

· 病例报告 ·

嗜铬细胞瘤脑转移伴颅骨侵犯病例报告及文献回顾

袁光耀, 徐 雷, 张刘超, 刘 宁*

南京医科大学第一附属医院神经外科, 江苏 南京 210029

[关键词] 嗜铬细胞瘤; 脑转移

[中图分类号] R736.6

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2025)04-588-05

doi: 10.7655/NYDXBNSN241021

Pheochromocytoma brain metastases with cranial invasion: a case report and literature review

YUAN Guangyao, XU Lei, ZHANG Liuchao, LIU Ning*

Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Key words] pheochromocytoma; brain metastasis

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(04): 588-592]

嗜铬细胞瘤是一种以分泌儿茶酚胺为主的神经内分泌肿瘤,起源于神经外胚层嗜铬组织。临床症状和体征可能与过多的儿茶酚胺分泌有关,表现为高血压、头痛、心悸、高代谢、高血糖、多汗等。嗜铬细胞瘤鞍旁转移伴颅骨侵犯罕见,易与鞍区常见肿瘤相混淆。南京医科大学第一附属医院神经外科2023年2月接诊1例罕见的嗜铬细胞瘤脑转移伴颅骨侵犯的患者,将该病例结合既往记录的17例嗜铬细胞瘤脑转移病例进行分析,有助于更好地了解伴有脑和颅骨转移的恶性嗜铬细胞瘤,包括发病机制、组织病理学及免疫组织化学特征、临床表现、影像学特征和治疗。现将该患者诊疗经过汇报如下。

1 病例资料

患者男性,52岁,因“斜视复视伴头晕2月余”于2023年2月入院。查体:神志清,四肢肌力、肌张力正常,左眼球斜视,右眼球活动自如,两眼视力视野无特殊。既往手术史:患者因左肾上腺占位于2022年

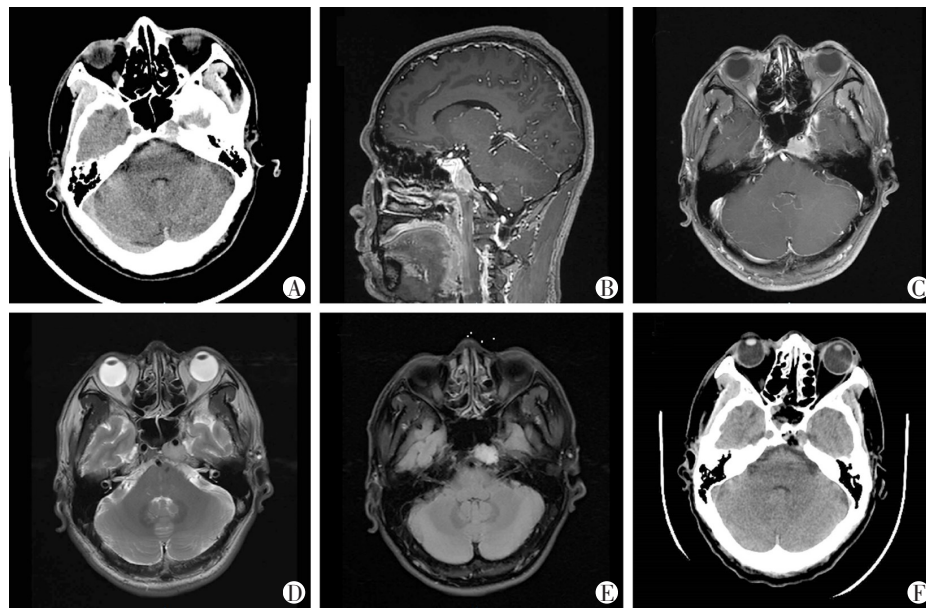
9月1日在全麻下行手术治疗。肾上腺占位术后病理提示嗜铬细胞瘤。完善术前检查,头颅CT示:左侧颞骨岩部可疑软组织占位,范围约2.0 cm×1.5 cm,脑室系统未见异常,脑池、脑沟及脑回结构未见异常,中线结构居中。头颅MR示:左侧颞骨岩尖部及斜坡左侧团片稍长T1,稍长T2信号影,大小约2.0 cm×1.3 cm,包绕邻近左侧颈内动脉,磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)弥散受限,增强扫描病灶明显强化;两侧大脑半球对称,灰白质对比良好,两侧额顶叶及侧脑室周围散在点片状Flair高信号影, DWI弥散不受限。结合病史,考虑恶性肿瘤(转移瘤?其他性质?)可能(图1)。患者于2023年2月在全麻下行经鼻腔显露鞍底及斜坡隐窝全切肿瘤。肾上腺素+利多卡因棉片收缩双侧鼻腔黏膜满意后,右侧鼻中隔后部黏膜制作Rescue黏膜瓣,左侧中鼻甲移除,制备游离黏膜瓣,备鞍底修补。充分磨除蝶窦前壁,显露鞍底及斜坡隐窝,磨除内部分隔,可见病变位于左侧岩尖、中斜坡,色红质地韧,周围骨质侵犯,颈内动脉斜坡旁段受压后向前外侧移位。遂进一步扩大肿瘤周边骨质显露,肿瘤分块减压后,内侧沿基底窝硬脑膜夹钝性分离肿瘤,外侧沿肿瘤-颈内动脉边界分离肿瘤,内镜

