

以慢性腹泻、低钾血症为首发表现的儿童WDHA综合征1例

周巧利¹,刘志峰²

¹南京医科大学附属儿童医院内分泌科,²消化科,江苏 南京 210008

[关键词] 慢性腹泻;节细胞神经母细胞瘤;血管活性肠肽

[中图分类号] R736.7

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)10-1481-03

doi:10.7655/NYDXBNS20181034

1967年Marks等^[1]报道了以慢性水样泻、低血钾、低胃酸为主要表现的胰岛细胞瘤,命名为慢性水样泻、低血钾、低胃酸综合征(Watery diarrhea-Hypokalemia - Achlorhydria syndrome, WDHA syndrome)。1973年Bloom等^[2]证实了肿瘤分泌的血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)引起慢性腹泻,并称之为血管活性肠肽瘤(VIPoma)。大多数成人WDHA综合征源于胰岛细胞瘤,儿童多源自腹膜后或肾上腺可分泌VIP的交感神经节肿瘤。本文报道了1例1岁女性幼儿,主要临床特征为难治性腹泻、低血钾、体重下降,腹部CT发现腹膜后节细胞神经母细胞瘤,术后48 h左右腹泻停止,体重增长良好。

1 病例资料

患儿,女,1岁,反复腹泻2个月,解黄色稀水样大便2~4次/d,大便无脓血、食物残渣,经口服益生菌调节肠道菌群以及深度水解奶粉喂养,腹泻无改善,后出现腹泻加重,每日解黄色稀水样便10余次,伴有精神差、四肢无力,至本院就诊。发病以来患儿体重不增,目前体重7 kg。既往体健,家族史无特殊。患儿系第1胎第1产,足月剖宫产,出生体重2.9 kg,生后混合喂养,按时添加辅食。查体:体温37.0℃,脉搏130次/min,呼吸30次/min,血压103/59 mmHg,体重7 kg。营养状态差,神志清,烦躁不安,皮肤干燥、弹性差,全身皮肤无苍白、黄染,无皮疹,浅表淋巴结无肿大。眼窝凹陷,心肺检查未见异常,腹胀,肠鸣音减弱,双下肢无水肿,四肢肌力减弱,双侧腱反射减弱,病理反射未引出。

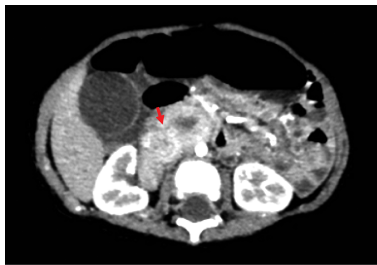
实验室检查:血气分析:pH:7.206,二氧化碳分压(PCO₂):15.3 mmHg,碱剩余(BE):-21 mmol/L,

HCO₃⁻:9.9 mmol/L。血电解质:K:1.1 mmol/L,Na:122 mmol/L。多次大小便常规、血常规未见异常。3次大便培养阴性。肝功能、肾功能正常。血糖正常范围。血IgE正常范围。体液免疫以及细胞免疫正常。

入院后给予补液、补钾以及纠正酸中毒后患儿精神好转,四肢无力缓解,血电解质逐渐恢复正常、酸中毒纠正,但仍有频繁腹泻。临床考虑可能为WDHA综合征。进一步检查:血神经元烯醇化酶16.43 ng/mL(轻度升高)。尿香草扁桃酸(VMA)正常范围。骨髓细胞形态正常。因实验室条件受限未行血清VIP水平测定。腹部CT(图1):右肾水平脊柱旁可见不规则软组织包块,后缘向肾门延伸,肿块内密度不均匀,可见沙砾样钙化,大小约44 mm×25 mm×37 mm,增强后CT值约108 HU,周围下腔静脉及肾静脉受压移位,分界欠清,可见供血血管由腹主动脉发出。右肾动脉部分穿过包块。胰头向前推移,未见异常密度影。两肾未见异常,未见异常强化影,肝胆脾未见异常,腹膜后未见异常增大的淋巴结。术中所见:肿瘤位于右侧腹膜后,左右肾静脉下方,主动脉右侧,下腔静脉内侧,肿瘤包裹下腔静脉及右肾动脉,并位于下腔静脉后方,肿瘤大小约4 cm×3 cm×2 cm,包膜完整,质地中等。根据腹部CT结果考虑腹膜后神经母细胞瘤可能性大。全麻下完整切除肿瘤组织,术后48 h患儿腹泻明显缓解。肿瘤组织病理(图2):节细胞神经母细胞瘤。术后随访半年,患儿未再出现腹泻,体重增长良好,目前体重12.5 kg。

