

嗜铬细胞瘤复发转移致儿茶酚胺相关心肌病 1例

郝静雯¹, 王雅婧², 李 菁², 万 超^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院急诊医学中心, 山东 青岛

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月26日

摘 要

嗜铬细胞瘤是一种罕见的神经内分泌肿瘤, 可释放大量的儿茶酚胺造成多系统损害, 本文报道1例嗜铬细胞瘤术后5年复发并多发转移致儿茶酚胺相关心肌病的患者。患者中年女性, 急性起病, 完善心电图及心肌损伤标志物后初步诊断为急性ST段抬高型心肌梗死合并急性心力衰竭, 行急诊冠脉造影未见明显异常。完善血尿儿茶酚胺代谢产物浓度显著升高, 影像学提示双肺、双侧胸膜及纵隔、肝脏多处转移, 考虑儿茶酚胺相关心肌病, 予以抗心衰药物治疗后心功能好转出院。患者出院后多次复查心脏结构及功能未见明显异常。患者肿瘤广泛转移, 多次行¹³¹I-MIBG治疗及复查, 预后不佳, 6个月后临床死亡。

关键词

嗜铬细胞瘤, 儿茶酚胺相关心肌病, 急性心力衰竭, 急性ST段抬高型心肌梗死

Recurrent Metastasis of Pheochromocytoma Causing Catecholamine-Associated Cardiomyopathy: A Case Report

Jingwen Hao¹, Yajing Wang², Jing Li², Chao Wan^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Emergency Medicine Center, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 25th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 26th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 郝静雯, 王雅婧, 李菁, 万超. 嗜铬细胞瘤复发转移致儿茶酚胺相关心肌病 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1157-1163. DOI: 10.12677/acm.2024.14123199

Abstract

Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumor that releases large amounts of catecholamines causing multisystem damage. In this paper, we report a case of pheochromocytoma recurrence and multiple metastases resulting in catecholamine-associated cardiomyopathy 5 years after surgery. The patient was a middle-aged woman with an acute onset of illness and was initially diagnosed as acute ST-segment elevation myocardial infarction combined with acute heart failure after completing the electrocardiogram and markers of myocardial injury, and no obvious abnormality was found in the emergency coronary angiography. The blood and urine catecholamine metabolite concentrations were significantly elevated, and the imaging suggested multiple metastases in both lungs, bilateral pleura and mediastinum, and liver, so the patient was considered to have catecholamine-associated cardiomyopathy, and was discharged from the hospital with improved cardiac function after symptomatic treatment. The patient was discharged from the hospital with no significant abnormality in the cardiac structure and function on multiple reviews. The patient had extensive tumor metastasis and underwent multiple ^{131}I -MIBG treatments and follow-up examinations. The prognosis was poor and the patient died 6 months later.

Keywords

Pheochromocytoma, Catecholamine-Associated Cardiomyopathy, Acute Heart Failure, Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Copyright © 2024 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

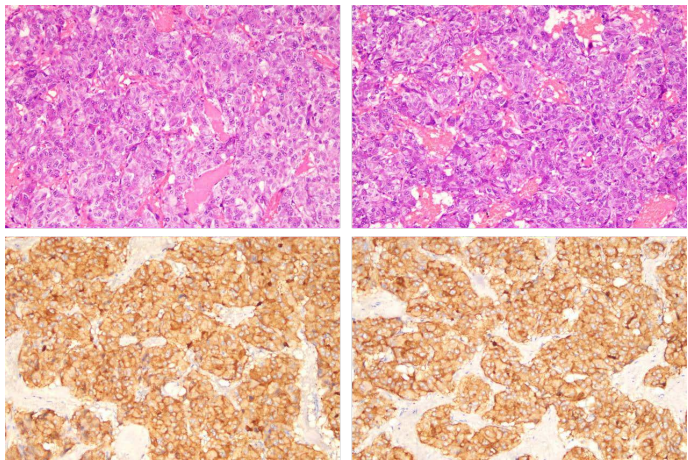
1. 引言

嗜铬细胞瘤(Pheochromocytoma, PCC)是一种罕见的神经内分泌肿瘤,通过间歇性或持续性释放大量的儿茶酚胺造成心脏、肾脏、血管等多系统损害。本文报道一例因嗜铬细胞瘤术后复发转移致儿茶酚胺性心肌病(catecholamine cardiomyopathy)的患者。

