

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.08.014

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220328.1055.008.html>(2022-03-29)

亚临床副神经节瘤合并原发性高血压 1 例并文献复习*

卫建辉¹,曹娟娟²,翟哲民¹,烟海丽^{1△}

(河南省三门峡市中心医院:1.高血压科;2.病理科 472000)

[摘要] 通过回顾性分析 1 例亚临床副神经节瘤(PGL)合并原发性高血压的诊治经过,结合文献复习,进一步探讨 PGL 的临床特征,以及其与原发性高血压的关联性。患者,男,54 岁,以“发现血压高 5 个月”为主诉住院进行继发性高血压病因检查诊断为原发性高血压,既往有亚临床 PGL 病史,经予以降压治疗后血压达标、平稳。临床实践发现 PGL 可与原发性高血压并存,应加强鉴别诊断。

[关键词] 副神经节瘤;原发性高血压;遗传;病理特征

[中图法分类号] R735.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)08-1330-05

Subclinical paraganglioma complicated with primary hypertension: a case report and literature review*

WEI Jianhui¹,CAO Juanjuan²,ZHAI Zhemin¹,YAN Haili^{1△}

(1. Department of Hypertension, Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia, Henan 472000, China;

2. Department of Pathology, Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia, Henan 472000, China)

[Abstract] Through a retrospective analysis of the diagnosis and treatment of a case of subclinical paraganglioma (PGL) complicated with essential hypertension, combined with literature review, to further explore the clinical characteristics of paraganglioma and its correlation with essential hypertension. The patient, a 54 years old male, was hospitalized with "high blood pressure was found for 5 months" as the main complaint. He was diagnosed as primary hypertension by etiological examination of secondary hypertension. He had a previous history of subclinical PGL. After antihypertensive treatment, the blood pressure reached the standard and was stable. Clinical practice shows that PGL can coexist with primary hypertension, the differential diagnosis should be strengthened.

[Key words] paragangliomas; essential hypertension; genetics; pathological features

副神经节瘤(paragangliomas, PGL)是一类临床少见的神经内分泌肿瘤,也是继发性高血压的罕见病因之一,通过合成和分泌大量儿茶酚胺(catecholamine, CA)引起的以血压升高为主的临床症候群,可引发高血压危象、心脑血管等严重损害。国外报道在普通高血压门诊中嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL)的患病率为 0.2%~0.6%,发病高峰年龄为 30~50 岁,男女发病率基本相同^[1],诊断为 PPGL 的患者 70%~90%具有高血压^[2]。PGL 的发病与胚系基因突变密切相关^[3-4],临床表现为阵发性或者持续性高血压,大多数具有特征性的头痛、心悸、出汗三联征,伴或者不伴有体位性低血压,结合血和(或)尿 CA、甲氧基肾上腺素类物质(metanephrine and normetanephrine, MNs)及影像学检查可明确诊断。但一部分患者缺乏特异性的临床表现,且定性、定位诊断检测要求较高,

故早期诊断仍十分困难。本病例为无症状的高血压且化验血 CA、MNs 等结果均正常,病理诊断 PGL,最终诊断亚临床 PGL 合并原发性高血压,经治疗血压达标。现报道如下。