[基金项目] 国家自然科学基金(81872058)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuning0853njmu@126.com(ORCID: 0009-0003-4652-7772)

下全切病灶, 静脉渗血予明胶海绵压迫止血满意。未见脑脊液渗漏, 予人工脑膜修补, 游离黏膜瓣覆盖加固, 周边予止血材料覆盖支撑, 生物蛋白胶水封固。鼻腔内黏膜处理满意, 无活动出血, 膨胀海绵填塞压迫止血满意。切除的肿瘤组织送病理检查。术后病理示左侧斜坡左侧颞骨岩部占位, 肿瘤细胞: Syn(++), CgA(+), CD56(+), Ki67(10%+),

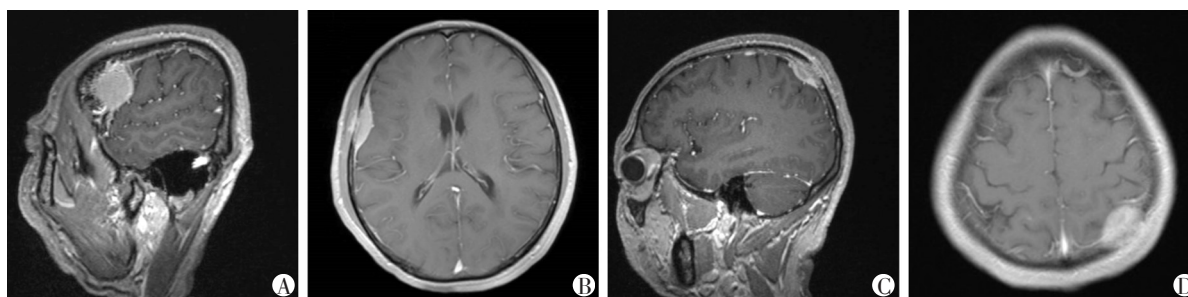
S-100(支持细胞+), SF-1(+), 结合 HE 切片及临床病史, 本例为副神经节瘤/嗜铬细胞瘤转移, 侵犯骨组织。结局与随访: 术后没有发现血压波动, 术后1周, 患者眼球活动较前明显改善, 根据术后3个月的临床随访, 患者预后良好。在1年的MR复查时发现左侧顶骨及右侧颞骨强化灶, 较前新增, 考虑多发颅骨及脑膜转移(图2)。



A: Preoperative CT showed suspected soft tissue mass in the left temporal bone petrous region, with a range of approximately 2.0 cm×1.5 cm. B, C: Preoperative MR T1 showed significant enhancement of the lesion was observed. D: Preoperative MR T2. E: Preoperative MR FLARE showed high signal shadow. F: Postoperative CT showed the changes after tumor resection.

图1 术前CT、MRI及术后CT

Figure 1 Preoperative CT, MRI, and postoperative CT



A, B: MRI T1 showed the enhanced lesions in the left parietal bone and meninges. C, D: MRI T1 showed the enhanced lesions in the right temporal bone and meninges.