2. 临床资料

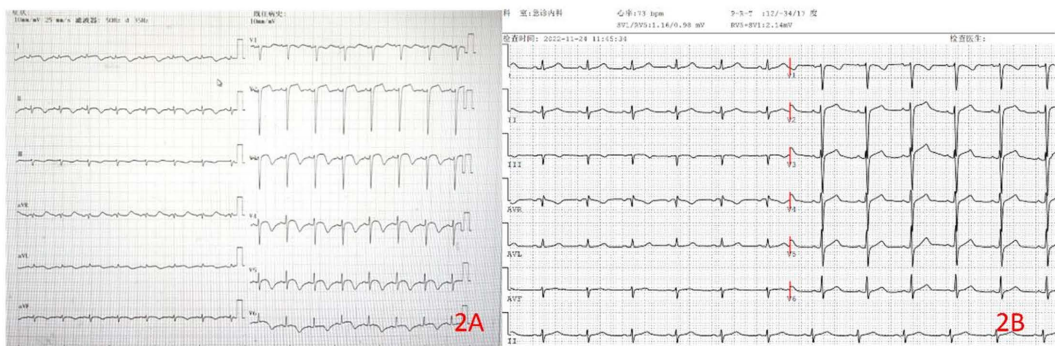
患者女,年龄 39 岁,因“头晕、头痛 3 天,伴胸闷、胸痛 1 天。”于 2022 年 11 月 20 日入青岛大学附属医院。患者 3 天前无明显诱因出现头晕、头痛,伴恶心、呕吐,呕吐物为胃内容物,伴轻度腹痛,无黑朦、晕厥,无发热,腹泻,无咳嗽、咳痰,未予特殊治疗。1 天前出现胸痛、胸闷,疼痛位于心前区,程度不能忍受,伴大汗,伴四肢发凉,就诊于当地医院完善高敏肌钙蛋白 I (TNI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)未见异常,测血压 250/160 mmHg。腹部 CT 示双肺、纵膈、胸膜、肝脏多发占位,考虑转移瘤。给予对症治疗后症状缓解。后反复发作胸痛,持续约半小时无缓解,就诊于我院急诊。既往高血压病史 5 年,未规律用药,否认糖尿病病史;8 年前因“异位妊娠”行腹腔镜右侧输卵管开窗术。5 年前因“嗜铬细胞瘤”于我院行腹腔镜下右侧腹膜后病变切除术,术后病理示(见图 1),出院后未定期复查。2 年前因慢性高血压并发子痫前期致胎盘早剥行剖宫产术。否认家族中有遗传倾向性疾病。

到达我院急诊后完善心电图示:窦性心律, I、aVL 导联及 V2~V6 导联 ST 段抬高, T 波倒置(见图 2(A)),诊断为“急性 ST 段抬高型心肌梗死”。行急诊冠状动脉造影: LM: 未见明显狭窄, TIMI 血流 3 级, LAD: 中段可见斑块,余未见明显狭窄, TIMI 血流 3 级, LCX: 未见明显狭窄, TIMI 血流 3 级, RCA: 未见明显狭窄, TIMI 血流 3 级(见图 3)。为进一步治疗收住院。入院后诊断:急性 ST 段抬高型心