1 临床资料

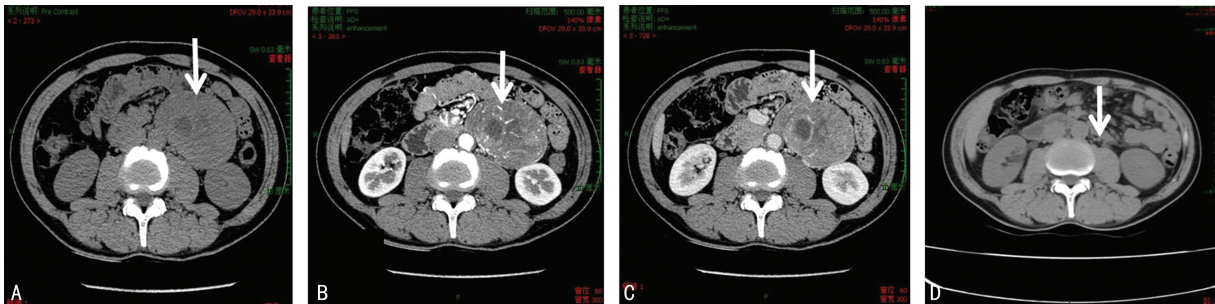
患者,男,54 岁,以“发现左上腹部包块 4 年,血压高 5 个月”入院。4 年前患者自己无意中发现左上腹部包块,表面颜色正常,质韧,无压痛及反跳痛,无发热,无恶心及呕吐,无腰痛,无腹泻等症状,届时测血压 136/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),后复测血压均低于 140/90 mm Hg,行超声:胰尾左侧,左肾静脉前方,腹主动脉前上方可见一实性肿物,大小约 79 mm×59 mm×83 mm,内可见少量液化,大小约 17 mm×12 mm;CT(图 1 A~C)结果示:左肾动脉及静脉下方,腹主动脉、左侧腰大肌及左肾前方可见 84 mm×61 mm 的肿块,边缘较光整,密度不均,诊断意

* 基金项目:河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20200923);三门峡市科学技术局科技发展计划科技惠民项目(2019060336)。

作者简介:卫建辉(1978—),主治医师,硕士,主要从事心血管疾病的诊治与研究。△ 通信作者,E-mail:jianhuiwei@yeah.net。

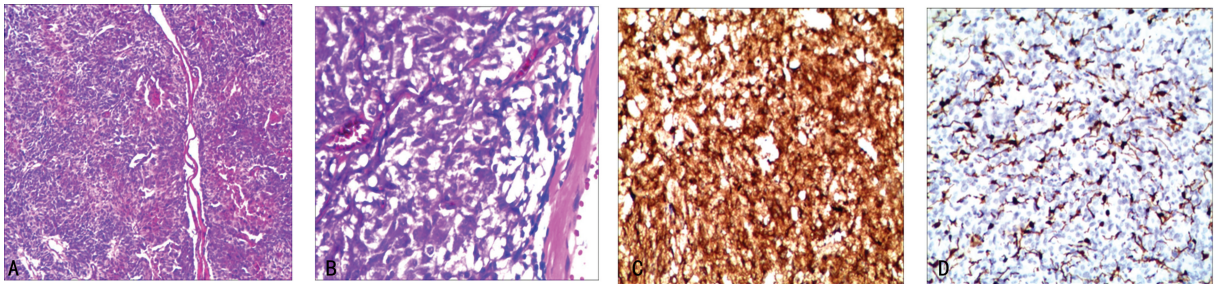
见:左侧腹膜后多血供肿块伴坏死,考虑“间叶组织来源恶性肿瘤”。遂以“腹膜后肿瘤”入住本院外科。入科后测血压 126/72 mm Hg,术前化验血中肾上腺素 26.93 ng/L(参考范围 0~100.00 ng/L),去甲肾上腺素 507.08 ng/L(参考范围 0~600.00 ng/L),在全身麻醉下行腹腔探查术和腹膜后肿瘤切除术,术后血压维持在 110~124/66~76 mm Hg,心率 62~74 次/分钟,术后病理诊断:(腹膜后)PGL(图 2);免疫组织化学结果显示:CD99(−),CgA(+),Inhibin-a(−),Ki-67(+<5%),P53(−),S-100(+),诊断 PGL。出院时、出院后测血压均在正常范围。5 个月前患者体检时测血压 186/100 mm Hg,当时无头晕及头痛,无心悸及胸闷,无出汗,无全身乏力,无视物模糊或者重影等症状,后多次测血压均较高,自服“硝苯地平缓释片 20 毫克/次,1 次/天”后偶测血压未达标,后自行停药至此入院。发病以来,神志清,精神可,饮食可,睡眠时偶有打鼾,大小便均正常,近期体重无进行性下降。为排查 PGL 复发转移合并原发性高血压以“高血压 3 级”收住本院高血压科。体格检查:体温 36.4℃,脉搏 76 次/分钟,呼吸 17 次/分钟,血压 188/108 mm Hg,BMI 24.8 kg/m²,神志清,精神可,颈部及脐周血管未闻及杂音。心肺腹部无异常,双下肢无水肿。神经系统检查无阳性体征。予以继发性高血压病因的各项检查,实验室检查:血常规、凝血功能系列、血气分析、肝功能、血脂、空腹血糖、血尿酸、肾功能、电解质、甲状腺功能、甲状旁腺激素、皮质醇与促肾上腺皮质激素及其节律结果均正常,(立位)醛固

