

· 病例报告

表现为肠梗阻及应激性心肌病伴腘动脉血栓的嗜铬细胞瘤

1 例报道

刘灿灿 王桂霞 焦亮 樊宽鲁

徐州矿务集团总医院内分泌科 221000

通信作者:樊宽鲁, Email:15852161062@163.com

A case of pheochromocytoma presenting as intestinal obstruction, stress cardiomyopathy and popliteal artery thrombosis Liu Cancan, Wang Guixia, Jiao Liang, Fan Kuanlu. Department of Endocrinology,

General Hospital of Xuzhou Mining Group, Xuzhou 221000, China

Corresponding author: Fan Kuanlu, Email:15852161062@163.com

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200524-05073

嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质,主要合成和分泌大量儿茶酚胺,典型的表现为发作性高血压伴头痛、心悸、多汗,占高血压人群的 0.5% ~ 1%^[1-2]。但因其临床表现的多样性,增加了早期识别、诊断的难度。本文总结 1 例徐州矿务集团总医院诊治的首发表现为肠梗阻,合并有应激性心肌病、心脏及腘动脉血栓的嗜铬细胞瘤患者的诊治经验。

1 病例简介

患者,男性,54 岁,农民。2020-02-01 因“腹胀 5 d,加重伴恶心、呕吐 1 d”入院,入院 5 d 前无明显诱因出现腹胀,呈持续性,无明显腹痛、恶心、呕吐,入院 1 d 前腹胀加重,伴有腹痛、恶心、呕吐胃内容物,无咖啡色液体,停止排便,有排气。查生化:血糖 30.29 mmol/L,血二氧化碳 13.1 mmol/L,血钾 4.35 mmol/L,血钠 133.4 mmol/L,肌酐 76.8 μmol/L;血常规:血红蛋白 176.4 g/L,白细胞 16.38 × 10⁹/L,中性粒细胞百分比 87.6%;尿常规:尿糖 2+,酮体 2+;血气分析 pH 7.33;心电图: V₁、V₂ 导联 QS 型, V₂₋₆、I、aVL 导联 T 波倒置;全腹部 CT:肠道积气,可见液气平;右侧肾上腺类圆形团块,直径约 3.5 cm,密度不均匀,边缘光滑,CT 值约 25 HU。入院时查体:精神差,血压 125/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),心率 85 次/min,律齐无杂音,双肺未闻及明显干湿性啰音,腹部膨隆,剑突下有压痛,无反跳痛、肌紧张,肠鸣音 6 ~ 8 次/min,肠鸣音亢进,可闻及气过水声。既往史:患者约半年前查出血糖增高(具体不详),曾不规律服用二甲双胍,平素未监测血糖;否认高血压、冠心病、脑梗死病史,无腹部手术史。

初步诊断:肠梗阻、糖尿酮症酸中毒。立即予以禁食、胃肠减压、补液、抑酸护胃、胰岛素降糖、纠正电解质紊乱治疗,次日患者腹胀、腹痛改善。

化验检查肝肾功能、电解质示:谷丙转氨酶升高,46 U/L,谷草转氨酶 36 U/L,肌酐 77 μmol/L,血钾 4.34 mmol/L,血二氧化碳 20.7 mmol/L;β-羟丁酸升高,4.42 mmol/L;糖化血红蛋白 A1c 11.1%;血凝:D-二聚体升高,799 μg/L;炎症指标:超敏 C 反应蛋白升高,12.80 mg/L,降钙素原升高,0.98 μg/L。心肌损伤标记物:肌酸激酶 682 U/L (25 ~ 200 U/L),肌酸激酶同工酶 (CKMB) 12 U/L (0 ~ 25 U/L),肌红蛋白 325.3 μg/L (0 ~ 110 μg/L),超敏肌钙蛋白 2.107 μg/L (0 ~ 0.06 μg/L);B 型利钠肽 (BNP) 3 153 ng/L (< 100 ng/L)。血浆醛固酮 215.80 ng/L,肾素 0.60 ng/(ml · h);皮质醇 6.75 μg/dl,促肾上腺皮质激素 (ACTH) 15.28 ng/L;血甲氧基肾上腺素 (MN) 3.37 nmol/L (≤ 1 nmol/L),甲氧基去甲肾上腺素 (NMN) 4.05 nmol/L (≤ 1 nmol/L);甲状腺功能、肿瘤标志物、性激素全套未见明显异常。复查心电图较入院时无明显变化;心脏超声:左室前间壁、前壁、侧壁及后间壁心肌运动减弱,EF 40%;左室前壁中段至心尖段中等偏强回声,考虑血栓;左室流出道中等偏强回声,性质待定,考虑血栓可能性大(图 1)。下肢血管超声:双侧腘动脉下段至胫后动脉闭塞伴血栓形成可能(追问病史,患者近 1 周有双下肢轻微疼痛不适,能自行活动,未予以重视,再次查体发现患者双小腿皮肤苍白、皮温低,双侧足背动脉搏动弱)。胸部 CT:左肺斑片状模糊影。冠状

