未见明显异常,血压及心率正 常。专科查体时正中腹部至会阴部陈旧性手术瘢 痕。完善术前检查,包括腹部超声及肾上腺 CT 检 查,监测血压及心率等,未及明显异常。颈静脉孔 区病灶血管造影检查示右侧颈静脉孔区富血管病

基金项目:国家自然科学基金(81672506,),北京市优秀人才(2016000021469G212,),北京天坛医院青年课题(2015-YQN-01,)

收稿日期:2017-06-10;修回日期:2017-08-02

作者简介:王科(1986-),男,博士,医师,主要研究方向:颅脑肿瘤。

通讯作者:吴震(1955-),男,博士,主任医师,主要研究方向:颅底与脑干肿瘤。

灶(图1 H)。头部MR及CT检查显示颈静脉孔区占位(图1 A-D),予以极外侧入路肿瘤切除术,术中全切除肿瘤。术后患者出现一过性吞咽困难病情,予以鼻饲营养及对症治疗,患者恢复过程平

稳,于术后1周恢复自主进食,声音嘶哑病情基本同术前,主动及被动咳嗽反射良好,血压及心率平稳。术后MR显示肿瘤切除程度满意(图1 E-G),随访三月,患者KPS 90分,声音嘶哑症状未缓解。

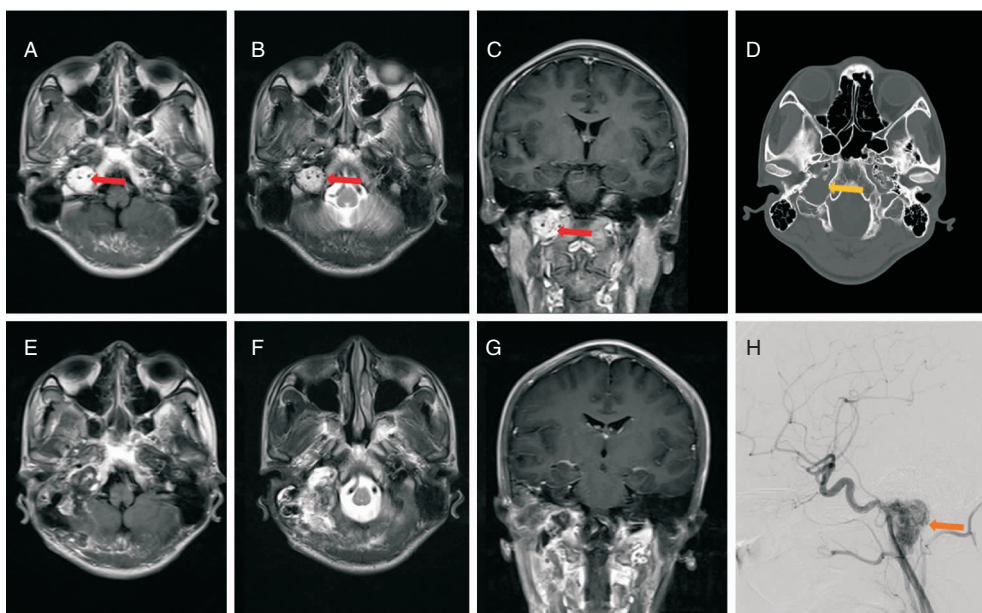


图1 颈静脉孔区副神经节细胞瘤

A-C, MRI 扫描提示颈静脉孔区占位,病灶(红色箭头)位于右侧颈静脉孔区,T2 呈高信号,可见血管流空影,增强扫描可见病灶强化明显;D, CT 薄层扫描,可见右侧颈静脉孔区扩大(黄色箭头);E-G;术后影像学图像,显示肿瘤全切除;H,术前 DSA 造影,可见富血供病灶(橙色箭头)。

2 讨论

副神经节细胞瘤是一类少见的神经内分泌肿瘤,具有遗传性和散发性发病的特点^[1,2]。目前认为,肿瘤可分为两种类型,一种为起源于嗜铬细胞,具有分泌儿茶酚胺类递质功能,包括嗜铬细胞瘤和部分分泌型副神经节细胞瘤;另外一种为化学感受器细胞起源,不分泌儿茶酚胺类递质。临床上颈静脉孔区副神经节细胞瘤多属于后者^[2,3]。全身多发副神经节细胞瘤少见,常为基因突变或遗传性相关^[8]。目前认为,参与 PPGL 发生的主要基因突变可分为两大类,第一类为与假性缺氧信号通道相关,包括 PHD2, VHL, SDHx, IDH, HIF2A, FH 等,这些基因的突变导致肿瘤细胞假性缺氧,从而诱发肿瘤出现富血管性改变,包括血管内皮生长因子及受体的上调等;第二类为涉及细胞内信号传导通道异常激活的基因突变,如 PI3K/AKT 及 mTOR 信号传导通道等,参与肿瘤的发生发展^[1,7,8]。这些致病基因突变,往往产生不同的肿瘤综合征,从而出现不