酮/肾素(ARR)11.31,血肾上腺髓质 6 项:3-甲氧酪胺 2.6 ng/L(参考范围<28.00 ng/L)、甲氧基肾上腺素(metanephrine,MN)31.9 ng/L(参考范围<96.60 ng/L)、甲氧基去甲肾上腺素(normetanephrine,NMN)68.9 ng/L(参考范围<163.00 ng/L)、多巴胺 19.4 ng/L(参考范围<20.00 ng/L)、肾上腺素 21.60 ng/L(参考范围<200.00 ng/L)、去甲肾上腺素 171.2 ng/L(参考范围<520.00 ng/L);血管炎系列、抗核抗体谱、抗磷脂抗体谱、尿香草扁桃酸、尿常规、24 h 尿蛋白等结果均正常。动态血压:24 h 平均血压 147/77 mm Hg,24 h 平均心率 72 次/分,白天平均血压 149/79 mm Hg,白天平均心率 74 次/分,夜间平均血压 135/71 mm Hg,夜间平均心率 68 次/分。CT:双侧肾上腺皮质增生,右侧肾动脉轻度狭窄,腹主动脉狭窄。卡托普利肾动态显像检查:双侧肾功能正常,卡托普利肾介入试验阴性。眼底检查:双眼视网膜动脉硬化 2 期。多导睡眠监测结果正常。四肢血压均正常。CT:4 年前术后复查左侧腹膜后未见异常(图 1 D)。修正诊断:(1)亚临床 PGL;(2)原发性高血压,高血压性眼底病变;(3)腹主动脉狭窄。给予非洛地平缓释片 5 mg,1 次/天,联合奥美沙坦氢氯噻嗪片 20 mg/12.5 mg,1 次/天,调控血压;瑞舒伐他汀钙片 10 mg,1 次/晚,调脂;以及支持对症治疗。后监测血压平稳达标,无不适症状。目前继续药物治疗,2021 年 4 月 7 日电话随访患者无头晕、心悸等症状,复测血 MN 24.7 ng/L,血 NMN 50.3 ng/L,及肾功能电解质等均正常,心电图正常,血压监测正常且平稳。



A:术前左肾动脉及静脉下方,腹主动脉、左侧腰大肌及左肾前方可见约 84 mm×61 mm(左右×前后)肿块,边缘较光整,密度不均,平扫 CT 值约 17~41 HU;B:动脉期其内可见多发与主动脉强化程度一致的增粗迂曲血管;C:实质期不均匀中度强化,CT 值最高约 79 HU,其内可见类圆形无强化区;D:术后复查,左侧腹膜后未见异常。

图 1 4 年前 PGT 术前 CT 及术后复查 CT



A:肿瘤呈特征性的巢状结构(HE,40×);B:肿瘤细胞质颗粒状、嗜碱性,细胞核仁明显(HE,200×);C:肿瘤细胞 CgA 阳性(免疫组织化学,100×);D:肿瘤细胞周围支持细胞 S-100 阳性(免疫组织化学,100×)。

