

核医学检查诊断嗜铬细胞瘤/副神经节瘤 1 例

刘玫汐 罗亚平

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

通信作者:罗亚平, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220405-00096

Diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma with nuclear medicine imaging: a case report

Liu Meixi, Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220405-00096

患者女,28岁,2021年5月出现阵发性血压升高,伴头痛、大汗、心悸,血压最高可达210/125 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),发作间期血压可恢复正常,为查明高血压原因入本院。高血压按病因可分为原发性高血压和继发性高血压,患者为青年女性,原发性高血压的可能性较小,首先需排除继发性高血压,如肾血管性高血压、肾实质性高血压及内分泌性高血压,其中内分泌性高血压的病因又包括嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytomas and paragangliomas, PPGL)、原发性醛固酮增多症、库欣综合征、甲状腺功能亢进症等。患者入院后实验室检查提示:血3-甲氧基去甲肾上腺素(3-normetanephrine, 3-NMN)12.1[正常参考值范围(下同):<0.9] nmol/L、3-甲氧基肾上腺素(3-metanephrine, 3-MN)0.1(<0.5) nmol/L、3-甲氧基酪胺(3-methoxytyramine, 3-MT)0.038(<0.039) nmol/L、24 h尿去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)1124.7(<76.9) μ g、肾上腺素6.4(<11.0) μ g、多巴胺566.6(<459.9) μ g;肾功能及尿常规、甲状腺功能、血钾、血皮质醇及促肾上腺皮质激素、肾血管超声检查结果均正常。由于患者NE及代谢产物明显升高,临床考虑PPGL可能性大。

PPGL是一类起源于嗜铬细胞的儿茶酚胺类肿瘤,发生于肾上腺髓质的肿瘤称为嗜铬细胞瘤,发生于肾上腺外的交感或副交感神经者称为副神经节瘤。PPGL的诊断分2步:定性诊断和定位诊断。定性诊断依赖于患者的临床表现及血、尿儿茶酚胺水平。本例定性诊断是否明确?首先,患者的临床症状十分典型——即阵发性头痛、心悸、大汗“三联征”;其次,血、尿NE及代谢产物水平升高。需要注意的是,儿茶酚胺升高不一定是PPGL导致的,文献报道儿茶酚胺升高的假阳性率可达20%^[1]。不恰当的抽样方式或检测方法可以导致假阳性,这时需要多次采样检测;此外,某些药物可能干扰人体内儿茶酚胺的代谢,从而导致假阳性,如5-羟色胺重吸收抑制剂、三环类抗抑郁药等可抑制血清儿茶酚胺的重吸收,单胺氧化酶类药物可抑制儿茶酚胺向其他物质的转化,拟交感神经类药物如咖啡因、尼古丁、麻黄碱等可增加儿茶酚胺类物质的释放。这些药物可以导致患者体内儿茶酚胺水平升高,应至少停药2周再进行检测^[1],但在临床实

践中,部分患者可能因合并其他疾病难以停药,这为PPGL的诊断带来一定的困难。一般来说,因检测不当或药物影响而升高的儿茶酚胺水平一般很少超过正常上限的3~4倍,超过的情况多是病理性因素导致的^[1]。本例患者临床表现典型,多次检测血、尿NE及其代谢产物水平升高10倍以上,考虑PPGL定性诊断明确。下一步进行病灶的定位诊断。

在儿茶酚胺类肿瘤中,嗜铬细胞瘤占80%~85%,副神经节瘤占15%~20%^[2],所以可先行肾上腺CT,以明确肾上腺是否有占位。本例患者肾上腺CT未见异常。不同部位的PPGL分泌的儿茶酚胺类物质有所区别,一般来说,嗜铬细胞瘤以分泌肾上腺素为主,而起源于交感神经的副神经节瘤则主要分泌NE,这是因为NE转化为肾上腺素时需要大量皮质醇作为催化反应的辅助因子;而起源于副交感神经的副神经节瘤(如位于头颈部者)则可以无功能,不分泌儿茶酚胺类物质^[1]。本例患者的儿茶酚胺升高以NE及其代谢产物升高为主,而肾上腺素的水平正常,表明定位诊断应该是位于肾上腺外的交感神经起源的副神经节瘤,这也是肾上腺CT未见异常的原因。