图2 术后1年复查MRI

Figure 2 Follow-up MRI one-year after surgery

2 讨论

嗜铬细胞瘤是一种罕见的分泌儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤, 起源于交感肾上腺系统嗜铬细胞。嗜铬细胞瘤和副神经节细胞瘤通常根据发生位置加

以鉴别, 而不能根据组织学结果进行区分。与副神经节细胞瘤不同的是, 嗜铬细胞瘤发生于肾上腺^[1]。嗜铬细胞瘤的典型临床表现为“头痛、心悸、多汗”三联征, 也可表现为无症状, 分别有 29.06%、31.03%、20.69%的嗜铬细胞瘤患者出现头痛、心悸、

大汗症状,仅9.4%的患者出现典型三联征,而无症状的患者占33.5%^[2]。伴有脑转移的恶性嗜铬细胞瘤临床表现与脑实质的占位效应有关,根据以前的研究,头痛、呕吐和认知能力下降是最常见的症状。无症状的嗜铬细胞瘤脑转移可能会延迟诊断,为后续治疗带来挑战。因此,建议对嗜铬细胞瘤患者进行定期放射影像学监测,以便及早发现恶性转移生长^[3]。

临床诊断嗜铬细胞瘤主要依靠检验指标及影像学特征。肾上腺素和去甲肾上腺素及其代谢物可以通过采集24 h尿液样本测量。然而,诊断嗜铬细胞瘤的最佳生化方法是游离血浆游离肾上腺素和甲氧基去甲肾上腺素。在血浆中测量的另一种儿茶酚胺代谢物甲氧基酪胺已被证明是转移性嗜铬细胞瘤的重要生物标志物^[4]。CgA是与儿茶酚胺一起储存、分泌的一种分泌蛋白,由神经内分泌细胞释放。CgA浓度与肿瘤大小呈正相关,血浆中的高水平CgA提示嗜铬细胞瘤的恶性可能,对肿瘤的转移和复发有一定预测作用^[5]。

CT及MRI是目前常用的颅内占位性病变的影像学辅助诊断手段。对于头部嗜铬细胞瘤的检查,MRI优于CT成像^[6]。目前检索PubMed确定的嗜铬细胞瘤脑转移仅有17例,本例报道的嗜铬细胞瘤转移到鞍旁伴颅骨侵犯的情况更为罕见。颅底的鞍区和鞍旁是一个可能发生多种原发、继发病变的区域,因为嗜铬细胞瘤鞍旁转移和常见的鞍区肿瘤具有相似的主诉、临床表现和影像学特征,所以需要与嗜铬细胞瘤鞍旁转移垂体腺瘤、脑膜瘤、错构瘤以及脊索瘤相鉴别。由于鞍旁脑膜瘤、垂体腺瘤等和嗜铬细胞瘤脑转移的治疗方法及过程有所不同,尽快作出准确诊断很重要。

在评估鞍区和鞍旁区病变时,带或不带对比的MRI是最有效的成像方式。CT成像由于其可用性高、成本低和检查时间短而常被用作初步诊断。CT血管造影或传统的数字减影血管造影可用于评估血管病变^[7]。垂体大腺瘤有时可向上方延伸,压迫下丘脑和视交叉,并可延伸至第三脑室,可能引起脑积水大腺瘤的信号强度不均匀,尤其是在T2加权序列上^[8]。也可向外侧延伸至海绵状窦,压迫脑神经和颈内动脉海绵状段。在术前评估海绵状窦的可能性时,仔细评估垂体大腺瘤的外侧范围及其包围颈内动脉海绵段的侵袭程度是必要的。在所有垂体肿瘤中侵袭性垂体瘤约占5%,呈多方向生长,常浸润周围的鞍骨、海绵窦、斜坡或硬脑膜,手术难以

彻底切除,易复发^[9]。在所有颅内脊索瘤中,大约39%发生在斜坡区,这些病变由于其钙化和骨破坏而具有特征性的CT表现。在MRI上,它们在T1加权序列上呈等强度,在T2加权图像上呈非均匀高强度。脊索瘤通常表现为对比增强,大多数时候可以与正常脑垂体区分^[10]。下丘脑错构瘤可出现于鞍旁区,它们通常在T1加权成像上呈等强度,在T2加权成像上呈高强度,并且可以通过MRI上缺乏增强来与该区域的其他病变区分开来^[11]。脑膜瘤是良性病变,可发生于鞍旁区。脑膜瘤起源于鞍结节、蝶平面、斜突、海绵窦或蝶突,肿块效应导致视觉缺陷是最常见的先期症状,通常发生于成人,女性患病率较高^[12]。在MRI上,脑膜瘤有明显的特征,如硬脑膜尾、脑脊液裂隙,以及邻近的骨受累。通常可观察到均匀的对比如增强,同时在T2加权图像上出现可变的高强度。尽管如此,在CT甚至T1WI和T2WI上可能很难和嗜铬细胞瘤脑转移区别。然而,MRI波谱(MRI spectroscopy, MRS)可能为恶性脑嗜铬细胞瘤和脑膜瘤的鉴别诊断提供一些重要线索。脑膜瘤在MRS上通常显示高丙氨酸和蛋氨酸信号,而高脂质信号提示脑膜转移^[13]。尽管如此,仍然强调组织病理学检查对明确诊断的重要性。