图 2 PGT 的组织病理学特征

2 讨 论

高血压是伴有代谢性改变的血管疾病,是 1 种综合征,从机体激素分泌的角度,高血压也是内分泌功能异常疾病的一种表现,例如原发性醛固酮增多症、PPGL 等^[5-6]。PPGL 过度合成和分泌大量 CA 可引起患者血压升高等一系列临床症候群,易致心、脑、肾受损。PGL 是指位于肾上腺以外的嗜铬细胞瘤,占 PPGL 的 15%~20%,常见于 Zuckerlandl 器相对应的解剖部位,以腹膜后 PGL 最多见。最新研究显示有 19 种易感基因通过胚系或体细胞变异导致 PGL 发生^[4]。文献报道 PGL 有恶性倾向,恶变率为 24%~50%。

临床实践中对于就诊的高血压患者,无论伴或者不伴危险因素和(或)靶器官损害,只要符合继发性高血压病因排查条件的人群均建议进行继发性高血压排查和靶器官功能的评估,以为患者制订或优化个体化治疗方案和血压达标及靶器官保护提供科学依据。本病例患者是先发现左上腹部包块,超声和 CT 均提示肿瘤,遂进行剖腹探查、肿瘤切除手术,病理诊断 PGL。而血压显著升高是在术后 3 年多发现,降压效果不佳,就诊于本院高血压科,为排查 PGL 复发转移合并原发性高血压,住院后对本病例患者进行了规范化、标准化的继发性高血压病因检查(图 3),通过一系

列检查结合病史和临床表现等排除了肾实质性高血压、肾血管性高血压、原发性醛固酮增多症、睡眠呼吸暂停低通气综合征、垂体瘤或垂体微腺瘤、主动脉缩窄、皮质醇增多症、甲状腺和甲状旁腺功能异常相关的高血压、药源性高血压、肾素瘤、Liddle 综合征、结缔组织疾病相关的高血压如血管炎、干燥综合征及系统性硬化症等^[7-15],但本病例是以“发现左上腹部包块”就诊检查提示左侧腹膜后肿块,化验血 CA、血肾上腺髓质 6 项等结果均正常,不支持 PPGL,令人费解的是术后病理诊断是 PGL,这与 PGL 典型的临床表现,血 CA 和 MNs 水平升高、术后绝大多数患者血压恢复正常均不一致,甚至是矛盾,然而病理诊断是诊断的金标准。深入分析本病例的特点:(1)中老年男性;(2)发现左上腹部包块,术后病理诊断 PGL 明确;(3)5 个月前测血压高且达三级水平,无头痛、心悸及出汗等症状,也无合并体位性低血压;(4)术前化验血 CA、此次(术后)化验的血 CA 和 MNs 均正常;(5)多学科会诊一致认为诊断 PGL 明确。笔者研读《内科学》(第 9 版)嗜铬细胞瘤章节及相关文献^[16-19]后诊断 PGL,推测本病例的 PGL 为无功能性的,临床实践中也确属罕见,高血压病因应为原发性高血压,综合分析研判后认为本病例临床诊断亚临床 PGL 合并原发性高血压明确,予以降压治疗后测血压达标。