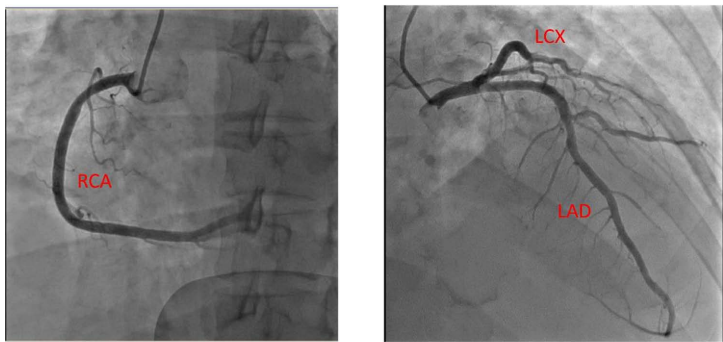
注：肿瘤细胞呈集团状，“zellballen”生长模式，间质富于血管，部分区域可见出血、梗死，胞浆嗜碱性、纤维颗粒状排列，细胞呈上皮样，胞膜模糊，细胞核呈泡状，核分裂约 4~5/10HPF。考虑嗜铬细胞瘤。免疫组化：syn (+) (HE ×200)。

Figure 1. Pathologic microscopic features
图 1. 病理镜下特点



注：2(A)：入院时心电图示 I、aVL 导联及 V2~V6 导联 ST 段抬高，T 波倒置；2(B)：治疗 4 天后复查心电图未见异常。

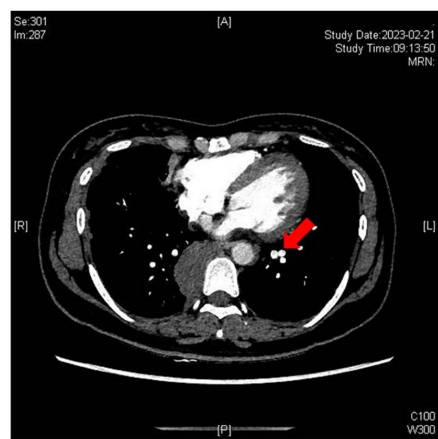
Figure 2. ECG on admission and 4 days after treatment
图 2. 患者入院心电图及治疗 4 天后心电图



注：LM：未见明显狭窄，TIMI 血流 3 级，LAD：中段可见斑块，余未见明显狭窄，TIMI 血流 3 级，LCX：未见明显狭窄，TIMI 而流 3 级，RCA：未见明显狭窄，TIMI 而流 3 级。

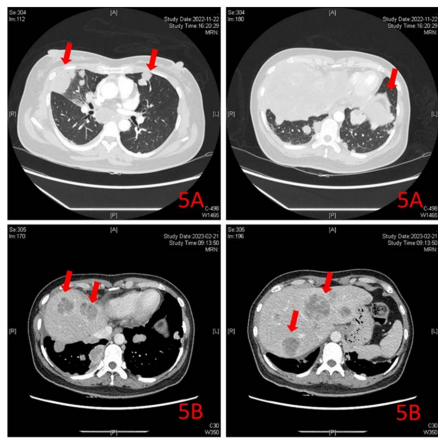
Figure 3. Emergency coronary angiography
图 3. 急诊冠脉造影结果

心肌梗死、心功能 II 级(Killip 分级)、高血压病(3 级, 很高危)、肺占位性病变、肝脏占位性病变、嗜铬细胞瘤术后。查体: BMI: 24.17 kg/m², 体温: 36.3℃, 脉搏: 94 次/分, 呼吸: 20 次/分, 血压: 134/86 mmHg, 神志清, 颈静脉无怒张, 双肺呼吸音粗, 双下肺可闻及少量湿性啰音, 心率 94 次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音, 腹软, 无压痛, 双下肢无水肿。血常规: 白细胞计数 $17.07 \times 10^9/L$, 血红蛋白 137 g/L, 血小板 $747 \times 10^9/L$, C-反应蛋白 103.73 mg/L。降钙素原 0.136 ng/mL。神经元特异性烯醇化酶 190.20 ng/mL, 糖类抗原 125 475.90 U/mL。N 末端 B 型尿钠肽前体(NT-proBNP) 12007.00 pg/mL, 高敏肌钙蛋白 T 0.467 $\mu\text{g/L}$ 。抗中性粒细胞胞浆抗体测定、ENA 抗体谱、抗磷脂抗体测定、抗核抗体及滴度测定、皮质醇及肾上腺素节律、血培养及鉴定未见异常。肺动脉 CT 血管造影(CTA): 左肺上叶前段部分肺静脉内低密度充盈缺损, 血栓可能(见图 4)。胸部 + 腹部 CT 动态增强: 双肺、双侧胸膜及纵隔多发转移瘤, 肝内多发转移瘤可能性大, 右侧少量胸腔积液(见图 5)。超声心动图: 1. 左室壁节段性运动异常; 2. 左室中



