

家族性嗜铬细胞瘤诊治进展

袁 洋, 张荣贵*, 李俊伍, 解晓都, 闫九松

重庆医科大学附属第二医院泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月22日

摘 要

家族性嗜铬细胞瘤(Familial Pheochromocytoma, FP)是常染色体显性遗传病, 家族性嗜铬细胞瘤可伴随某些遗传性综合征如: 家族性视网膜及中枢性神经系统血管瘤病(Von-Hippel-Lindau disease, VHL病), 多发内分泌肿瘤2型(MEN2), 家族性副神经节瘤1~5型, 神经纤维瘤病1型等, 本文详细阐述了上述相关疾病与家族性嗜铬细胞瘤的相关性, 对家族性嗜铬细胞瘤最新研究进展进行综述。

关键词

家族性嗜铬细胞瘤, 多发内分泌肿瘤2型, VHL

Progress in Diagnosis and Treatment of Familial Pheochromocytoma

Yang Yuan, Ronggui Zhang*, Junwu Li, Xiaodu Xie, Jiusong Yan

Urology Department of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 22nd, 2023

Abstract

Familial pheochromocytoma (FP) is an autosomal dominant disorder. Familial pheochromocytoma can be accompanied by certain genetic syndromes such as familial retinal and central nervous system angiomas (VHL disease), multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2), familial paraganglioma type 1~5, neurofibromatosis type 1, and so on. This article describes in detail the correlation between the above related diseases and familial pheochromocytoma, and reviews the latest research progress in familial pheochromocytoma.

*通讯作者。

Keywords

Familial Pheochromocytoma, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2, VHL

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

嗜铬细胞瘤是一种罕见的神经内分泌肿瘤，它来源于肾上腺髓质或交感神经节中的嗜铬细胞，在美国的发病率为每年百分之 2~8 例[1]，中国目前没有相关发病率，家族性嗜铬细胞瘤占嗜铬细胞瘤的 6%~30%，多为双侧多发或者两个以上的内分泌腺体受累，发病年龄较早，通常见于儿童。双侧嗜铬细胞瘤中大约 50%为家族性，在同一家族的发病成员中其发病年龄和肿瘤部位往往相同。家族性嗜铬细胞瘤患者存在多样基因缺陷，在具有这类基因缺陷的胚胎中，一部分外胚层的神经嵴细胞可迁移至身体的其他部位，从而衍化成特殊的细胞群即 APUD 细胞系统，肿瘤可分泌多肽激素，形成以嗜铬细胞瘤为主的各型内分泌腺瘤综合征[2]。家族性嗜铬细胞瘤已证实与 16 个基因的胚系基因相关：RET、NF1、VHL、SDHA、SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2、TMEM127、PHD1、PHD2、HIF2A、FH、MAX、KIF1B 和 MDH2 [3]。

2. 常见家族性嗜铬细胞瘤伴随疾病

2.1. 多发性内分泌肿瘤 2 型(MEN2)

MEN2 是一种罕见的遗传性肿瘤综合征，由于转染过程中重排(RET)基因发生突变[4]所致。该病的典型特征是两种不同的表型：MEN2A 和 MEN2B；在 MEN2 的亚型中，最常见的是 MEN2A，占 MEN2 病例的 80%以上。MEN2A 特征是甲状腺髓样癌(MTC)、原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT)和嗜铬细胞瘤。超过 90%的患者发生 MTC，高达 50%的患者发生嗜铬细胞瘤，30%发生 PHPT。发生嗜铬细胞瘤或 PHPT 的可能性取决于 RET 原癌基因致病变异。MEN2B 是 MEN2 亚型中最具攻击性的变体。95%以上的 MEN2B 病例由 RET 原癌基因第 16 外显子第 918 密码子的致病性变异引起。与 MEN2A 相比，该综合征的特征是所有患者都出现 MTC，50%的患者出现嗜铬细胞瘤[5]。

