DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000215

儿童嗜铬细胞瘤的诊断与治疗（附 6 例分析及文献复习）

刘俊宏，赵　海，林　涛，李旭良，魏光辉，何大维
（重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科，重庆　400014）

【摘　要】**目的**：提高儿童嗜铬细胞瘤的诊断和治疗水平。**方法**：回顾性分析 1998 年至 2011 年来 6 例患儿的临床资料及复习文献。**结果**：24 h 尿香草苦杏仁酸（vanillylmandelic acid，VMA）增高 4 例；血儿茶酚胺（catecholamine，CA）增高 6 例；超声、CT、MRI 检查均有阳性发现。肾上腺嗜铬细胞瘤 4 例，肾上腺外嗜铬细胞瘤 2 例。全部患儿均在全麻下手术成功切除肿瘤，术后病理检查均证实为嗜铬细胞瘤。术后随访 1~13 年，5 例无瘤存活至今，1 例复诊发现肿瘤多发转移，家长放弃进一步治疗，2 月后死亡。**结论**：虽然术前充分准备如扩容、控制血压，术中减少对肿瘤的挤压避免术中突然出现恶性高血压、控制术后低血压是至关重要的，但手术切除肿瘤是根治方法；组织病理学鉴别肿瘤良恶性很困难；若儿童伴恶性高血压合并心律失常、心悸、视力障碍或腹痛，需警惕此病。

【关键词】儿童；嗜铬细胞瘤；高血压；诊断；治疗
【中图分类号】R729　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2013-07-27

Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children: analysis and literature review of 6 cases

Liu Junhong, Zhao Hai, Lin Tao, Li Xuliang, Wei Guanghui, He Dawei
(*Department of Urology Surgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To promote the diagnosis and treatment in children with pheochromocytoma. ***Methods***: Clinical data of six patients with pheochromocytoma during thirteen years were analyzed retrospectively and literatures were reviewed. ***Results***: Four cases had an increase of vanilla mandelic acid(VMA) within 24 h; six cases had an increase of blood catecholamine(CA) and were found positive mass by ultrasound, CT and MRI examination; four cases had adrenal mass; two cases had extra-adrenal mass(bladder). Surgical excision was performed in all of cases under general anesthesia and pheochromocytoma was confirmed postoperatively by histologic appearance. Patients were followed up for 1-13 years; five cases had tumor-free survival; only one case revealed tumor metastases by referral examination and died two months later due to disagreement of further treatment. ***Conclusion***: The radical treatment of pheochromocytoma is surgical excision. It is crucial to perform preoperative preparations including volume dilatation and management of hypertension, to avoid intraoperative extrusion of tumor and intraoperative occurrence of severe hypertension, and to control blood pressure postoperatively. Differentiating benign from malignant pheochromocytoma by histologic appearance is difficult. In case of child with malignant hypertension, arrhythmia, palpitation, visual disturbance or abdominal pain, pheochromocytoma need to be considered.

【Key words】children; pheochromocytoma; hepertension; diagnosis; treatment

嗜铬细胞瘤是一种发源于肾上腺髓质交感神经节，旁交感神经节或其他部位嗜铬组织的肿瘤[1]。它是一种发生率很低的肾上腺偶发瘤，约占肾上腺肿瘤 4%[2]。随着诊疗水平的提高，临床上关于成人嗜铬细胞瘤的报道数量有上升趋势[3]。由于儿童嗜铬细胞瘤早期临床症状不典型，容易被误诊。如果误诊或延误治疗，即使是良性嗜铬细胞瘤也可引起严重并发症而致死。早期诊断、恰当的围手术期处理及手术治疗，是减少并发症并提高儿童嗜铬细胞瘤生存率的关键。因此对重庆医科大学附属儿童医院 1998 年至 2011 年收治的 6 例嗜铬细胞瘤患儿的流行病学、临床症状、生化检查、影像、病理资料

作者介绍：刘俊宏，Email：knifeuro@163.com，
研究方向：儿童泌尿生殖系统疾病及肿瘤研究。
通信作者：林　涛，Email：lintao272@aliyun.com。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxb.000215.html