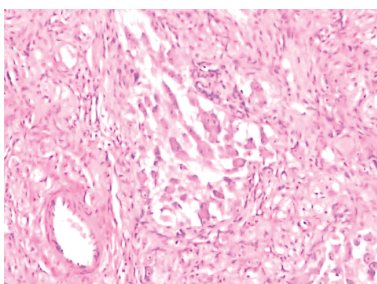
2 讨论

VIP分布于循环、免疫、生殖、消化以及中枢、外



右肾水平脊柱旁可见不规则软组织包块,后缘向肾门延伸,肿块内密度不均匀,可见沙砾样钙化,肿块大小约44 mm×25 mm×37 mm(红色箭头所指)。

图1 患儿腹部CT检查



肿瘤组织部分为丰富的雪旺氏基质和分化成熟的神经节细胞构成的节细胞神经瘤区域,部分为灶状分布的分化型神经母细胞,肿瘤组织内可见小灶状淋巴组织及灶状钙化。

图2 腹膜后肿块组织病理(HE,×100)

周神经系统,具有多种生物学功能^[3]。在消化系统,VIP与肠黏膜上皮细胞的VIP受体结合,激活上皮细胞内腺苷酸环化酶,导致小肠、结肠分泌大量水、 Na^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 K^+ 被动吸收明显减少,从而出现严重的水样泻、脱水、低血钾^[4]。VIP抑制胃酸分泌,当VIP大量分泌时可引起低胃酸或无胃酸。VIP可释放肝糖原、促进脂肪动员,引起糖耐量降低、血糖升高。VIP亦可扩张血管导致皮肤潮红,刺激甲状旁腺激素引起高血钙^[5]。

目前有90余例儿童WDHA综合征病例报道^[6],发病年龄主要在1~3岁间。儿童VIPoma主要来源于一少部分可分泌VIP的神经母细胞瘤,且多数为节细胞神经母细胞瘤(约占55%),其恶性程度介于恶性未分化的神经母细胞瘤与良性已分化的节神经细胞瘤之间^[7]。儿童VIPoma还包括节神经细胞瘤(约占30%),少数恶性的神经母细胞瘤,以及神经纤维瘤、多发性神经纤维瘤病^[8-10]。肿瘤主要分布在腹膜后、纵隔、肾上腺、腹膜后脊柱旁,少数病例位于肠道如结肠、直肠以及骶骨前、颈部。成熟神经母细胞瘤特别是节细胞神经母细胞瘤、节神经细胞瘤分泌VIP引起分泌性腹泻,因而WDHA综合征可看作其一种副肿瘤综合征。临床主要表现为

慢性分泌性腹泻、低血钾、代谢性酸中毒、体重下降,也常出现腹胀、面红^[11]。患儿血清VIP水平与腹泻并不完全平行。本例为1岁幼儿,临床主要表现为慢性难治性腹泻、低血钾、酸中毒、体重不增,腹部CT发现腹膜后脊柱旁的节细胞神经母细胞瘤,手术切除肿块后腹泻缓解,临床支持WDHA综合征诊断。由于实验室条件受限,未能检测血清VIP水平。

值得注意的是节细胞神经母细胞瘤患儿可出现嗜酸粒细胞性食管炎、共济失调、便秘,伴或不伴分泌性腹泻^[12-14],表明神经母细胞瘤可能出现多种副肿瘤综合征表现,除VIP外,可能有其他的神经肽类参与。VIP不仅可以作为提示VIPoma存在的一个标志,也可以预测肿瘤的分化成熟和良性进展。Dyke等^[15]报道1例婴儿起初为颈部、肾上腺的节细胞神经母细胞瘤,后分化成熟为节神经细胞瘤。Bourdeaut和Coony等^[7,16]分别报道了起初为恶性未分化的神经母细胞瘤病例,经化学或放射治疗数月后出现难治性腹泻,发现血清VIP水平较高,残余肿瘤病理显示为相对分化成熟的节细胞神经母细胞瘤,肿瘤组织免疫组化VIP阳性。这些继发的VIPoma表明VIP与神经母细胞分化成熟存在关联。体外实验同时也证实了VIP在神经母细胞系分化成熟中的促进作用^[17]。