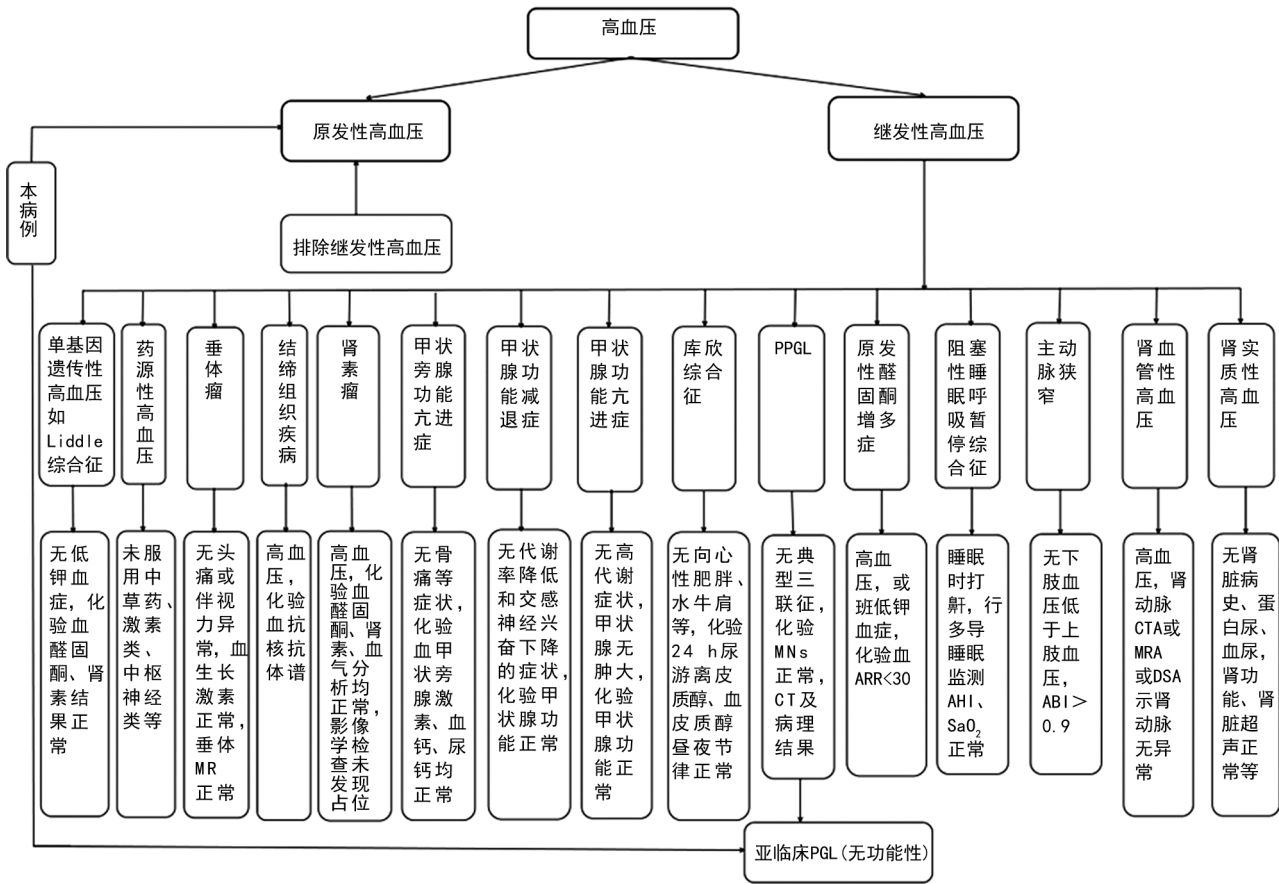


图 3 继发性高血压鉴别诊断诊疗思维导图

一般来说,PPGL 典型临床表现为阵发性、持续性高血压或者在持续性高血压的基础上阵发性加重,伴

特征性的三联征,部分可合并体位性低血压,也有极少数患者血压正常^[20],这与体内 CA 的分泌类型、释放模式及机体对 CA 的敏感性不同密切相关。PGL 诊断的首选生化检查为检测特异性标记物血游离 MNs (即 MN 和 NMN) 或者尿 MNs 水平,血 MNs 敏感度和特异度优于尿 MNs、血 CA 和苦杏仁酸(VMA)^[21],其次是血或者尿去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺。PPGL 的定位诊断即影像学检查,首选是 CT,磁共振成像对颅底和颈部 PGL 有较高的敏感性,¹⁸ 氟-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(18F-FDG-PET/CT)是肾上腺外的交感性 PGL,多发性、恶性和(或)琥珀酸脱氢酶 B(succinate dehydrogenase B, SDHB)相关的 PPGL 的首选方法。病理诊断是诊断的金标准,但可行性低。PPGL 诊断是依据典型的临床表现、实验室检查及影像学检查,同时需与肾上腺皮质嗜酸细胞肿瘤(PCC)和低级别神经内分泌肿瘤(NETs)进行鉴别^[22]。三者均表达神经内分泌标记物,区别在于强弱不同,嗜铬素 A(chromogranin A, CgA)在肾上腺皮质嗜酸细胞瘤中常呈弱表达,在 PGL 中呈强表达;PCC 肿瘤细胞极少表达 T 细胞识别的黑色素瘤抗原(Melan-A)、抑制素及细胞角蛋白(cytokeratin,CK),三者阴性表达支持 PCC 诊断,而 Melan-A、抑制素阳性表达支持皮质来源的肿瘤。PGL 为可治愈的继发性高血压,确诊后进行 PGL 切除,术后绝大多数患者血压恢复正常。

