

• 肾上腺专栏 •

嗜铬细胞瘤发现方式的临床特征比较分析*

韩文聪¹ 胡文晖² 陈仕炜¹ 张争¹ 李学松¹ 周利群¹

[摘要] 目的:探索和比较肾上腺偶发嗜铬细胞瘤与症状导向型嗜铬细胞瘤患者的临床特征。方法:回顾性分析2017年5月—2023年5月北京大学第一医院收治的227例肾上腺嗜铬细胞瘤患者,收集并比较患者的一般资料、诊断模式、症状特点、肿瘤大小、手术情况等资料。结果:肾上腺偶发嗜铬细胞瘤患者共129例(56.8%),症状导向型嗜铬细胞瘤患者74例(32.6%),基因突变患者10例,术后复发患者9例,恶性肿瘤随访和全身评价过程中发现5例。与症状导向型嗜铬细胞瘤患者比较,肾上腺偶发嗜铬细胞瘤患者在典型症状及非特异性症状发生率、高血压发生率、阵发性高血压比例、血压峰值、联合肾脏切除比例方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。二者在性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤位置及肿瘤大小方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:由于健康体检与影像学技术的普及,嗜铬细胞瘤的诊断模式正逐渐改变,需要提高大众健康意识来改善嗜铬细胞瘤的诊断和治疗。

[关键词] 嗜铬细胞瘤;肾上腺偶发瘤;阵发性高血压;儿茶酚胺

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.11.002

[中图分类号] R736.6 [文献标志码] A

A comparative analysis of clinical characteristics in pheochromocytoma detection

HAN Wencong¹ HU Wenhui² CHEN Shirwei¹ ZHANG Zheng¹
LI Xuesong¹ ZHOU Liqun¹

(¹Department of Urology, Peking University First Hospital, Institution of Urology, Peking University, Beijing Key Laboratory of Urogenital Diseases [Male] Molecular Diagnosis and Treatment Center, National Urological Cancer Center, Beijing, 100034, China; ²Department of Urology, Zhengzhou Second People's Hospital)

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: doczhz@aliyun.com

Abstract Objective: To explore and compare the clinical characteristics of incidental adrenal pheochromocytoma and symptom-guided pheochromocytoma patients. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 227 patients with pheochromocytoma treated at Peking University First Hospital from May 2017 to May 2023. Patient demographics, diagnostic patterns, symptom characteristics, tumor sizes, and surgical outcomes were collected and compared. **Results:** Among the 227 cases, there were 129 cases(56.8%) of incidental adrenal pheochromocytoma and 74 cases(32.6%) of symptom-guided pheochromocytoma. There were 10 cases with genetic mutations, 9 cases of postoperative recurrence, and 5 cases detected during follow-up and systemic evaluation with malignant tumors. Statistically significant differences were observed between incidental adrenal pheochromocytoma and symptom-guided pheochromocytoma in terms of the occurrence of typical and non-specific symptoms, the incidence of hypertension, the proportion of paroxysmal hypertension, peak blood pressure values, and the rate of combined renal resection($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of gender, age, BMI, tumor location, and tumor size($P > 0.05$). **Conclusion:** With the increasing prevalence of health caring and advances in imaging technology, the diagnostic patterns of pheochromocytoma are gradually changing. It is necessary to raise public awareness of health to improve the diagnosis and treatment of pheochromocytoma.

Key words pheochromocytoma; adrenal incidentaloma; paroxysmal hypertension; catecholamines

*基金项目:中央高水平医院临床科研业务费资助(No:2022CX08)

¹北京大学第一医院泌尿外科 北京大学泌尿外科研究所 泌尿生殖系疾病(男)分子诊治北京市重点实验室 国家泌尿男生殖系肿瘤研究中心(北京,100034)²郑州市第二人民医院泌尿外科