由于PPGL具有高表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)并摄取NE的类似物间碘苄胍(meta-iodobenzylguanidine, MIBG)的特点,SSTR显像及¹³¹I-MIBG也是PPGL定位诊断的重要工具。SSTR显像诊断嗜铬细胞瘤的灵敏度约50%,但对肾上腺外的副神经节瘤的灵敏度达90%;而¹³¹I-MIBG显像诊断嗜铬细胞瘤的灵敏度为85%,诊断副神经节瘤的灵敏度为56%~75%^[3],这其中的差别可能与嗜铬细胞瘤和肾上腺外副神经节瘤的功能不同、2种显像的生物分布和图像分辨率不同有关。本例患者行^{99m}Tc^m-联胍尼克酰胺-酪氨酸3-奥曲肽(hydrazinonicotinamide-Tyr 3-octreotide, HYNIC-TOC)SSTR显像和¹³¹I-MIBG肾上腺髓质显像,均可见盆腔类圆形肿物,大小约6.3 cm×6.0 cm,显像剂摄取异常增高(图1,2)。

本例定性诊断已明确——PPGL所致的继发性高血压,所以盆腔占位考虑PPGL可能性大。值得注意的是,部分非PPGL(或非神经内分泌肿瘤)也可能在SSTR显像或肾上腺

髓质显像中表现为阳性,如胃肠道间质瘤、肾上腺皮质腺瘤、副脾、淋巴瘤、肝血管瘤、血管平滑肌脂肪瘤等在肾上腺髓质显像中可能表现为阳性,而乳腺癌、肾癌、肺癌、淋巴瘤、正常子宫或者子宫肌瘤等可在 SSTR 显像中出现高摄取^[4]。为进一步明确病变诊断及其与周围组织、血管的关系,本例患者行增强 CT 和 MRI,结果显示盆腔肿块明显不均匀强化(图 3),符合 PPGL 的影像特点。

由于 PPGL 存在恶性潜能,并且 1/4 的患者可有多个解剖学起源(同时/异时存在多个病灶)^[5],患者之后行¹⁸F-FDG PET/CT 以评估病变恶性及探测病灶数量,显像见盆腔病灶代谢异常增高,中心坏死,全身棕色脂肪代谢异常增高(图 4),除此之外未发现其他病灶或转移灶。

一般来说,肿瘤的葡萄糖代谢越活跃,提示肿瘤的分化程度越差、恶性程度越高。但 PPGL 的 FDG 代谢并不一定与其分化程度相关,而是和参与三羧酸循环的酶的突变有关。超过 1/3 的 PPGL 患者为家族遗传性,以琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、冯希佩尔-林道(Von Hippel-Lindau, VHL)、多发性内分泌腺肿瘤病 2 型(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)、神经纤维瘤病 1 型(neurofibromatosis type 1, NF1)基因等胚系基因突变为主^[5]。SDH 基因突变造成 SDH 失活,细胞内琥珀酸盐水平升高,葡萄糖代谢活跃。

此外,基因突变的类型也可以影响儿茶酚胺分泌的模式: MEN2、NF1 基因突变者同时分泌 NE 和肾上腺素,而 VHL 及 SDH 基因突变的患者以分泌 NE 或多巴胺为主^[6]。因此,本例患者比较符合 SDH 突变的副神经节瘤特点。

本例患者¹⁸F-FDG PET/CT 除发现盆腔病灶外,还显示全身棕色脂肪广泛摄取,这是什么原因,又有什么提示呢?文献报道 25%~30% 的 PPGL 患者会出现全身棕色脂肪组织活化(健康人中仅 6% 出现此类情况,且多发生于寒冷刺激后)^[7]。PPGL 可通过 3 种机制使棕色脂肪组织活化:(1)交感神经通过 β_3 受体激活棕色脂肪组织,使 FDG 摄取增高;(2)儿茶酚胺类物质通过化学作用刺激棕色脂肪组织活化;(3)肾上腺能促进白色脂肪组织向棕色脂肪组织分化^[8-9]。有研究显示,棕色脂肪组织代谢增高的 PPGL 患者的基因突变类型与代谢不高的患者之间没有明显差异,但棕色脂肪代谢增高患者的 NE 水平更高,预后也更差^[10]。一方面,NE 水平本身就是预后的预测因子之一,NE 水平高的患者交感神经兴奋强、预后差;另一方面,棕色脂肪活化的患者可能产生过多的能量消耗,更容易出现恶病质,从而导致更差的预后。