2.2. Von-Hippel-Lindau

VHL 是一种常染色体显性遗传的家族性癌症综合征，易患视网膜和中枢神经系统血管母细胞瘤、肾细胞癌(RCC)和肾囊肿、嗜铬细胞瘤、胰腺囊肿和肿瘤、附睾囊肿和内淋巴囊肿，大约 20%的 Von-Hippel-Lindau 发展为嗜铬细胞瘤[6]。VHL 分为主要无嗜铬细胞瘤的 1 型和主要有嗜铬细胞瘤的 2 型。双侧肾上腺、复发或多灶性嗜铬细胞瘤患者应接受 Von-Hippel-Lindau 或 RET 基因突变的临床或基因检测。

2.3. 1 型神经纤维瘤病(NF1)

NF1 的易感基因位于 17 号染色体(17q11.2)的长臂上，具有 57 个编码外显子，是迄今为止描述的最大的嗜铬细胞瘤易感基因。临床诊断是基于多发性神经纤维瘤、皮肤牛奶咖啡斑、腋窝与腹股沟雀斑、

虹膜错构瘤(Lisch 结节)、视神经胶质瘤、和骨发育不良等。大约 1%~3%的 NF1 患者会发展为嗜铬细胞瘤。

在一项研究中,年龄低于 20 岁的年轻人群有更高的 VHL 患病率, MEN 2A、MEN 2B、神经纤维瘤病 1 型(NF1)和琥珀酸脱氢酶亚基 B (SDHB)发病率更低[7]。

3. 临床表现

嗜铬细胞瘤的临床表现是多变的,多以肿瘤或增生组织分泌过多的儿茶酚胺(多数为去甲肾上腺素)为基础的症状和体征。阵发性高血压或持续性高血压是本病的典型特征。阵发性高血压是本病的特征性表现,发生率约为 45%,此类患者典型症状时剧烈头痛、面色苍白、大汗淋漓、心动过速、恶心呕吐、视物模糊等。持续性高血压约占 50%,此类患者的高血压常用降压药物效果不佳[2]。因儿茶酚胺的分泌还可出现儿茶酚胺性心肌病伴心律失常、心力衰竭等。儿茶酚胺导致的肠蠕动及张力减弱、胆囊收缩减弱、Oddi 括约肌张力增高,表现为便秘、腹胀、胆汁潴留、胆结石等。代谢改变则是血糖升高、低钾血症、脂代谢紊乱(游离脂肪酸升高)。家族中有嗜铬细胞瘤病史或存在甲状腺髓样癌、甲状旁腺机能亢进、粘膜神经瘤、角膜神经增厚、肠神经节细胞瘤、马凡氏样瘤[提示多发性内分泌肿瘤(MEN)综合征]、由视网膜血管瘤和中枢神经系统血管母细胞瘤引起的 Von-Hippel-Lindau 病的任何表现或有时与 VHL 相关的疾病[例如肾透明细胞癌(极少数肝、甲状腺、垂体和胰岛细胞肿瘤),肾、胰腺、肝脏和附睾良性囊性病变],以及 1 型神经纤维瘤(尤其是高血压),应考虑嗜铬细胞瘤[8]。由于非综合征性肾上腺、肾上腺外、多发性或恶性嗜铬细胞瘤可能是家族性的,因此必须考虑对男性、VHL 和琥珀酸脱氢酶突变进行基因检测。识别家族性疾病有助于患者管理,有助于检测一级亲属的基因突变和疾病。