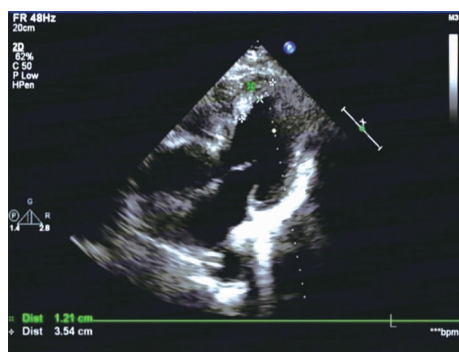


图 1 心脏超声结果

动脉计算机体层摄影血管造影(CTA)提示冠状动脉左前降支(LAD)浅肌桥,冠状动脉未见明显粥样硬化、狭窄。肾上腺 MRI 及增强:右侧肾上腺类圆形异常信号影,以等 T_1 、稍长 T_2 为著,其内混杂斑片状长 T_1 、长 T_2 信号影,DWI 呈高信号,ADC 信号减低,边界清楚,大小为 $35 \text{ mm} \times 28 \text{ mm}$,增强扫描呈不均匀渐进性强化(图 2)。

诊疗经过:经大量补液、胰岛素降糖纠正酮症酸中毒及高血糖,禁食、胃肠减压、奥美拉唑抑酸护胃

以使腹胀减轻、肠梗阻缓解,以氯吡格雷 75 mg 每日 1 次抗血小板聚集,低分子肝素 4000 IU 每日 2 次抗凝治疗心脏及下肢动脉血栓。患者双下肢疼痛改善,皮温逐渐回升,皮肤苍白改善,治疗约 2 周后监测血糖波动在 $6 \sim 11 \text{ mmol/L}$,复查酮体转阴、血白细胞基本正常,心脏及下肢血管超声提示血栓较前缩小,完善术前准备(经补液、扩容,多沙唑嗪缓释片 4 mg 每日 1 次控制血压)患者血压在 $120/80 \text{ mmHg}$ 左右,心率 75 次/min 左右,于 2020 年 3 月 4 日行右侧腹腔镜下肾上腺肿瘤切除术,术中见瘤体位于腹侧,大小约 $3 \text{ cm} \times 4 \text{ cm}$,金黄色,有包膜,触之血压升高;术后病理提示嗜铬细胞瘤(图 3,封 3)。术后 1 个月复查超声提示左室心肌运动减弱改善,射血分数 55% ,未见心脏及下肢血栓,复查脑钠肽(BNP)正常,心电图提示窦性心律,部分 T 波改变。术后血糖稳定后更改降糖方案为门冬胰岛素 30、达格列净,约 2 周后停用胰岛素,单用达格列净 10 mg 每日 1 次控制血糖,自测空腹血糖波动在 $6 \sim 8 \text{ mmol/L}$,血压波动在 $100 \sim 125/78 \sim 85 \text{ mmHg}$ 。