本例患者 PPGL 的定性和定位诊断都十分明确,鉴别诊断不难。需要注意的是,PPGL 是异质性很强的疾病,尤其是

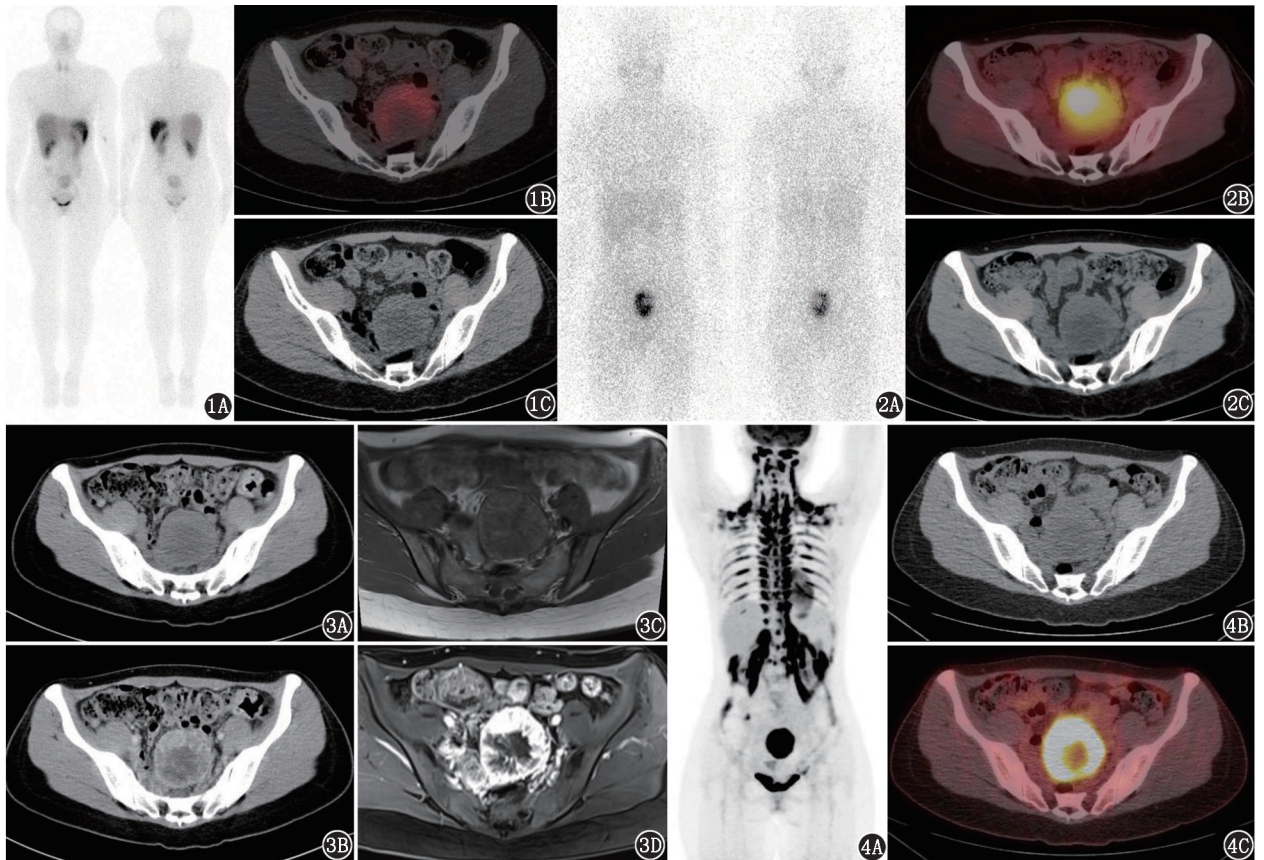


图 1 副神经节瘤患者(女,28岁)⁹⁹Tc^m-联胍尼克酰胺-酪氨酸 3-奥曲肽(HYNIC-TOC)生长抑素受体显像图。1A.平面显像见膀胱上方类圆形显像剂摄取增高灶;1B,1C. SPECT/CT 横断层图上见盆腔混杂密度占位,显像剂摄取不均匀增高 **图 2** 该患者¹³¹I-间碘苄胍(MIBG)肾上腺髓质显像图。2A.平面显像见盆腔类圆形病灶,显像剂摄取异常增高;2B,2C. SPECT/CT 横断层图上见盆腔占位,显像剂摄取异常增高 **图 3** 该患者盆腔增强 CT 及增强 MRI 图。3A.盆腔平扫 CT;3B.增强 CT;3C. MRI T₁ 加权成像;3D. MRI 增强扫描;均见盆腔肿瘤明显不均匀强化,内部有坏死区 **图 4** 该患者¹⁸F-FDG PET/CT 显像图。4A.最大密度投影(MIP)图示盆腔高代谢肿物,全身棕色脂肪组织代谢异常增高;4B,4C.横断层图上见盆腔肿物代谢不均匀增高