4. 诊断方法

1) 根据临床表现及患者相关病史可初步得出诊断; 2) 生化检查包括血浆游离甲氧基肾上腺素、尿液检查甲氧基肾上腺素、血浆儿茶酚胺、尿儿茶酚胺、尿香草扁桃酸等,在 Jacques 的一项研究中发现血浆游离甲氧基肾上腺素、尿液检查甲氧基肾上腺素的敏感性高于血浆儿茶酚胺,尿儿茶酚胺和尿香草扁桃酸。尿香草扁桃酸特异性最高。血浆游离甲氧基肾上腺素灵敏度和特异性值最高。血浆游离甲肾上腺素是排除或确诊嗜铬细胞瘤的最佳检测方法,在生化检查中应作为诊断该肿瘤的首选检测方法[9]。3) 当生化检查出现异常时可选择进一步影像学检查:在解剖学影像定位中主要是 CT 和 MRI。二者具有类似的诊断敏感性(90%~100%)和特异性(70%~80%),没有证据表明两者哪一个更优,应视患者具体情况进行选择[10]。CT 平扫 + 增强:价格适中,扫描时间短,敏感性高。可发现肾上腺 0.5 cm 的肿物; MRI:无电离辐射、无造影剂过敏担忧。推荐以下情况作为首选: 1) 儿童、孕妇或其他需减少放射性暴露者; 2) 对 CT 造影剂过敏者; 3) 生化证实儿茶酚胺升高但 CT 扫描阴性者; 4) 肿瘤与周围大血管关系密切,评价有无血管侵犯。若 MRI 和 CT 扫描都为阴性,但存在嗜铬细胞瘤临床和生化证据,则考虑选择间碘苄胍(MIBG)显像:间碘苄胍是去甲肾上腺素类似物,它会被嗜铬细胞儿茶酚胺囊泡特异性摄取。在对 400 例疑有嗜铬细胞瘤的患者行 ¹³¹I-MBG 扫描的研究中,家族性嗜铬细胞瘤敏感性达 94.3%,特异性 100% [11]。由此可见对家族性嗜铬细胞瘤的患者,应对其及家属进行肿瘤 ¹³¹I-MBG 检查,以利于早期发现。

5. 鉴别诊断

患者的临床表现主要是与儿茶酚胺增多相关,因此在临床诊治过程中应与:原发性高血压、焦虑症、甲状腺功能亢进、癫痫发作、交感神经系统的肿瘤、类癌、少数胰腺肿瘤、肾上腺皮质肿瘤等疾病进行鉴别。

6. 治疗

家族性嗜铬细胞瘤首选手术治疗。因家族性嗜铬细胞瘤多为双侧，术中血压波动大，因此术前准备充分是手术成功的关键。术前准备主要依靠药物来维持患者正常血压，通过阻断过量儿茶酚胺的作用，从而防止在手术、麻醉过程中诱发大量儿茶酚胺释放所致的血压剧烈波动。常用术前药物准备有： α 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体阻滞剂等均被推荐[12]。 α 受体阻滞剂分为选择性和非选择性受体阻滞剂，在一项荟萃分析中有11项研究共纳入1344名患者。与接受非选择性 α 阻断治疗的患者相比，接受选择性 α 阻断的患者术中最大收缩压更高。此外，在用选择性 α 受体阻滞剂预防处理的组中，术中血管舒张剂的使用频率更高，因此非选择性 α 受体阻滞剂在预防术中血压波动方面更有效[13]。而在使用 β 受体阻滞剂前必须先使用 α 受体阻滞剂以避免单用 β 受体阻滞剂从而可能诱发高血压危象、心肌梗死、肺水肿等致命并发症[12]。术前需充分准备7~14天，术前准备是否充分的标准：血压稳定在120/80mmHg左右，心率小于80~90次/分；无阵发性血压升高、心悸、多汗等现象；体重呈增加趋势，血细胞比容小于45%；轻度鼻塞、四肢末端发凉感消失或有温暖感，甲床红润等表明微循环灌注良好[14]。而对于高血压危象的处理，需积极结合心血管内科会诊意见联合多种用药处理。