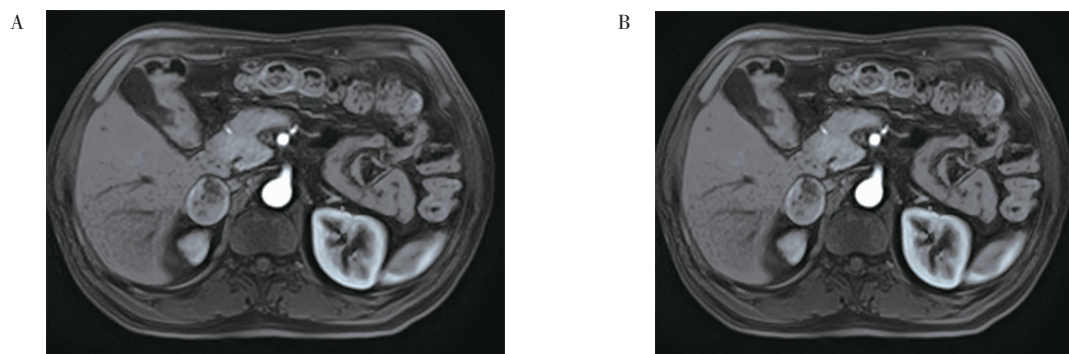


图 2 患者肾上腺 MRI 检查结果;A:左侧肾上腺 MRI 平扫;B:增强扫描

2 讨论

本例患者,以肠梗阻、糖尿病酮症酸中毒为首发表现,初诊判断患者肠梗阻与糖尿病酮症酸中毒有关,予以对症治疗后肠梗阻、酸中毒明显改善,入院时查心电图提示有多导联 ST-T 改变,进一步检查发现患者合并有心脏、腘动脉血栓,心功能不全。患者无房颤,无严重感染,未发现有明确肿瘤等可能引起血液高凝状态继而导致血栓的疾病。BNP 升高明显,心脏射血分数明显降低,存在心功能不全,提示患者多系统受累,结合患者腹部 CT 可见右侧肾上腺有直径约 3.5 cm 占位,密度不均匀。患者无高血压、低血钾;未见腹型肥胖、皮肤紫纹,无典型心悸、头痛、大汗三联征,但是不排除功能性肾上腺占位可能。遂进一步完善检查明确肾上腺肿物性质。完善

相关检查提示醛固酮、皮质醇均不高,ACTH 不低,性激素水平无明显异常,而血 MN、NMN 升高明显,结合该患者的影像资料特点,诊断嗜铬细胞瘤。经充分术前准备后行腹腔镜手术治疗,术后病理印证了嗜铬细胞瘤的诊断。

嗜铬细胞瘤的主要临床表现为高儿茶酚胺分泌所致的高血压及并发症,一般表现为阵发性、持续性或是持续性高血压阵发性加重,但也有 $5\% \sim 15\%$ 患者血压正常,称之为隐匿性嗜铬细胞瘤,隐匿性嗜铬细胞瘤患者血压不高的机制尚不清楚,可能与血液循环中儿茶酚胺浓度低、间歇性释放儿茶酚胺有关,或是血液循环系统对儿茶酚胺不敏感^[3],而该患者血中 MN、NMN 升高明显,其血压不高考虑与血液循环系统对儿茶酚胺不敏感有关。

肠梗阻是嗜铬细胞瘤罕见的并发症,目前为止国内外相关报道不超过 50 例,与高浓度儿茶酚胺抑制副交感神经释放乙酰胆碱、激活肠道平滑肌 α_1 、 α_2 和 β_2 肾上腺素能受体,进而导致肠蠕动减慢^[4],引起腹胀、便秘、肠梗阻甚至肠穿孔有关,同时患者入院时有“酮症酸中毒”,也可因酸中毒及电解质紊乱肠道蠕动减慢、张力减弱,导致肠梗阻。

嗜铬细胞瘤可引起严重的心血管事件,其中应激性心肌病是其常见的并发症之一^[5]。应激性心肌病是一种急性、可逆的心力衰竭综合征^[6]。其诊断主要是依据应激后出现短暂的心室壁运动异常^[7],但没有冠状动脉粥样硬化因素,急性期有心电图改变(如 ST 抬高或压低, T 波倒置,左束支传导阻滞,QT 间期延长等),BNP 及心肌酶学升高,应激解除 3~6 个月后心电图改变及心室壁收缩功能可恢复。该患者心电图提示有 T 波倒置、BNP 升高明显、肌钙蛋白升高、超声提示有心肌运动减弱,且冠状动脉 CTA 未见明显的冠状动脉血管狭窄,符合应激性心肌病诊断标准,且术后复查其心电图、心脏超声较前明显改善,均与应激性心肌病相吻合。