及围手术期处理进行回顾性分析及文献复习，报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 6 例患儿，男性 4 例，女性 2 例，年龄 9~12 岁，平均年龄 10.8 岁。发病至确诊时间 3~12 月。6 例患儿中以心悸、胸闷、乏力、多汗为主要表现者 2 例；以视力障碍为主要表现者 1 例并误诊为“近视眼”延误治疗约 6 月；以腹痛为主要表现者 2 例；以头痛为主要表现者 1 例；血压持续增高 2 例，血压持续性增高伴阵发性加剧 2 例，发作性高血压 1 例，视物障碍 2 例。体检发现心脏杂音 2 例，心界增大 1 例，未扪及腹部包块。初步诊断为嗜铬细胞瘤 2 例，诊断为其它疾病 4 例。本组均无家族肿瘤史。

6 例患儿查 24 h 尿香草苦杏仁酸（vanillylmandelic acid，VMA）增高 4 例；血儿茶酚胺（catecholamine，CA）检查 6 例均增高；6 例查肾素、血管紧张素、醛固酮检查均增高；低钾血症 2 例。眼底镜检查异常 2 例；心脏彩超检查左室壁增厚者 3 例，右心室肥厚 1 例，左心功能降低 1 例；心电图检查窦性心动过速 5 例，T 波异常 3 例。6 例查超声、CT 均有阳性发现，肿瘤位于肾上腺区 4 例，左侧 3 例，右侧 1 例，膀胱区 2 例，1 例位于膀胱左侧壁，另 1 例位于膀胱顶部；肿瘤最大直径（4.18 ± 1.08）cm（2.6~5.2 cm）。MRI 检查 2 例，阳性发现 2 例。见表 1。

1.2 治疗方法

本组术前均良好控制血压，应用酚妥拉明 2 例，应用酚苄明+卡托普利 4 例，将血压控制在 130/80 mmHg 以内，待血压稳定 2 周后，行手术治疗。术前 2 d 扩容，根据患儿体重，最终扩至晶体、胶体各 800~1 000 ml/m²。

6 例患儿均行开放性手术，4 例肾上腺嗜铬细胞瘤采用患侧肋缘下横切口，2 例膀胱嗜铬细胞瘤采用下腹正中纵行切口。麻醉均采用全麻，常规颈内静脉穿刺置管监测有创动脉压和中心静脉压。常规监测心电图、血氧饱和度、呼气末 CO_2、体温、气道压、尿量、出血量、电解质和血糖等。各种监测数据尽可能稳定于正常值范围，从而使机体有可以耐受循环波动的储备空间。麻醉诱导开始后开始扩容，晶:胶比约 1:1，各按 8~10 ml/kg 的剂量快速扩容。以红细胞压积作为扩容标志结果，以其降至 0.25 L/L 为限。术中使用酚妥拉明及硝普钠降压。对于心率过快者可以辅以小剂量拉贝洛尔。肿瘤切除后以去甲肾上腺素及肾上腺素作为替代药物，并注意补液，在循环保持稳定的情况下，逐渐停用替代药。

2 结 果

6 例患儿均经成功手术切除肿瘤，无手术死亡者。所有患儿均成功度过围手术期，术后平均住院 7 d。术后病理诊断均证实为嗜铬细胞瘤，肾上腺来源 4 例，均为单侧，左侧 3 例，右侧 1 例；膀胱来源 2 例，左侧壁 1 例，膀胱顶部 1 例。良性肿瘤 5 例，恶性肿瘤 1 例。术后 3 周复查 24 h 尿 VMA、血 CA、肾素、血管紧张素、醛固酮、电解质均恢复正常。2 例眼底病变者术后 1 年眼底镜复查正常，视力有所恢复。术前心脏彩超发现有 3 例左心室壁增厚，术后予使用血管紧张素转化酶抑制剂类药物以利于心室重构，1~2 年后逐步恢复正常。