手术治疗方式有传统腹腔镜、机器人辅助腹腔镜、开放手术。而传统腹腔镜、机器人辅助腹腔镜手术在住院时间、出血量、血压波动、手术创伤等方面比开放手术具有优势[15]。在一项汇集26项研究共2985名患者的荟萃分析中，机器人辅助腹腔镜手术在住院时长上却优于传统腹腔镜手术[16]。开放手术适用于：肿瘤巨大、多发需手术探查者，肿瘤难以分离者。腹腔镜、机器人辅助腹腔镜手术适用于：多数学者推荐肿瘤小于6cm[17]，经济条件允许者，但为避免局部肿瘤复发，术中应防止肿瘤破裂。切除范围，因MEN2有50%为双侧嗜铬细胞瘤，若双侧肾上腺全切患者的死亡和Addison危象发生率分别约为3%~4%和30%。因此手术切除范围在首次提出肾上腺部分切除术理念后多选择为肾上腺次全切除术(一侧全切，一切大部分(2/3~4/5)切除，保留一侧15%至30%肾上腺组织可确保所有患者具有足够的肾上腺皮质应激以避免终生补充激素[18]。在Hartmut的一项625名双侧嗜铬细胞瘤患者的研究中，248名患者成功行肾上腺部分切除术且未形成类固醇激素依赖，在中位随访8年中，只有33名(13%)患者复发，复发后行二次手术后有10名(30%)患者发生了类固醇激素依赖，肾上腺部分切除术与嗜铬细胞瘤的特殊存活率无关。在中位数随访8年(4~17年)期间，类固醇依赖患者的总体存活率显著低于非类固醇依赖患者[19]。而对于儿童的家族嗜铬细胞瘤患者，有研究证明单侧嗜铬细胞瘤全切，双侧嗜铬细胞瘤行一侧全切，一侧部分切更有利于避免患者终生类固醇替代治疗需求[20][21]。而对于肾上腺部分切除手术治疗后原位复发者，在身体机能允许的情况下，再次手术是目前治愈的唯一方法，但再次手术风险极大，因既往手术后解剖层次粘连较重，建议行锐性分离，避免钝性分离对损伤邻近血管及组织的撕裂，再次手术后仍需终身随访。因此对于家族性嗜铬细胞瘤患者，手术切除范围应与患者及家属积极沟通，详述利弊后推荐首选肾上腺部分切除术。

7. 小结

家族性嗜铬细胞瘤通常是以嗜铬细胞瘤为主要表现或以MEN2型、Von-Hippel-Lindau、NF1等相关疾病为初始表现。确定嗜铬细胞瘤的诊断仍以化学手段为主。定位是通过成像技术；CT扫描、MRI和MIBG放射性同位素扫描是最常用的方式。所有肾上腺肿瘤患者都可以通过开放式或腹腔镜肾上腺切除术进行治疗。肾上腺保留手术能有效避免终身类固醇激素的使用，但是需注意嗜铬细胞瘤的复发，对于家族性嗜铬细胞瘤患者，需终身随访。通过详细的术前准备、术中和术后管理，大多数患者可以得到安全管理。家族性嗜铬细胞瘤其他表现的存在可显著影响临床过程和预后，因此在处理嗜铬细胞瘤的同时