通信作者:张争,E-mail:doczhz@aliyun.com

嗜铬细胞瘤是起源于肾上腺髓质嗜铬细胞的神经内分泌肿瘤,是一种肾上腺内的副神经节瘤^[1]。由于有相同的组织起源,在 2022 年第五版世界卫生组织(WHO)关于神经内分泌肿瘤的分类中,嗜铬细胞瘤不再与副神经节瘤并列,而是从属于后者。嗜铬细胞瘤表现出一系列由于但不完全是儿茶酚胺阵发性分泌所致的临床表现,典型症状包括头痛、心悸、大汗和高血压。手术切除是嗜铬细胞瘤唯一的根治方法,但同时,麻醉和肿瘤操作是儿茶酚胺危象的常见诱发因素^[2]。

随着影像检查技术的普及、全科医学的发展以及公众对健康意识的提高,嗜铬细胞瘤的诊断模式正逐渐发生变化。据统计,有 1.5%~7.0%的偶然发现的肾上腺肿瘤是嗜铬细胞瘤^[3]。而 29.4%~61.0%的嗜铬细胞瘤是在偶然检查中被发现的,并且这个比例随着时间的推移而逐渐增加^[4-8]。既往研究表明,与基于症状怀疑患有嗜铬细胞瘤的患者相比,偶发嗜铬细胞瘤的患者年龄较大,血压峰值较低,儿茶酚胺水平和基因突变率较低^[4,7,9]。因此,本研究的目的是根据嗜铬细胞瘤的发现方式,进行临床特征的比较分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析北京大学第一医院 2017 年 5 月—2023 年 5 月行肾上腺嗜铬细胞瘤切除术的患者,唯一的纳入标准是过去或新诊断的且病理诊断明确的肾上腺嗜铬细胞瘤患者。非肾上腺来源的副神经节瘤患者(膀胱、腹膜后、头颈部等)被排除在外。通过电子病历系统查询和收集患者的临床资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、高血压史、高血压类型、症状表现(头痛、心悸、大汗等),血浆儿茶酚胺代谢产物水平、肿瘤大小、肿瘤位置及肿瘤是否多发、手术资料等。

1.2 研究方法

根据发现方式的不同将嗜铬细胞瘤分为 4 类:①肾上腺偶发嗜铬细胞瘤,是指在影像学检查中发现的肾上腺肿块,而不是因为怀疑肾上腺疾病而进行的检查。例如,健康体检或出于其他与肾上腺问题不明显相关的原因进行的检查(如腹痛、恶心呕吐、发热等)。②症状导向型嗜铬细胞瘤,即因患者具有头痛、心悸、大汗的典型临床表现,伴随阵发性或难治性高血压,而怀疑有肾上腺疾病。③家族史、已知存在可能伴发嗜铬细胞瘤的基因突变(如 *VHL*、*RET*、*SDHB* 等)和既往有嗜铬细胞瘤手术史的患者。④恶性肿瘤随访和全身评价过程中发现的嗜铬细胞瘤。对于多灶、双侧和多发的嗜铬细胞瘤,肿瘤大小的计算方法是将所有肿瘤的最大径相加得到总和。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件处理数据。计量资料采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;服从偏态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验法。所有检验均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 嗜铬细胞瘤总体诊断情况

共纳入 227 例嗜铬细胞瘤患者,肾上腺偶发嗜铬细胞瘤患者 129 例,占患者总人数的 56.8%;症状导向型嗜铬细胞瘤患者 74 例(32.6%);已知基因突变患者 10 例,其中 *VHL* 突变患者 8 例, *RET* 突变患者 2 例;术后复发患者 9 例,其中同侧复发 5 例,对侧再次出现 3 例,1 例患者术后随访过程中同时出现了同侧复发和对侧再现;因非肾上腺恶性肿瘤随访和分期的相关检查中发现嗜铬细胞瘤 5 例,其中因肾癌检查发现 3 例,因肺癌检查发现 2 例。针对具有家族史或基因突变,以及既往患有嗜铬细胞瘤或其他恶性肿瘤手术史的患者,定期随访复查是例行的做法。这些患者与偶发和症状导向型嗜铬细胞瘤的诊断模式存在差异,而且样本量相对较少。因此,我们仅对肾上腺偶发嗜铬细胞瘤和症状导向型嗜铬细胞瘤进行比较分析。在肾上腺偶发嗜铬细胞瘤患者中,因健康体检发现的占 70.5%,占总体嗜铬细胞瘤患者的 40.1%;因腹部症状发现的占 8.5%,因心肺系统症状发现的占 4.7%。见表 1。