应激性心肌病可导致心脏血栓^[8],其发病机制并不完全清楚,有研究提示儿茶酚胺水平升高,可引起血小板反应性和聚集性增加,使机体处于高凝状态,同时高儿茶酚胺导致的心肌内皮细胞、心肌细胞功能障碍,使得患者易于在血流缓慢区域形成血栓,心内血栓脱落可引起体循环栓塞,如脑动脉、肾动脉、肠系膜动脉、上下肢动脉栓塞^[9-10]。该患者心脏血栓和下肢动脉血栓,推测为上述机制导致。

儿茶酚胺会导致肝糖原、肌糖原分解增加,促进糖异生,抑制胰岛素分泌,增加胰岛素抵抗,进而引起血糖升高甚至是糖尿病。Uehara 等^[11]曾报道 1 例无症状嗜铬细胞瘤,表现为血糖升高而血压不高,在肿瘤切除后,患者血糖明显改善,与本患者类似,推测患者血糖高与嗜铬细胞瘤分泌的高浓度儿茶酚胺有关。该患者在术后至今仍需要口服药物控制血糖,有糖尿病家族史,提示患者可能同时存在 2 型糖尿病。

确诊嗜铬细胞瘤后应尽早手术切除,而充分的术前准备是手术成功的关键,患者入院时存在肠梗阻、电解质紊乱、酮症酸中毒、高血糖、心脏及下肢血栓、心功能不全,在控制血糖、纠正电解质紊乱、充分补液扩容的同时,兼顾抗血栓治疗,同时间断利尿以免加重心功能不全。患者虽血压不高,但仍予以多

沙唑嗪以预防术中刺激瘤体导致血压明显升高。

3 总结

嗜铬细胞瘤虽然并不常见,但其可造成严重的并发症,如恶性心律失常、心肌梗死、脑卒中、猝死等,其临床表现的复杂性又增加了早期识别、诊断的困难,因此临床医师应加强对相关知识的学习,提高对该疾病的认识,对接诊的患者注意仔细询问病史及体格检查,对于有难治性高血压、血压波动大、有相关疾病遗传史、肾上腺意外瘤、难治性高血糖等患者应注意排查嗜铬细胞瘤,同时对于无典型症状的患者,尤其是病情复杂、常规治疗效果欠佳的患者,也应该注意排查嗜铬细胞瘤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 737-750. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20200629-00284.
- [2] 王卫庆. 嗜铬细胞瘤的诊治策略[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(4): 217-220. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2010. 04. 001.
- [3] Lu Y, Li P, Gan W, et al. Clinical and pathological characteristics of hypertensive and normotensive adrenal pheochromocytomas [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(6): 372-379. DOI: 10. 1055/s-0042-100911.
- [4] Osinga TE, Kerstens MN, Van der Klauw MM, et al. Intestinal pseudo-obstruction as a complication of paragangliomas; case report and literature review [J]. Neth J Med, 2013, 71(10): 512-517. DOI: 10. 3325/cmj. 2013. 54. 600.
- [5] Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in a larger cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma [J]. Endocr Pract, 2017, 23(10): 1178-1192. DOI: 10. 4158/EP171930. OR.
- [6] Tanabe T, Akashi YJ. Improving the understanding of Takotsubo syndrome: consequences of diagnosis and treatment [J]. Expert Rev of Cardiovasc Ther, 2016, 14(6): 737-748. DOI: 10. 1586/14779072. 2016. 1149468.
- [7] Zyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the Task-force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(1): 8-27. DOI: 10. 1002/ejhf. 424.
- [8] Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, et al. Left ventricular thrombi in takotsubo syndrome: incidence, predictors, and management: results from the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(12): e006990. DOI: 10. 1161/JAHA. 117. 006990.
- [9] Nakada K, Enami T, Kawada T, et al. Characterization of platelet activity in neuroblastoma [J]. J Pediatr Surg, 1994, 29(5): 625-629. DOI: 10. 1016/0022-3468(94)90727-7.
- [10] Danta G. Pre-and postoperative platelet adhesiveness in pheochromocytoma [J]. Thromb Diath Haemorrh, 1970, 23(1): 189-190. DOI: 10. 1055/s-0038-1654133.
- [11] Uehara Y, Kuroiwa H, Shimizu H, et al. Tumor resection attenuated the impaired tolerance of glucose in patients with asymptomatic pheochromocytoma [J]. J Med, 1993, 24(2-3): 193-202.

(收稿日期: 2020-05-24)

(本文编辑: 刘欣)