需积极完善基因检测, 若为 MEN2 型必要时可通过早期甲状腺切除术以消除侵袭性甲状腺髓样癌的风险 [22]。

参考文献

- [1] Conzo, G., Pasquali, D., Colantuoni, V., *et al.* (2014) Current Concepts of Pheochromocytoma. *International Journal of Surgery*, **12**, 469-474. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.04.001>
- [2] 侯建全. 实用泌尿外科学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 95-104.
- [3] Korpershoek, E., Koffy, D., Eussen, B.H., *et al.* (2016) Complex MAX Rearrangement in a Family with Malignant Pheochromocytoma, Renal Oncocytoma, and Erythrocytosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 453-460. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2592>
- [4] Saravana-Bawan, B. and Pasternak, J.D. (2022) Multiple Endocrine Neoplasia 2: An Overview. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, **13**. <https://doi.org/10.1177/20406223221079246>
- [5] Brandi, M.L., Gagel, R.F., Angeli, A., *et al.* (2001) Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 5658-5671. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.12.8070>
- [6] Richards, F.M., Webster, A.R., McMahon, R., *et al.* (1998) Molecular Genetic Analysis of von Hippel-Lindau Disease. *Journal of Internal Medicine*, **243**, 527-533. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00334.x>
- [7] Barontini, M., Levin, G. and Sanso, G. (2006) Characteristics of Pheochromocytoma in a 4- to 20-Year-Old Population. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1073**, 30-37. <https://doi.org/10.1196/annals.1353.003>
- [8] Manger, W.M. (2009) The Protean Manifestations of Pheochromocytoma. *Hormone and Metabolic Research*, **41**, 658-663. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1128139>
- [9] Lenders, J.W., Pacak, K., Walther, M.M., *et al.* (2002) Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: Which Test Is Best? *JAMA*, **287**, 1427-1434. <https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1427>
- [10] Hönigschnabl, S., Gallo, S., Niederle, B., *et al.* (2002) How Accurate Is MR Imaging in Characterisation of Adrenal Masses: Update of a Long-Term Study. *European Journal of Radiology*, **41**, 113-122. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(01\)00443-0](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(01)00443-0)
- [11] Shapiro, B., Copp, J.E., Sisson, J.C., *et al.* (1985) Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine for the Locating of Suspected Pheochromocytoma: Experience in 400 Cases. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, **26**, 576-585.
- [12] Pacak, K. (2007) Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 4069-4079. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720>
- [13] Zawadzka, K., Więckowski, K., Małczak, P., *et al.* (2021) Selective vs Non-Selective Alpha-Blockade Prior to Adrenalectomy for Pheochromocytoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **184**, 751-760. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1301>
- [14] 夏溟, 李汉忠, 刘广华, 等. 嗜铬细胞瘤术前准备的临床体会(附 286 例报告) [J]. 中华泌尿外科杂志, 2004(12): 24-26.
- [15] Gan, L., Meng, C., Li, K., *et al.* (2022) Safety and Effectiveness of Minimally Invasive Adrenalectomy versus Open Adrenalectomy in Patients with Large Adrenal Tumors (≥ 5 cm): A Meta-Analysis and Systematic Review. *International Journal of Surgery*, **104**, Article ID: 106779. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2022.106779>
- [16] Gan, L., Peng, L., Li, J., *et al.* (2022) Comparison of the Effectiveness and Safety of Robotic-Assisted and Laparoscopic in Adrenalectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **105**, Article ID: 106853. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2022.106853>
- [17] De Fourmestraux, A., Salomon, L., Abbou, C.C., *et al.* (2015) Ten Year Experience of Retroperitoneal Laparoscopic Resection for Pheochromocytomas: A Dual-Centre Study of 72 Cases. *World Journal of Urology*, **33**, 1103-1107. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1397-z>
- [18] Brauckhoff, M., Gimm, O., Thanh, P.N., *et al.* (2003) Critical Size of Residual Adrenal Tissue and Recovery from Impaired Early Postoperative Adrenocortical Function after Subtotal Bilateral Adrenalectomy. *Surgery*, **134**, 1020-1027. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.08.005>
- [19] Neumann, H.P.H., Tsoy, U., Bancos, I., *et al.* (2019) Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality among Adults with Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Network Open*, **2**, e198898. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8898>
- [20] Albanese, C.T. and Wiener, E.S. (1993) Routine Total Bilateral Adrenalectomy Is Not Warranted in Childhood Familial Pheochromocytoma. *Journal of Pediatric Surgery*, **28**, 1248-1251.

[https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(05\)80307-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(05)80307-0)

- [21] Ludwig, A.D., Feig, D.I., Brandt, M.L., *et al.* (2007) Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Pheochromocytoma in Children. *The American Journal of Surgery*, **194**, 792-796. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.08.028>
- [22] Amodru, V., Taieb, D., Guerin, C., *et al.* (2020) MEN2-Related Pheochromocytoma: Current State of Knowledge, Specific Characteristics in MEN2B, and Perspectives. *Endocrine*, **69**, 496-503. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02332-2>