同的临床表现亚型,如 VHL 基因突变可导致 von Hippel-Lindau 综合征,患者出现全身多发血管母细胞瘤、肾透明细胞瘤及副神经节细胞瘤^[1]。SDH (琥珀酸脱氢酶)不同亚基的突变在副神经节细胞瘤中较常见,可呈显性遗传,其 A、B、C、D、AF2 亚基突变分别称之为副神经节瘤 5、4、3、1、2 型,其中以 SDHD 突变最常见,家族性副神经节细胞瘤中 SDHD 突变率可达到 87.1%^[1,9]。

副神经节细胞瘤的治疗首选手术治疗^[7]。然而,对于分泌儿茶酚胺类递质的副神经节细胞瘤,围手术期风险较大,中华医学会内分泌学会肾上腺学组推荐除外头颈部 PGL 和分泌多巴胺的 PPGL,其余患者术前服用 α -受体阻滞剂做术前准备,以控制血压,达到血压控制标准^[2]。而对于非分泌儿茶酚胺类递质的副神经节细胞瘤,术前需仔细评估,尤其是血压监测,预防漏诊。同时,由于本病具有多发的特点,如有多发病灶,建议性全身影像学检查。本例患者经术前准备证实无血压异常,且

腹部手术已经证实为非儿茶酚胺分泌型副神经节细胞瘤,因此,可按照常规散发头颈部副神经节细胞瘤术前准备进行,围手术期及术中血压等监测证实患者病灶属于非儿茶酚胺分泌型。

散发的颈静脉孔区副神经节细胞瘤,患者常就诊于神经外科和耳鼻喉头颈外科,该病需要与神经鞘瘤或脑膜瘤等相鉴别^[4,10],经 MRI、头部 CT 薄层扫描机骨窗及血管造影检查,可发现肿瘤在 T1WI 为等信号或稍高信号,内有点状、条索状低信号影,T2WI 为高低混杂信号,可见血管流空现象,增强扫描显示显著强化,可呈不均匀强化。CT 扫描显示实质性病灶,周围骨质可有挤压性破坏。DSA 检查可显示颈静脉孔区明显早期肿瘤染色^[11]。本例患者颈静脉孔区的影像学扫描、DSA 造影均提示为颈静脉孔区副神经节细胞瘤,术前明确了诊断,术后病理确诊。该患者术后出现一过性吞咽困难、声音嘶哑同术前,考虑后组路神经损伤所致,术后随访过程中逐渐恢复,术后复查 MR 示肿瘤切除程度满意,但仍需长期随访观察。本组文献报道 51 例颈静脉孔副神经节细胞瘤,平均随访 85.7 月,患者获得良好的长期预后,且后组颅神经功能能逐渐获得代偿,患者获得良好的长期预后。然而,对于该患者是否为家族性副神经节细胞瘤,其父母及姐的体检检查结果,包括头部 MR 及腹部超声检查、血压监测,均未发现异常,考虑本例患者为多发副神经节细胞瘤,建议进行基因监测,以早期发现家族性遗传突变,早期治疗,减少及疾病造成的并发症。副神经节细胞瘤恶变及转移少见,文献报道低于 10%,多见于 SDHB 基因突变者,可行 PET 全身扫描^[2]。一般而言,患者经手术切除病灶,可获得长期生存,尤其是散发病例,非全切除者可以考虑放射治疗,以获得较好的预后。

总结:副神经节细胞瘤属于少见疾病,根据是否分泌儿茶酚胺类递质可分为两类,本病需要仔细术前准备,预防围手术期血压异常波动。对于颈静脉孔区副神经节细胞瘤,术前 DSA 造影有助于了解肿瘤的血供及与周围血管的关系。经恰当的治疗,患者预后较好,但本病具有遗传倾向,建议患者积极行基因筛查,早期发现病灶。

参 考 文 献

- [1] Pillai S, Gopalan V, Smith RA, et al. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era [J]. Crit Rev Oncol Hematol. 2016, 100:190-208.
- [2] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识. 中华内分泌代谢杂志 [J], 2016, 32 (3): 181-187.
- [3] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab. 2014, 99 (6): 1915-1942.
- [4] 吴震, 张俊廷, 贾桂军, 等. 颈静脉孔区颈静脉球瘤的诊断治疗 [J]. 中华神经外科杂志, 2007, 23 (4): 250-252.
- [5] Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification [J]. Clinics (Sao Paulo). 2012, 67 Suppl 1:19-28.
- [6] 杜春发, 刘晓民, 徐德生, 等. 31 例颈静脉球瘤的治疗和随访 [J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31 (3): 239-241.
- [7] Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment [J]. Curr Probl Cancer. 2014, 38 (1): 7-41.
- [8] Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Relat Cancer. 2014, 21 (3): 405-414.
- [9] Hensen EF, van Duinen N, Jansen JC, et al. High prevalence of founder mutations of the succinate dehydrogenase genes in the Netherlands [J]. Clin Genet. 2012, 81 (3): 284-288.
- [10] 夏寅. 颈静脉球体瘤手术径路-House 与 Fisch 比较 [J]. 中华耳科学杂志, 2017, 15 (1): 31-34.
- [11] Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, et al. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas [J]. Endocr Rev. 2014, 35 (5): 795-819.
- [12] Li D, Zeng XJ, Hao SY, et al. Less-aggressive surgical management and long-term outcomes of jugular foramen paragangliomas: a neurosurgical perspective [J]. J Neurosurg. 2016, 125 (5): 1143-1154.