总体上,肿块局限、分化成熟的神经母细胞瘤如节细胞神经母细胞瘤、神经节细胞瘤预后良好。手术切除该类肿瘤是最有效的根治方法,术后血清VIP水平迅速显著下降,腹泻得以缓解,对于肿瘤转移或无法手术的肿瘤可给予辅助药物治疗,如生长抑素^[18]。目前大多数病例为肿瘤局限、无转移、高分化、预后良好。已报道的死亡病例多为严重低血钾、营养不良或起初为恶性未分化肿瘤进展患儿。临床上对于不明原因的慢性分泌性腹泻、低血钾患者,需考虑WDHA综合征可能,可通过B超、CT或MRI等检查明确VIPoma肿块位置,检测血清VIP等明确诊断,以减少该病的误诊、漏诊和减少死亡病例发生。同时亦可通过检测血清VIP水平评估是否存在肿瘤复发或恶性肿瘤良性分化趋势。本例患儿术后临床症状消失,随访半年未见异常,体重增长良好,仍需长期随访观察预后。

[参考文献]

- [1] Marks IN, Bank S, Louw JH. Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achylorhydria[J]. *Gastroenterology*, 1967, 52(4):695-708
- [2] Bloom SR, Polak JM, Pearse AG. Vasoactive intestinal

- peptide and watery-diarrhoea syndrome[J]. *Lancet*, 1973, 2(7819):14-16
- [3] Keller J, Mueller-Wolf JC, Ahmadi-Simab K, et al. Do elevated plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) levels cause small intestinal motor disturbances in humans? [J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(2):276-282
- [4] Said SI, Faloona GR. Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in the watery - diarrhea syndrome due to pancreatic, bronchogenic and other tumors[J]. *N Engl J Med*, 1975, 293(4):155-160
- [5] Yamaguchi K, Abe K, Adachi I, et al. Clinical and hormonal aspects of the watery diarrhea-hypokalemia-achlorhydria (WDHA) syndrome due to vasoactive intestinal polypeptide (VIP) -producing tumor[J]. *Endocrinol Jpn*, 1980, 27(Suppl 1):79-86
- [6] Swift PG, Bloom SR, Harris F. Watery diarrhoea and ganglioneuroma with secretion of vasoactive intestinal peptide [J]. *Arch Dis Child*, 1975, 50(11):896-899
- [7] Bourdeaut F, de Carli E, Timsit S, et al. VIP hypersecretion as primary or secondary syndrome in neuroblastoma: A retrospective study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant(SFCE)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(5):585-590
- [8] Han W, Wang HM. Refractory diarrhea: A paraneoplastic syndrome of neuroblastoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25):7929-7932
- [9] Carson DJ, Glasgow JF, Ardill J. Watery diarrhoea and elevated vasoactive intestine polypeptide associated with a massive neurofibroma in early childhood [J]. *J R Soc Med*, 1980, 73(1):69-72
- [10] Rescorla FJ, Vane DW, Fitzgerald JF, et al. Vasoactive intestinal polypeptide-secreting ganglioneuromatosis affecting the entire colon and rectum [J]. *J Pediatr Surg*, 1988, 23(7):635-637
- [11] 嵯志红,王怀立,高铁铮,等. 儿童血管活性肠肽瘤一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(5):395-396
- [12] Prader S, Spalinger J, Caduff J, et al. Eosinophilic esophagitis as paraneoplastic syndrome in a patient with ganglioneuroblastoma[J]. *Klin Padiatr*, 2015, 227(3):173-175
- [13] Gesundheit B, Smith CR, Gerstle JT, et al. Ataxia and secretory diarrhea: two unusual paraneoplastic syndromes occurring concurrently in the same patient with ganglioneuroblastoma [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(9):549-552
- [14] Wildhaber B, Niggli F, Bergstrasser E, et al. Paraneoplastic syndromes in ganglioneuroblastoma: contrasting symptoms of constipation and diarrhoea [J]. *Eur J Pediatr*, 2003, 162(7-8):511-513
- [15] Dyke PC, Mulkey DA. Maturation of ganglioneuroblastoma to ganglioneuroma[J]. *Cancer*, 1967, 20(8):1343-1349
- [16] Cooney DR, Voorhess ML, Fisher JE, et al. Vasoactive intestinal peptide producing neuroblastoma [J]. *J Pediatr Surg*, 1982, 17(6):821-825
- [17] Alleaume C, Eychene A, Harnois T, et al. Vasoactive intestinal peptide - induced neurite remodeling in human neuroblastoma SH-SY5Y cells implicates the Cdc42 GTPase and is independent of Ras -ERK pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 299(2):511-524
- [18] Kogner P, Borgstrom P, Bjellerup P, et al. Somatostatin in neuroblastoma and ganglioneuroma [J]. *Eur J Cancer*, 1997, 33(12):2084-2089

[收稿日期] 2016-10-29



欢迎关注本刊微博、微信公众号!