表 1 患者一般资料

Tab.1 General information of patients with pheochromocytoma

病例	性别	年龄（岁）	主要症状	主要体征	VMA（参考值 0~13.6 mg/24 h）	影像学检查		
						心脏及腹部彩超	腹部 CT	MRI
1	男	12	头晕头痛 3月	血压：145~140/98~95 mmHg，未扪及腹部包块	43.08 mg/24 h	心脏左侧室壁增厚，二、三尖瓣轻度反流；左肾上腺区包块	左侧肾上腺包块，大小 5.0 cm × 4.4 cm × 3.6 cm	未做
2	男	11	心悸乏力多汗 3 月，加重伴气促 10 d	血压：140~125/93~85 mmHg，心界扩大，双眼视力下降，未扪及腹部包块	12.63 mg/24 h	左心室增大，左室功能下降，三尖瓣轻度反流；双侧肾上腺区包块	左侧肾上腺区包块，大小 3.8 cm × 2.6 cm × 2 cm，伴右侧淋巴结稍肿大	未做
3	男	12	乏力、胸闷、心悸 3 月余	血压：142~115/90~86 mmHg，心前区Ⅱ级 SM 期吹风样杂音，下腹部未扪及包块	49.8 mg/24 h	右心室肥厚，三尖瓣轻度反流；膀胱左侧壁包块向腔内凸出，可见蒂部与膀胱壁相连	膀胱左侧壁包块向腔内凸出，3.4 cm × 2.2 cm × 2.1 cm	膀胱左侧壁包块向腔内凸出
4	男	11	视物模糊 6月	血压：190~150/140~100 mmHg，心界无扩大，未扪及腹部包块，双眼视力下降	37.1 mg/24 h	心脏左侧室壁增厚，二、三尖瓣轻度反流；右肾上腺区包块	右侧肾上腺包块，大小 5.2 cm × 4.3 cm × 3.7 cm	未做
5	女	9	间歇性腹痛 1 年	血压：118~110/90~85 mmHg，心界无扩大，未扪及腹部包块	11.71 mg/24 h	心脏左右室壁厚度正常、二尖瓣轻度反流；左肾上腺区包块	左侧肾上腺区包块 2.6 cm × 2.4 cm × 2.0 cm	未做
6	女	10	间歇性腹痛 3 月	血压：142~120/95~85 mmHg，下腹部未扪及包块	18.63 mg/24 h	心脏左侧室壁增厚，三尖瓣轻度反流；膀胱顶部包块	膀胱顶部包块，凸向腔内，5.1 cm × 3.2 cm × 2.0 cm	膀胱顶部包块，凸向腔内

6例患儿术后定期随访 B 超、血压和 CA 代谢产物，随访至今，5 例无瘤存活，且血压、CA 代谢产物正常，1 例源于肾上腺肿瘤术后 1 年出现肺部、腹腔内多发性肿瘤转移，家长放弃进一步治疗，2 月后死亡。

3 讨 论

儿童嗜铬细胞瘤在临床上罕见，症状不典型，容易误诊及漏诊。在高血压的患儿中，发现有嗜铬细胞瘤的概率为 0.8%~1.7%[4]，其临床表现复杂多样，故误诊、误治率较高。主要症状包括头痛（70%~90%）、心悸（50%~70%）、多汗（60%~70%）；其次是胸痛、焦虑、气促、乏力、发热、面色苍白、高血糖、呕吐等，绝大多数都存在高血压（90%~100%）[5]。它以分泌 CA 为特征，引起以高血压及代谢紊乱为主的症候群。严重时可出现嗜铬细胞瘤危象，包括高血压危象、高血压和低血压交替发作、CA 性心脏急症、抽搐、昏迷等[6]。本组 5 例有高血压，平时血压在 140/90 mmHg 以上，有 1 例发作时血压高达 190/140 mmHg。当血压急剧升高时，临床出现头痛、呕吐、抽搐、心悸、胸痛、视物模糊等症状，常被误诊为心脑系统疾病，本组有 2 例因心悸、胸闷首诊于心内科，入院后发现有高血压，常规降压无效后行超声检查才发现肾上腺包块。2 例因视力障碍首诊于眼科，其中 1 例误诊为“近视”达 6 月之久，入我院行眼底检查发现眼底充血，才检出血压增高，后超声分别发现肾上腺包块。嗜铬细胞瘤引起的高血压可以是发作性的，也可以持续性的，如不治疗，最终将形成恶性高血压。本组 1 例患儿因剧烈头痛在脑外科就诊，颅脑磁共振未见异常，一直予对症处理，刚开始血压处于正常高值，一段时间后发展为持续性高血压伴阵发性加剧，常规降压药物效果不理想，血压最高达 190/140 mmHg。嗜铬细胞瘤患儿出现高血压，主要是因为其瘤体分泌大量的 CA 所致，其中起主要作用的是去甲肾上腺素[7]，它通过激活血管平滑肌上的 α 受体，引起血管平滑肌收缩，导致血压增高，进而引起皮肤血管、脑部血管、胃肠道血管、肾脏血管收缩，致全身性高血压；还能激活 β 受体，延长心脏收缩时间及加大收缩力度，使心输出量增加，同时使抗利尿激素、肾素、血管紧张素、醛固酮分泌增加，进一步加重高血压[7]。本组 6 例患儿肾素、血管紧张素、醛固酮检查均增高。