遗传相关性 PPGL, 具有很大程度的多样性。核医学检查对 PPGL 及其相关综合征的全面评估非常重要, 其提供的不仅仅是定位诊断, 还包括了分子遗传特征、提示预后的信息, 对 PPGL 的诊疗具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘玫汐: 研究实施、数据采集、论文撰写; 罗亚平: 研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma— an update on diagnosis, evaluation, and management [J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35 (4): 581-594. DOI: 10.1007/s00467-018-4181-2.
- [2] Young WF. Paragangliomas: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and histology [EB/OL]. (2021-11-30) [2022-04-04]. <https://www.uptodate.com/contents/paragangliomas-epidemiology-clinical-presentation-diagnosis-and-histology>.
- [3] Chen L, Li F, Zhuang H, et al. ^{99m}Tc -HYNIC-TOC scintigraphy is superior to ^{131}I -MIBG imaging in the evaluation of extraadrenal pheochromocytoma [J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 (3): 397-400. DOI: 10.2967/jnumed.108.058693.
- [4] Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ^{18}F -DOPA [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1588-1601. DOI: 10.1007/

- s00259-017-3728-y.
- [5] Wachtel H, Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28 (3): 283-290. DOI: 10.1097/MED.0000000000000634.
- [6] 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. DOI: 10.1210/jc.2014-1498.
- [7] Santhanam P, Treglia G, Ahima RS. Detection of brown adipose tissue by ^{18}F -FDG PET/CT in pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20 (3): 615. DOI: 10.1111/jch.13228.
- [8] Ogawa Y, Abe K, Sakoda A, et al. FDG-PET and CT findings of activated brown adipose tissue in a patient with paraganglioma [J]. *Eur J Radiol Open*, 2018, 5: 126-130. DOI: 10.1016/j.ejro.2018.08.002.
- [9] Søndergaard E, Gormsen LC, Christensen MH, et al. Chronic adrenergic stimulation induces brown adipose tissue differentiation in visceral adipose tissue [J]. *Diabet Med*, 2015, 32 (2): e4-e8. DOI: 10.1111/dme.12595.
- [10] Abdul Sater Z, Jha A, Hamimi A, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma patients with poor survival often show brown adipose tissue activation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (4): 1176-1185. DOI: 10.1210/clinem/dgz314.

(收稿日期: 2022-04-05)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关论文中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位执行 GB 3100/3101/3102—1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定, 具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。正文中时间的表达, 凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s, 而不用天、小时、分钟、秒。注意单位名称与单位符号不可混合使用, 如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$; 组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示, 如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式; 组合单位中斜线和负数幂亦不可混用, 如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在叙述中, 应先列出法定计量单位数值, 括号内写旧制单位数值; 但如同一计量单位反复出现, 可在首次出现时注出法定计量单位与旧制单位的换算系数, 然后只列法定计量单位数值。凡是涉及人体及动物体内的压力测定, 可使用 mmHg 或 cmH_2O 为计量单位, 但首次使用时注明与 kPa 的换算系数。原子量改为相对原子质量 (A_r)。分子量改为相对分子质量 (M_r)。关于浓度, 只有“B 的物质的量浓度”(B 代表物质的基本单元)可以称为“B 的浓度 (c_B)”, 定义为“B 的物质的量除以混合物的体积”, 单位为“ mol/m^3 ”或“ mol/L ”。正确使用以下量的名称: (1) 以 B 的体积分数 (φ_B) 取代习用的 B 的体积百分浓度 (V/V); (2) 以 B 的质量分数 (ω_B) 取代习用的 B 的质量百分浓度 (W/W 或 m/m); (3) 以 B 的质量浓度 (ρ_B) 取代习用的以“ W/V ”或“ m/V ”表示的浓度, 单位为“ kg/L ”或“ kg/m^3 ”。量的符号一律用斜体字, 如吸光度(旧称光密度)的符号为 A , “ A ”为斜体字。

本刊编辑部