表 1 肾上腺偶发嗜铬细胞瘤发现情况

肾上腺偶发嗜铬细胞瘤发现症状	例(%)
健康体检	91(70.5)
腹痛/腹胀、腰痛	11(8.5)
心肺症状(咳嗽咳痰、胸闷胸痛、发热等)行胸部影像学检查	9(7.0)
随访其他疾病(肺结节、肝血管瘤、胆结石等)	6(4.7)
泌尿系症状及疾病(血尿、蛋白尿、肾移植等)	5(3.9)
评价其他疾病时(甲亢、糖尿病、脑梗等)	4(3.1)
怀疑肿瘤(如乏力等)	2(1.6)
外伤	1(0.8)

2.2 肾上腺偶发嗜铬细胞瘤与症状导向型嗜铬细胞瘤的临床特征比较

肾上腺偶发嗜铬细胞瘤与症状导向型嗜铬细胞瘤相比,二者在性别、年龄、BMI、肿瘤位置及肿瘤大小方面差异无统计学意义($P>0.05$)。相较于肾上腺偶发嗜铬细胞瘤,症状导向型嗜铬细胞瘤

在高血压发生率、阵发性血压比例及血压峰值方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。虽然在血浆儿茶酚胺代谢产物水平方面(MNs)二者差异无统计学意义,但是症状导向型嗜铬细胞瘤的血浆甲氧基肾上腺素(MN)及甲氧基去甲肾上腺素(NMN)水平较肾上腺偶发嗜铬细胞瘤高。症状导向型嗜铬细胞瘤患者的儿茶酚胺心肌病发生率较高,肿瘤多中心病灶更常见,但肾上腺偶发嗜铬细胞瘤需要联合

肾脏切除的比例更高($P < 0.05$)。见表 2。

相较于肾上腺偶发嗜铬细胞瘤,除了有更明显的头痛、心悸、大汗表现外,症状导向型嗜铬细胞瘤患者在头晕、恶心呕吐、胸闷、气短、视物模糊、面色苍白、四肢冰冷、肢体麻木、肢体震颤、肢体水肿、乏力、体重减轻等症状发生率等方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 临床资料

例(%), $\bar{X} \pm S, M(Q_1, Q_3)$

项目	偶发嗜铬细胞瘤(129 例)	症状导向型嗜铬细胞瘤(74 例)	P 值
性别			0.353
女	61(47.3)	40(54.1)	
男	68(52.7)	34(45.9)	
年龄/岁	52.0(39.0,60.0)	49.5(35.0,60.5)	0.398
BMI/(kg/m ²)	23.24±3.14	23.98±3.81	0.136
高血压	80(62.0)	68(91.9)	<0.001
高血压类型			<0.001
阵发性高血压	12(9.3)	10(13.5)	
持续性高血压	59(45.7)	32(43.2)	
持续性伴阵发性升高	9(7.0)	26(35.1)	
病程中最高 SBP	150(128,180)	180(159,210)	<0.001
病程中最高 DBP	90(76,100)	107(95,120)	<0.001
体位性低血压	2(1.6)	2(2.7)	0.623
儿茶酚胺心肌病	0(0)	5(6.8)	0.006
血浆 3-MT/(pmol/L)	80.0(30.4,80.0)	80.0(32.6,80.0)	0.870
血浆 MN/(pmol/L)	426.7(132.0,1 614.8)	541.8(141.2,2 762.5)	0.380
血浆 NMN/(pmol/L)	4 150.0(1 319.1,12 360.5)	6 084.4(2 370.8,10 486.6)	0.286
3-MT 升高倍数	0.44(0.27,0.44)	0.44(0.33,0.52)	0.691
血 MN 升高倍数	0.96(0.29,3.30)	1.43(0.34,5.53)	0.239
血 NMN 升高倍数	4.86(1.47,13.72)	7.53(3.00,13.16)	0.270
肿瘤位置			0.051
单发	123(95.3)	71(95.9)	
左侧	55(42.6)	37(50.0)	
右侧	68(52.7)	34(45.9)	
双侧	1(0.8)	3(4.1)	
多发	5(3.9)	0(0)	
肿瘤单侧多病灶	0(0)	3(4.1)	0.047
肿瘤直径/cm	4.5(3.5,5.8)	4.5(3.5,6.1)	0.955
联合肾脏切除	8(6.2)	0(0)	0.028