注: 肺动脉及其主要分支未见明显异常, 所示左肺上叶前段部分肺静脉内低密度充盈缺损, 血栓可能。

Figure 4. Pulmonary artery CT angiography (CTA)
图 4. 肺动脉 CT 血管造影(CTA)



注: 5(A): 双肺及双侧胸膜见多发结节状、团片状高密度影, 边界清, 大者位于右侧胸膜, 大小约 68 mm*32 mm, 增强后呈不均匀强化; 5(B): 肝实质内见多发结节状低密度影, 增强后呈边缘明显强化, 大者直径约 38 mm, 肝内多发转移瘤。

Figure 5. Enhanced CT of the chest and abdomen
图 5. 胸部 + 腹部增强 CT

下段肌小梁增多；3. 左心功能减低，LVEF 45% (见表 1)。完善血尿儿茶酚胺明显升高(见表 2)。予“阿司匹林、氯吡格雷、阿托伐他汀、沙库巴曲缬沙坦、阿卡波糖、托拉塞米、哌拉西林他唑巴坦、重组人脑利钠肽、倍他乐克、哌唑嗪”对症治疗，复查心电图(见图 2(B))、心脏超声(见表 1)、心肌损伤标志物及 NT-proBNP 均较前好转，病情平稳后出院。

Table 1. Changes in cardiac ultrasound
表 1. 心脏超声变化

项目	2017-08-30 (手术期)	2020-09-20	2022-11-21 (此次入院)	2022-11-28 (入院 7 d)	2023-01-16
AO (cm)	1.9	2.0	2.2	2.1	2.1
LA (cm)	3.0	3.6	3.3	2.7	3.1
LVIDd (cm)	4.7	4.7	4.7	3.8	4.1
IVSd (cm)	1.1	1.1	0.9	1.1	1.2
LVPWd (cm)	1.0	0.9	0.8	1.1	0.7
RV (cm)	2.2	2.4	2.0	2.4	2.4
RA (cm)	4.1 × 3.2	4.9 × 3.5	4.3 × 3.0	4.1 × 2.9	4.1 × 3.0
MPA (cm)	1.8	2.2	2.1	2.2	1.9
PASP (mmHg)	25	26	25	23	25
E/A	>1	1.2	<1	<1	<1
E/e'	-	12.7			
LVEF (%)	62	61	45	57	61
二尖瓣反流	轻度	轻度	-	-	轻度
结构改变			左室壁节段性运动异常，左室中下段肌小梁增多	室壁运动较前明显好转	室间隔心肌肥厚

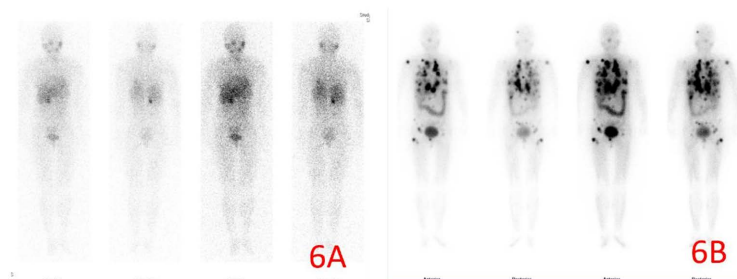
Table 2. Blood and urine catecholamine measurement
表 2. 血、尿儿茶酚胺测定

	血液(pmol/L)			尿液(μg/g Cr)		
	3-甲氧基酪胺 (3-MT)	甲氧基去甲肾 上腺素(MN)	甲氧基肾上 腺素(NMN)	3-甲氧基酪胺 (3-MT)	甲氧基去甲肾 上腺素(MN)	甲氧基肾上腺素 (NMN)
参考区间	≤100.0	≤420.9	≤709.7	38.0~392.6	93.0~379.0	29.0~158.0
结果	444.1	9549.3	56500.9	2624.8	24622.7	15488.1