在不发生转移或大量腺周生长的情况下,很难从组织病理学上将恶性嗜铬细胞瘤与良性嗜铬细胞瘤区分开来,只有当非嗜铬细胞瘤发生转移灶时,才可以确认为恶性嗜铬细胞瘤。显微镜下,嗜铬细胞瘤显示轻度组织学异质性。大多数具有经典的zellballen模式,由均匀的多边形嗜铬/主要细胞巢形成,周围有支持细胞和良好的血管网。通常不需要免疫组织化学检查来确认嗜铬细胞瘤的诊断。尽管如此,在不确定的情况下,嗜铬蛋白/主要细胞表达神经内分泌标志物,例如突触素、嗜铬粒蛋白A和CD56,如果细胞无嗜铬粒蛋白A染色,则应重新考虑嗜铬细胞瘤的诊断。此外,S100在支持细胞中表达,当遇到嗜铬细胞瘤的结构变体时,可能有助于鉴定^[14]。根据可能的脑转移的非特异性放射学表现和与患者病史一致的组织病理学发现,诊断为嗜铬细胞瘤脑转移。

嗜铬细胞瘤转移主要发生在肺、肝、骨,而嗜铬细胞瘤脑转移伴颅骨侵犯罕见。目前检索PubMed确定的嗜铬细胞瘤脑转移17例,这些病灶分别位于硬膜外、硬膜下或脑内,仅有3例伴随颅骨侵犯。本例患者术前发现嗜铬细胞瘤鞍旁转移伴颅骨侵犯,术后1年出现双侧脑膜转移伴颅骨侵犯。通常

难以鉴别脑部转移及颅骨转移发生的先后顺序, 因为发生颅骨转移的病例中往往伴随着脑部转移。在相似案例中, 有研究认为嗜铬细胞瘤可能首先转移到脑部而后侵犯颅骨, 单纯的颅骨转移尚未在已报道的病例中被发现^[15]。

综合既往报道的17例和本病例, 有13例接受了手术切除, 其中10例有良好的临床结局^[3]。从治疗角度来看, 手术仍然是血流动力学稳定后最合适的治疗方法。手术不仅能够解除或减少对脑组织的占位效应, 而且可以减少儿茶酚胺的分泌和远处转移的机会。术前和围手术期 α 受体阻断以及纠正血管内容量对于避免手术期间的高血压危象和低血压至关重要^[16]。血管内栓塞治疗可能有益于手术切除, 它可能会减少手术过程中的失血, 帮助获得更好的手术视野, 减少儿茶酚胺的过量释放^[17]。这些术前管理和操作可能会对麻醉及手术起到积极作用。化疗被认为是不适合手术的恶性嗜铬细胞瘤患者的一种选择。替莫唑胺是一种口服药物, 与达卡巴嗪共享其活性代谢物。它用于神经内分泌肿瘤, 既可作为单药治疗, 也可与卡培他滨联合治疗。有研究表明, 替莫唑胺也可能在转移性嗜铬细胞瘤中具有活性^[18]。

尽管嗜铬细胞瘤脑转移罕见, 当出现支持性特征时, 应该考虑该疾病发生的可能性。在疾病诊断和治疗过程中, MRS和组织学病理可能对明确诊断起到一定作用。从目前病例报道来看, 在一般情况允许时, 手术治疗是嗜铬细胞瘤脑转移的首选治疗方式。全身治疗选择有限, 但可以缓解症状、控制疾病。尽管目前越来越多的证据表明, 由不同致癌途径驱动的不同分子亚型可能对特定药物具有独特的敏感性, 但是对治疗决策提供支持的证据仍然很少^[19]。需要进一步研究来更好地了解脑嗜铬细胞瘤脑转移的机制, 为个性化治疗提供更多支持。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declared no conflict of interests.