注:SBP:收缩压;DBP:舒张压;3-MT:3-甲氧基酪胺;MN:甲氧基肾上腺素;NMN:甲氧基去甲肾上腺素。

3 讨论

嗜铬细胞瘤是一种罕见的神经内分泌肿瘤,肿瘤释放的儿茶酚胺的量、比例以及持续或间断分泌性质导致患者呈现出多样化和不确定的症状和临床表现,从而给嗜铬细胞瘤的诊断带来挑战^[10]。

据报道,嗜铬细胞瘤诊断的中位延迟时间约为 3 年^[11]。根据 2016 年一项的 meta 分析,嗜铬细胞瘤患者出现头痛、心悸和大汗的比例分别为 60%、59%和 52%,而仅有 58%的患者有典型的三联征表现^[12]。此外,嗜铬细胞瘤患者还可能出现恶性

呕吐、腹痛腹胀、胸闷胸痛、发热、便秘、面部潮红等症状,甚至可能出现急性心力衰竭和肺水肿等严重后果^[13-14]。本项研究中,典型症状出现的比例更低,分别有 29.06%、31.03%、20.69% 的嗜铬细胞瘤患者出现头痛、心悸、大汗的症状,有典型三联征的患者仅占 9.4%,而无症状患者占 33.5%。

表 3 临床症状比较 例(%)

临床症状	临床症状比较		P 值
	偶发嗜铬细胞瘤 (129 例)	症状导向型嗜铬细胞瘤 (74 例)	
头痛	13(10.1)	46(62.2)	<0.001
心悸	24(18.6)	39(52.7)	<0.001
大汗	19(14.7)	23(31.1)	0.006
三联征	4(3.1)	15(20.3)	<0.001
头晕	24(18.6)	33(44.6)	<0.001
腰痛/腹痛	14(10.9)	4(5.4)	0.189
腹胀	4(3.1)	1(1.4)	0.655
恶心呕吐	1(0.8)	20(27.0)	<0.001
发热	3(2.3)	3(4.1)	0.670
胸闷	3(2.3)	9(12.2)	0.010
胸痛	3(2.3)	3(4.1)	0.670
气短	4(3.1)	8(10.8)	0.032
晕厥	2(1.6)	1(1.4)	1.000
眼痛	0(0)	1(1.4)	0.365
视物模糊	0(0)	5(6.8)	0.006
面色苍白	1(0.8)	5(6.8)	0.025
面部潮红	2(1.6)	3(4.1)	0.357
四肢冰冷	0(0)	3(4.1)	0.047
肢体麻木	1(0.8)	6(8.1)	0.010
肢体震颤	1(0.8)	5(6.8)	0.025
肢体水肿	0(0)	4(5.4)	0.017
失眠	3(2.3)	0(0)	0.555
惊恐/焦虑	1(0.8)	3(4.1)	0.139
便秘	3(2.3)	5(6.8)	0.144
乏力	9(7.0)	19(25.7)	<0.001
体重减轻	9(7.0)	12(16.2)	0.037
无症状	62(48.1)	6(8.1)	<0.001

在过去 20 年里,肾上腺肿瘤的发病率增加了 10 倍,很大一部分原因是断层扫描成像技术(CT 和 MRI)的使用导致肾上腺偶发瘤(adrenal incidentaloma, AI)的占比明显增加^[15]。AI 是指在评估与肾上腺疾病非特异性相关的症状时,或在与肾上腺无关的疾病诊治过程中,影像学检查意外发现的直径 ≥ 1.0 cm 的肾上腺占位^[3]。嗜铬细胞瘤约占 AI 的 7%,而 29.4%~61.0% 的嗜铬细胞瘤是偶然发现的^[3-4,7]。在本项研究中,偶发嗜铬细胞瘤占 56.8%,其中,近 3/4 的患者是健康体检发现的。