注：血、尿儿茶酚胺明显高于正常值，24 小时尿及血液儿茶酚胺排泄与嗜铬细胞瘤相符。

本例患者为青年女性，急性起病。既往嗜铬细胞瘤手术史，入院后影像学检查提示多处肿瘤转移，结合本次血、尿儿茶酚胺代谢产物检测、神经元特异度烯醇化酶(NSE)升高，考虑手术后复发转移性嗜铬细胞瘤诊断明确。患者胸痛入院，完善心电图示 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)样改变。冠状动脉造影未见异常，治疗后复查心脏超声示一过性心力衰竭、左心室收缩功能下降，考虑心力衰竭与转移性嗜铬细胞瘤所致儿茶酚胺心肌病相关。出院后规律于我院核医学科行 ¹³¹I-MIBG 治疗(见图 6)，继续抗心衰、降血压、降糖、利尿、抗凝、索凡替尼免疫抑制治疗。出院 3 月随访患者，复查十二导联心电图未见明显

异常, 心脏超声示 LVEF: 61%, 心脏结构及功能未见明显异常(见表 1)。患者多发转移瘤, 治疗效果不佳, 6 月后临床死亡。



注: 6(A): 右侧肾上腺区放射性异常浓聚灶, 相应 CT 层右侧肾上腺实肿块, 大小约 30.3*19.7 mm。6(B): 双肺可见多发大小不等类圆形结节影, 部分结节伴显像剂异常浓聚。双肺胸膜下、肝内、脊柱多发椎体、骨左侧、双侧露骨显像剂异常浓聚。

Figure 6. ^{131}I -MIBG for perioperative 2017 and 19 December 2022

图 6. 2017 年围手术期及 2022-12-19 ^{131}I -MIBG

3. 讨论

嗜铬细胞瘤(Pheochromocytoma, PCC)是一种产生和释放儿茶酚胺的罕见神经内分泌肿瘤, 目前国内尚无患病率的确切数据, 通过间歇性或持续性释放大量的儿茶酚胺(包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺等)造成心脏、肾脏、血管等多系统损害。临床最常见的症状为头痛、心悸、多汗三联征。儿茶酚胺性心肌病(catecholamine cardiomyopathy), 是 PCC 中罕见的并发症, 最常与嗜铬细胞瘤(90%)相关, 可发生在约 8%~11%的 PCC 患者中[1], 以一过性、可逆性、左心室收缩功能障碍为主要特点, 临床可表现为急性心力衰竭、心源性休克, 是 PCC 患者死亡的主要原因之一, 多数患者经过抗心衰药物治疗、切除肿瘤后, 心脏功能和结构异常可以恢复[2]-[4]。过量儿茶酚胺造成肌膜通透性和细胞钙内流导致冠状动脉痉挛, 进而导致心肌缺血以及一过性左心室流出道梗阻被认为是可能的发病机制[5]。目前暂无明确的诊断标准, 《嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗专家共识(2020 版)》指出, 如确诊 PCC 的患者有胸痛、心力衰竭症状和体征; 心电图提示持续 3 个或 3 个以上导联 T 波低平或倒置、超声心动图提示心肌肥厚、左室舒张功能减低、LVEF 降低、室壁运动异常, 可考虑儿茶酚胺性心肌病的诊断[6]。最近一项针对儿茶酚胺性心肌病的单中心研究中, 77.1% (27/35)的患者超声心动图提示心室壁运动异常, 54.3% (19/35)的患者表现为 LVEF 下降, 60% (21/35)表现为左心室肥厚, 半数以上患者可见 cTnI 及 BNP/NT-proBNP 升高, 行冠状动脉造影检测的患者均未见明显异常[7]。多项研究提出在临床中对没有瓣膜或冠状动脉病变证据的急性心力衰竭患者中应考虑存在 PCC 及相关儿茶酚胺性心肌病的可能[1] [3]。及时识别病情对于治疗非常重要, 急性儿茶酚胺性心肌病几乎完全可逆, 尽快手术切除肿瘤消除高儿茶酚胺血症是关键, 一旦确诊后, 尽早给予 α 受体阻滞剂治疗, 同时给予抗心律失常和心力衰竭治疗, 严密监测症状体征, 在急性失代偿性心肌病患者中, 可首选应用酚妥拉明静脉推注或输注, 因为其半衰期短且可快速逆转不良反应[1] [5]。在保证血压较平稳的情况下尽早使用 β 受体阻断剂降低心肌氧耗, 但应注意其能出现心脏失代偿及心衰加重。血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂可用于治疗嗜铬细胞瘤患者的心力衰竭。另一项病例报告中, 使用卡托普利治疗后, 充血性心力衰竭的临床症状可在两周内缓解, 心肌功能也可在药物治疗两周内恢复正常[8]。治疗中避免滥用正性肌力药和血管加压药, 以免诱发嗜铬细胞瘤危象、左心室流出道梗阻, 从而引发心源性休克。目前并无共识或研究指出对于儿茶酚胺性心肌病急性发作时是否