亚临床 PGL 是指完全无临床症状的 PGL^[23],特点有:(1)无症状及体征;(2)大部分患者尿 CA 明显增多;(3)部分 CA 分泌正常的患者术中血压波动较大;(4)用 β 受体阻滞剂进行术前准备的患者术中血压波动相对较小。因此,亚临床 PGL 可以无任何临床表现和实验室数据异常,这给临床医生诊断带来很大困难。

临床实践中遇到以下情况应及时明确 PGL^[24-25]:(1)发生于青少年的高血压;(2)初发高血压或其病程较短,而血压呈显著升高者;(3)血压波动范围过大,甚至出现低血压休克的高血压;(4)阵发性或持续性高血压伴严重阵发性加重者;(5)在血压升高时伴有交感神经过度兴奋和代谢率增高表现;(6)高血压病程较短,但病情进展迅速,心脑血管器功能受损者;(7)血压升高、降低与普通降压药物治疗无关的阵发性高血压;(8)对普通降压药物无明显效果,甚至呈反常升高的持续性高血压;(9)在排尿过程中或其终末时发生不明原因的心悸,甚至晕厥的高血压;(10)在手术、创伤、分娩、情绪激动、挤压腹部时血压骤然升高而又无法解释者。本病例特点符合上述的(2)及(8),支持 PGL。

此外,亚临床 PGL 患者也可合并原发性高血压,也需要注意鉴别诊断。经查阅复习相关文献仅仅发现嗜铬细胞瘤误诊为原发性高血压的个案,国内外尚无亚临床 PGL 合并原发性高血压的相关报道。

PPGL 的诊断可依据典型的临床表现、化验血/尿 MNs 水平明显升高、影像学检查示肾上腺及体内其他部位肿瘤等。亚临床 PGL 往往无任何临床表现,实验室检查无阳性结果,仅影像学检查提示肿瘤,其确诊依赖于术后病理诊断。原发性高血压是排他性诊断,是在排除了各种继发性高血压后而诊断的。二者通过临床表现、特异性标记物如血 CA 和 MNs 的检测及影像学检查等,甚至是病理诊断可准确鉴别。

综上所述,亚临床 PGL 和原发性高血压均可表现为高血压,是独立并存的两个疾病,但二者有相同的发病因素即遗传易感性,早发现、早诊断、早治疗,强化血压达标和靶器官保护,加强定期随访管理有利于提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750.
- [2] PAPPACHAN JOSEPH M, TUN N N, ARUNAGIRINATHAN G, et al. Pheochromocytomas and Hypertension[J]. Current hypertension reports, 2018, 20(1): 3.
- [3] 张富勋, 吴侃, 卢一平. 嗜铬细胞瘤与副神经节瘤基因组学新进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(18): 969-972.
- [4] 卢琳, 陈适, 曾正陪. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤研究新进展——记第五届国际嗜铬细胞瘤和副神经节瘤大会[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(6): 532-536.
- [5] 陈晓平, 崔兆强, 林金秀, 等. 《2020 国际高血压学会全球高血压实践指南》解读[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(5): 54-60.
- [6] 曾正陪. 高血压内分泌性高血压的分类及诊断(续 3)[J]. 中国循环杂志, 2008, 23(4): 243-245.
- [7] 李南方. 继发性高血压的临床诊疗思路[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(6): 516-518.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [9] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 188-195.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会血管疾病高血压分会专家共识起草组. 肾动脉狭窄的诊断和处理中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(9): 835-844.
- [11] 中国医师协会高血压专业委员会, 中华医学会