与因症状而怀疑嗜铬细胞瘤的患者相比,偶发嗜铬细胞瘤患者症状表现较少较轻,高血压发生率低,阵发性高血压占比少且血压峰值更低,这可能与较低儿茶酚胺活性相关,这也与既往研究得到的结论^[5]类似。但是,本研究与既往研究不同的地方在于,我们并未发现因症状而怀疑嗜铬细胞瘤和偶然发现的肾上腺嗜铬细胞瘤患者在年龄、性别和肿瘤大小方面差异有统计学意义^[16]。我们注意到,肾上腺偶发嗜铬细胞瘤患者中,有 8 例因为肿瘤侵犯肾脏或与周围血管粘连而进行了联合肾脏的切除。指南推荐对所有的 AI 患者都应进行儿茶酚胺及其代谢产物的检测,以排除嗜铬细胞瘤的可能^[3]。因此,在诊断和治疗嗜铬细胞瘤时,无论是因症状怀疑还是偶然发现的患者,都应该进行全面的体格检查、激素检测和影像学评估,以确定诊断和最佳治疗方案。

嗜铬细胞瘤占社区高血压人群的 0.1%~0.6%^[17-19]。虽然与因症状而怀疑嗜铬细胞瘤的患者相比,肾上腺偶发嗜铬细胞瘤患者通常表现出较轻的症状,但仍有 51.9% 的患者实际上出现了症状。其中,43.4% 的患者经历了头痛、心悸、大汗等一种或多种症状,且有 16.3% 的患者出现了阵发性高血压。因此,我们有必要质疑这些患者是否真正患有肾上腺偶发嗜铬细胞瘤,以及是否可以通过仔细的评估来降低偶发嗜铬细胞瘤的发病率,从而减少延误诊断的时间。这些问题可以从 3 个方面进行探讨:首先,通过定期的健康体检以提高疾病的检出率;其次,通过加强大众的健康科普和教育来提高整体人群的健康意识;最后,通过完善分级诊疗制度,提高人们获得全科医生、内分泌医生和泌尿外科医生服务的可及性。

本研究存在一些不足之处。该研究的主要局限性是回顾性研究存在的选择偏倚。另一个局限也与回顾性设计有关,即数据收集不完整,包括血浆儿茶酚胺代谢产物的测定、基因突变的测定,以及未对患者进行随访,无法比较肾上腺偶发嗜铬细胞瘤与症状导向型嗜铬细胞瘤患者的预后情况。第三,单中心研究得出的结论未必代表真实世界的客观情况,尚且需要多中心前瞻性大样本的研究,以验证结果的准确性。

综上所述,由于健康体检与影像学技术的普及,嗜铬细胞瘤的诊断模式正逐渐发生变化。虽然肾上腺偶发嗜铬细胞瘤患者临床表现及高血压程度较轻,仍需要提高大众健康意识来改善嗜铬细胞瘤的诊断和治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochro-

- mocytomas[J]. *Endocr Pathol*, 2022, 33(1):90-114.
- [2] Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6):552-565.
- [3] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas; European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(2):G1-G34.
- [4] Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(2):355-361.
- [5] Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, et al. Clinicopathologic characteristics of incidentally identified pheochromocytoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1):132-138.
- [6] Rogowski-Lehmann N, Geroula A, Prejbisz A, et al. Missed clinical clues in patients with pheochromocytoma/paraganglioma discovered by imaging[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(11):1168-1177.
- [7] Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, et al. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5):1386-1393.
- [8] Ebbelohj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5):e2251-e2261.
- [9] Zhang J, Li M, Pang Y, et al. Genetic Characteristics of Incidental Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(5):e1835-e1842.
- [10] Lenders J, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(8):1443-1456.
- [11] Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(4):2110-2116.
- [12] Soltani A, Pourian M, Davani BM. Correction to: Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2017, 16:42.
- [13] Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation, and management[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(4):581-594.
- [14] Júnior LJV, Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management[J]. *Int Braz J Urol*, 2023, 49(3):307-319.
- [15] Ebbelohj A, Li D, Kaur RJ, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(11):894-902.
- [16] Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, et al. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2):375-384.
- [17] Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, et al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(7):442.
- [18] Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, et al. Pheochromocytomas and Hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(1):3.
- [19] Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956:215-237.

(收稿日期:2023-07-24)