实验室检查是定性诊断嗜铬细胞瘤的直接依据，影像学检查是重要的诊断方法。尿 VMA 检测具有价格低廉、操作简便、阳性率高等优点。本组 6 例行 24 h 尿 VMA 检查，4 例阳性。但由于其灵敏性低，易出现假阳性，有文献报道假阳性率高达 25%[8]。有研究显示血 CA 诊断灵敏性高达 90%以上，故对症状明显而尿 VMA 可疑者，应行血 CA 测定，以提高诊断率，本组血 CA 检查 6 例均增高。近年来，国内外研究发现，测定血浆或尿 CA 代谢产物甲氧基肾上腺素或甲氧基去甲肾上腺素的阳性率高达 99%，优于 CA 和 VMA，是目前较好的定性诊断方法[9]。影像检查也是诊断嗜铬细胞瘤的 1 种重要手段，CT 在诊断肾上腺嗜铬细胞瘤时，其敏感性可达到 93%~100%，在诊断肾上腺外嗜铬细胞瘤中敏感性可达到 90%以上，本组 6 例 CT 检查均为阳性。对于肾上腺外嗜铬细胞瘤诊断时 MRI 的优势要大，它可明确肿瘤与周围大血管及脏器的关系，本组 2 例膀胱嗜铬细胞瘤均行 MRI 检查，对术前评估手术条件帮助较大。然而，不论是 CT 还是 MRI 在诊断嗜铬细胞瘤时其特异性都在 50%以下，需引起重视，并注意与神经母细胞瘤、肾上腺皮质肿瘤相鉴别。现有研究显示正电子发射断层扫描诊断该病的特异性可达到 100%，但成本及技术要求高，在临床上尚没有推广应用[10]。

嗜铬细胞瘤术前有效控制血压及调整心率是治疗效果的重要保证。有严重高血压或心律失常的患儿需及时控制，包括使用 α 受体阻滞剂或血管扩张剂降血压，一般需要 2 周左右行术前准备。单一使用 β 受体阻滞剂的风险极大，它会引起 α 受体兴奋，从而造成严重高血压发作，甚至危及生命，故不推荐单独使用[11]。α 受体阻滞剂常作为控制嗜铬细胞瘤引起血压增高的一线用药，其中最有效的是酚苄明，酚苄明是一种长效的不可逆的 α 受体阻滞剂，可抑制因 CA 刺激引起的强烈血管收缩[11]，本组 2 例单独使用酚苄明，2 周后血压控制满意行手术治疗。当使用 α 受体阻滞剂后血压仍不能控制者或伴有心悸、心律不齐，可加服 β 受体阻滞剂，本组 4 例患儿术前单用酚苄明血压仍高，加用拉贝洛尔后血压控制满意。需警惕的是尽管大部分患儿有高血压，仍需适当补液，因为长期的血管收缩，体内有效血容量不足约基线下 15%[12]，因此术前扩容、稳定血压能有效降低手术风险。

目前治疗嗜铬细胞瘤最有效的手段是手术全切瘤体及患侧肾上腺，若为双侧肾上腺嗜铬细胞瘤，双侧肾上腺被切除后，需行糖皮质激素及盐皮质

激素替代治疗[15]。儿童嗜铬细胞瘤手术死亡率低于3%[4]，本组 6 例患儿无手术死亡者。传统手术切口根据肿瘤位置而定，肾上腺区肿瘤可采用肋缘下横切口，目前也有腹腔镜辅助下成功切除体积较小的肿瘤报道[14]。术中应行中心静脉压和平均动脉压监测，以评估左心功能及指导补液扩容，建立多静脉通道以便快速补液。术中尽可能减少对肿瘤的挤压释放 CA，降低血压波动风险；离断肿瘤主要血管前，短时间内应增加补液量，暂停降压药如硝普钠；切除肿瘤后继续加快输液速度，使用速效升压药物如硝酸甘油控制低血压[12]，输液速度和升压药的应用应根据中心静脉压和平均动脉压调整，以免发生心力衰竭。低血压经输液、输血控制不理想时，可静脉滴注去甲肾上腺素；如应用升压药后仍存在持续性低血压体征，可静脉滴注氢化可的松，以增加机体对升压药的敏感性[15]。嗜铬细胞瘤围手术期处理恰当可大大降低手术死亡率，本组 6 例患儿均成功度过围手术期。