作者贡献声明:

袁光耀负责课题选立、起草文章; 徐雷负责查阅文献和分析; 张刘超负责文章格式修改; 刘宁参与该病例的临床救治, 并对文章起草、修订进行指导。

Author's Contributions:

YUAN Guangyao was responsible for the selection of topics and the drafting of articles; XU Lei was responsible for literature review and analysis; ZHANG Liuchao was responsible for article

format modification; LIU Ning participated in the clinical treatment of the case and guided the drafting and revision of the article.

[参考文献]

- [1] NEUMANN H P H, YOUNG W F JR, ENG C. Pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(6): 552-565
- [2] 韩文聪, 胡文晖, 陈仕炜, 等. 嗜铬细胞瘤发现方式的临床特征比较分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2023, 38(11): 810-814
HAN W C, HU W H, CHEN S W, et al. A comparative analysis of clinical characteristics in pheochromocytoma detection [J]. *Journal of Clinical Urology*, 2023, 38(11): 810-814
- [3] CHEN J C, ZHUANG D Z, LUO C, et al. Malignant pheochromocytoma with cerebral and skull metastasis: a case report and literature review [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(12): 2791-2800
- [4] EISENHOFER G, LENDERS J W M, SIEGERT G, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(11): 1739-1749
- [5] ANDERSEN K F, ALTA F R, KRARUP-HANSEN A, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas - the importance of a multidisciplinary approach [J]. *Cancer Treat Rev*, 2011, 37(2): 111-119
- [6] NÖLTING S, BECHMANN N, TAIEB D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(2): 199-239
- [7] ZHAO K, NIMCHINSKY E, AGARWALLA P K. Differential diagnosis and radiographic imaging of pituitary lesions: an integrated approach [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2022, 55(2): 247-264
- [8] HUSSEIN I H, MANSOUR A A, JAMEEL N A. Comparing MRI volume measurement techniques for pituitary macroadenoma: investigating volume reduction and its relationship with biochemical control [J]. *J Med Life*, 2023, 16(7): 998-1006
- [9] CAHYANUR R, SETYAWAN W, SUDRAJAT D G, et al. Diagnosis and management of acromegaly: giant invasive adenoma [J]. *Acta Med Indones*, 2011, 43(2): 122-128
- [10] SOULE E, BAIG S, FIESTER P, et al. Current management and image review of skull base chordoma: what the radiologist needs to know [J]. *J Clin Imaging Sci*, 2021, 11: 46
- [11] SCHOLLY J, BARTOLOMEI F. Gelastic seizures and the

- hypothalamic hamartoma syndrome: epileptogenesis beyond the lesion?[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 182: 143-154
- [12] JOHNSEN D E, WOODRUFF W W, ALLEN I S, et al. MR imaging of the sellar and juxtaseellar regions[J]. *Radiographics*, 1991, 11(5): 727-758
- [13] KAMMOUN B, BELMABROUK H, KOLSI F, et al. Brain metastasis of pheochromocytoma: diagnostic and therapeutic challenge[J]. *World Neurosurg*, 2019, 130: 391-399
- [14] GARCIA-CARBONERO R, MATUTE TERESA F, MERCADER-CIDONCHA E, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(10): 1995-2019
- [15] GUILMETTE J, SADOW P M. A guide to pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(4): 951-965
- [16] LENDERS J W M, KERSTENS M N, 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
- [17] MIYAHARA M, OKAMOTO K, NODA R, et al. Cerebral metastasis of malignant pheochromocytoma 28 years after of disease onset [J]. *Interdiscip Neurosurg*, 2017, 10: 130-134
- [18] TONG A L, LI M, CUI Y Y, et al. Temozolomide is a potential therapeutic tool for patients with metastatic pheochromocytoma/paraganglioma-case report and review of the literature[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 61
- [19] PANG Y, LIU Y, PACAK K, et al. Pheochromocytomas and paragangliomas: from genetic diversity to targeted therapies[J]. *Cancers*, 2019, 11(4): 436

[收稿日期] 2024-09-26

(本文编辑:蒋莉)



欢迎关注本刊微博、微信公众号!