- 呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(10): 785-791.
- [12] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840.
- [13] 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2013, 21(2): 69-74.
- [14] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 181-187.
- [15] 董怡. 结缔组织病与高血压[J]. 中国循环杂志, 2006, 21(2): 154-157.
- [16] 葛均波, 徐永健, 王辰, 等. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 710-712.
- [17] 王玲玲, 马茹, 昌红, 等. 肾上腺嗜铬细胞瘤的临床病理特征分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(3): 257-260.
- [18] 张保朝, 解海杰, 胡玉德, 等. 经尿道膀胱肿瘤电切术治疗无功能性膀胱副神经节瘤 1 例并文献复习[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 17(2): 310-312.
- [19] EISENHOFER G, PREJBISZ A, PEITZSCH M, et al. Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: plasma versus urinary free or deconjugated o -methylated catecholamine metabolites [J]. Clin Chem, 2018, 64(11): 1646-1656.
- [20] 石昌龙, 宋永胜. 无功能性膀胱副神经节瘤 1 例报告[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(2): 314-316.
- [21] RAO D, PEITZSCH M, PREJBISZ A, et al. Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(2): 103-113.
- [22] 蔡明珠, 万娅敏, 王亚龙. 腹膜后副神经节瘤的 MSCCT 表现[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(4): 19-22.
- [23] 童安莉, 曾正陪, 李明, 等. 亚临床嗜铬细胞瘤的诊治[J]. 基础医学与临床, 2009, 29(7): 753-756.
- [24] 孟凡江. 嗜铬细胞瘤误诊高血压病原因的分析[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(3): 410.
- [25] ZHENG J, MANDAL R, WISHART D S, et al. A sensitive, high-throughput LC-MS/MS method for measuring catecholamines in low volume serum[J]. Anal Chim Acta, 2018, 1037: 159-167.
- (收稿日期: 2021-11-11 修回日期: 2022-01-11)
- (上接第 1329 页)
- 镇静治疗对重型颅脑创伤患者颅内压的影响[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(10): 1026-1029.
- [13] GOLDWASSER T, BRESSAN S, OAKLEY E, et al. Use of sedation in children receiving computed tomography after head injuries[J]. Eur J Emerg Med, 2015, 22(6): 413-418.
- [14] 镇珂, 童孜蓉. 认知行为干预对重型颅脑损伤术后患者应激障碍及康复效果的影响[J]. 医学临床研究, 2019, 36(10): 2033-2035.
- [15] JALLOH I, HELMY A, HOWE D J, et al. Focally perfused succinate potentiates brain metabolism in head injury patients [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(7): 2626-2638.
- [16] CORNELIUS B G, WEBB E, CORNELIUS A, et al. Effect of sedative agent selection on morbidity, mortality and length of stay in patients with increase in intracranial pressure[J]. World J Emerg Med, 2018, 9(4): 256-261.
- [17] 吴杰, 曾范慧, 高亢, 等. 品管圈在降低重度颅脑损伤患者肺部感染中的应用[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(5): 451-454.
- [18] HAUBRICH C, DIEHL R R, KASPROWICZ M, et al. Traumatic brain injury: increasing ICP attenuates respiratory modulations of cerebral blood flow velocity[J]. Med Eng Phys, 2015, 37(2): 175-179.
- [19] 周鹏, 刑文艾, 吴小莉, 许永梅, 洗爱萍. 颅脑外伤急诊手术患者切口感染的临床特点及影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(5): 702-705, 729.
- [20] GIRISGIN A S, KALKAN E, ERGIN M, et al. An experimental study: does the neuroprotective effect increase when hypothermia deepens after traumatic brain injury[J]. Iran Red Crescent Med J, 2015, 17(4): e21233.
- (收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-02-18)