源于肾上腺嗜铬细胞瘤约 10%为恶性，肾上腺外嗜铬细胞瘤约 40%为恶性[13]。从细胞形态上很难鉴别良恶性，有时恶性者异型性不明显，而良性者出现明显的异型性或多核巨细胞，甚至包膜浸润或侵入血管亦不能诊断恶性，只有广泛浸润临近脏器、组织或发生远处转移才确诊为恶性，进年来有学者主张通过基因检测、核端粒酶活性来鉴别良恶性[14]。恶性者无法全切或术后转移可用苯氧苄胺或 α 甲基酪氨酸治疗，而单独或联合使用化疗、放疗效果不佳，一般存活时间少于 5 年，但也有长期存活的病例报道但数量极少[13]；也可用 ^{131}I-MIBG ^{131}I-间碘苄胍治疗，不但可抑制原发瘤及转移灶，并可减轻疼痛及延长生命，适用于伴有多发性转移灶患者的姑息治疗[14]。本组 1 例术后病理学诊断无法判断良恶性，术后 1 年出现肿瘤肺部、腹腔多发转移，诊断为恶性，家长放弃进一步治疗，2 月后死亡。

术后需定期随访彩超、血压等。3%的成人患者术后仍有高血压存在，但儿童患者手术效果好[16]。本组 6 例患儿随访至今，5 例无瘤存活且血压、CA 代谢产物均正常；出现视力损害患者，术后视力有一定程度恢复。

总之，手术切除肿瘤是根治方法。早期诊断、术前合理控制血压、麻醉前充分准备及动脉、深静脉插管监控血压及指导补液，术中减少对肿瘤的挤压，避免恶性高血压及控制术后低血压是减少并发症并提高儿童嗜铬细胞瘤生存率的关键。在儿科病人中有高血压，尤其恶性高血压合并心律失常、心悸、视力障碍或腹痛的患儿，需高度警惕此病，并做相关检查予以筛查，争取早期诊断及手术治疗。

参 考 文 献

[1] Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions[J]. Oncologist, 2008, 13(7): 779-793.

[2] Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Srzednicka J, et al. 1, 111 Patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1073(1): 38-46.

[3] Sidhu S, Bambach C, Pillinger S, et al. Changing pattern of adrenalectomy at a tertiary referral centre 1970-2000[J]. ANZ J Surg, 2002, 72(7): 463-466.

[4] Fonkalsrud EW. Pheochromocytoma in childhood[J]. Prog Pediatr Surg, 1991, 26: 103-111.

[5] Manger WM, Gifford RW. Clinical and experimental pheochromocytoma[M]. 2nd ed. Cambridge MA: Blackwell Science, 1996.

[6] 严 丽，杨光田. 1 例不典型嗜铬细胞瘤危象的抢救体会[J]. 内科急危重症杂志，2005, 11(1): 48.

[7] Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. Clinical Presentation of pheochromocytoma in pheochromocytoma: diagnosis, localization, and treatment[M]. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd, 2008: 8-29.

[8] Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(4): 315-329.

[9] Raber W, Raffesberg W, Kmen E, et al. Pheochromocytoma with normal urinary and plasma catecholamines but elevated plasma free metanephrines in a patient with adrenal incidentaloma[J]. Endocrinologist, 2000, 10(1): 65-68.

[10] Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(2): 479-491.

[11] Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the first international symposium[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(2): 92-102.

[12] Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, et al. Pediatric surgery[M]. 7th ed. Philadephia: Elsevier Saunders, 2012: 558-561.

[13] Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology[M]. 4th ed. philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 714-715.

[14] Gearhart JP, Rink RC, Mouriqand PDE. Pediatric urology[M]. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010: 706-707.

[15] 杨 山. 儿童肾上腺嗜铬细胞瘤诊治 6 例分析[J]. 现代中西医结合杂志，2007, 16(21): 3021-3022.

[16] 刘文旭，谢家伦，郑克力. 儿童嗜铬细胞瘤 6 例[J]. 中华小儿外科杂志，2000, 21(4): 232-234.

（责任编辑：关蕴良）