需要抗凝及抗血小板药物。

儿茶酚胺心肌病较为罕见，早期识别和治疗潜在病因、尽快手术切除肿瘤消除高儿茶酚胺血症是关键。临床中对于出现胸痛、心悸、多汗等症状，无支持瓣膜及冠状动脉病变证据的心力衰竭患者，应考虑存在嗜铬细胞瘤相关儿茶酚胺心肌病的可能。目前已报道的病例多为首诊发现嗜铬细胞瘤，肿瘤切除后心功能可显著改善。尽管 90% 的嗜铬细胞瘤为良性肿瘤，在临床中仍不应忽视对初次手术后量身定制随访和辅助治疗方案的重视。与其他已报道的病例不同，本例患者 5 年前已明确诊断为嗜铬细胞瘤，围手术期心脏结构及功能未见异常，行肿瘤切除术后未规律复查。此次因心梗、心衰入院，急性病程，心肌损伤标志物一过性升高，冠脉造影未见异常。入院后完善检查示考虑转移性嗜铬细胞瘤可能，已无手术治疗指征，经内科药物治疗后心功能仍恢复较好，出院后定期复查心脏超声未见明显异常。因肿瘤多发转移，预后不佳，出院后临床死亡。

本病例报告符合国家制定的涉及人的生物医学研究伦理标准和世界医学协会最新修订的《赫尔辛基宣言》的要求。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Giavarini, A., Chedid, A., Bobrie, G., Plouin, P., Hagège, A. and Amar, L. (2013) Acute Catecholamine Cardiomyopathy in Patients with Pheochromocytoma or Functional Paraganglioma. *Heart*, **99**, 1438-1444. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304073>
- [2] Park, J., Kim, K.S., Sul, J., Shin, S.K., Kim, J.H., Lee, J., et al. (2011) Prevalence and Patterns of Left Ventricular Dysfunction in Patients with Pheochromocytoma. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, **19**, 76-82. <https://doi.org/10.4250/jcu.2011.19.2.76>
- [3] Kumar, A., Pappachan, J.M. and Fernandez, C.J. (2021) Catecholamine-induced Cardiomyopathy: An Endocrinologist's Perspective. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **22**, 1215-1228. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2204130>
- [4] 李天翊, 童安莉, 等. 儿茶酚胺心肌病的诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(11): 733-736.
- [5] Santos, J.R.U., Brofferio, A., Viana, B. and Pacak, K. (2018) Catecholamine-induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Hormone and Metabolic Research*, **51**, 458-469. <https://doi.org/10.1055/a-0669-9556>
- [6] 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.
- [7] 莫小凤, 童安莉, 林雪, 等. 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤相关儿茶酚胺心肌病的单中心临床分析[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2024, 8(2): 101-106.
- [8] Salathe, M., Weiss, P. and Ritz, R. (1992) Rapid Reversal of Heart Failure in a Patient with Pheochromocytoma and Catecholamine-Induced Cardiomyopathy Who Was Treated with Captopril. *Heart*, **68**, 527-528. <https://doi.org/10.1136/hrt.68.11.527>