

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322397

· 病案报道 ·

喉副神经节瘤 1 例

程小凌¹, 卫旭东^{1,2}, 周威邦¹, 李雪雪¹

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 甘肃 兰州 730000)

中图分类号: R739.65

喉副神经节瘤(laryngeal paragangliomas, LPs)是一种起源于神经节细胞的罕见神经内分泌肿瘤,根据肿瘤的位置其临床症状不同,最典型的症状为发音困难、吞咽困难、喘鸣及异物感。我们报道1例以声嘶为主诉的LPs患者的诊疗过程,并对嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(pheochromocytoma/paragangliomas, PPGLs)进行相关文献复习。

1 临床资料

患者,男,61岁。因声嘶10余年、加重2个月来甘肃省人民医院就诊。患者10余年前无明显诱因出现声嘶症状,无咽痛,无呼吸及吞咽困难,无咯血不适等。患者未予重视,未行治疗。病程中,患者上述症状持续。2个月前患者声嘶伴咽痛不适,曾在当地医院就诊,电子喉镜示双侧声带慢性水肿,前联合处可见肿物,表面光滑,根基不清。诊断为喉肿物;任克氏间隙水肿(双)。本次就诊门诊电子喉镜提示右侧声带蒂新生物,双侧声带水肿,闭合欠佳(图1)。颈部CT提示声门区占位、喉的深层组织无侵犯(图2、3)。

入院诊断为喉肿物。完善术前检查,排除手术禁忌证,在全麻支撑喉镜下行喉肿物切除术。术中可见双侧室带及声带水肿,双侧声带前端可见息肉样新生物,表面光滑,质软,分次钳取干净。手术经过顺利,术后标本送病检,患者送回复苏室。

术后病检大体观察:(双侧声带肿物)灰白、灰褐破碎息肉样组织若干,大小1.5 cm × 1.0 cm × 0.8 cm(图4)。采用苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosinstaining, HE)镜检:肿瘤组织排列成巢团样、器官样、腺管样、富于血窦、瘤核仁不明显,核分

裂象少见(图5、6)。免疫组化:SMA(-)、CD31(血管+)、CD34(血管+)、CD68(+)、STAT6(-)、BCL-2(灶+)、Vimentin(+)、Desmin(-)、Caldesmon(-)、CKP(小灶弱+)、ALK(-)、CgA(-)、Syn(+)、CD56(+)、Arg(-)、S-100(-)、SOx-10(-)、CD38(散在+)、CD138(-)、P40(-)、P63(-)、Ki-67(index < 5%)。病理诊断:(双侧声带)梭形细胞间叶源性肿瘤,良性;结合免疫组织化学结果,最后诊断为副神经节瘤(paragangliomas, PGLs)。

患者术后声音嘶哑较术前好转,伴有轻微疼痛,余无不适症状。观察患者生命体征及术区出血情况;给予补液、抗炎等对症治疗。术后1周复查电子喉镜提示喉肿物切除术后改变,双侧声带闭合尚可(图7)。患者病情平稳,予以出院,定期复查。术后1个月复查电子纤维鼻咽喉镜示双侧声带前端创面生长良好,双声带光滑,动度好。再次于术后3个月门诊复查,喉镜显示肿瘤无复发,喉部解剖结构完整,双侧声带运动对称,闭合良好,患者发音正常。至今仍在密切随访中。

2 讨论

2.1 分类

嗜铬细胞瘤(pheochromocytomas, PCCs)和PGLs是一种分别起源于肾上腺髓质和肾上腺外交感神经链的罕见的神经内分泌肿瘤,统称为PPGLs^[1]。PCCs主要合成和分泌大量儿茶酚胺,如去甲肾上腺素、肾上腺素及多巴胺,引起患者血压持续性或阵发性升高等一系列临床症状,并造成心、脑、肾等严重并发症,占PPGLs的80%~85%^[2]。

基金项目:甘肃省人民医院内科研基金项目(20GSSY6-2);甘肃省自然科学基金项目(20JR10RA377)。

第一作者简介:程小凌,女,在读硕士研究生。

通信作者:卫旭东,Email:weixd93@lzu.edu.cn

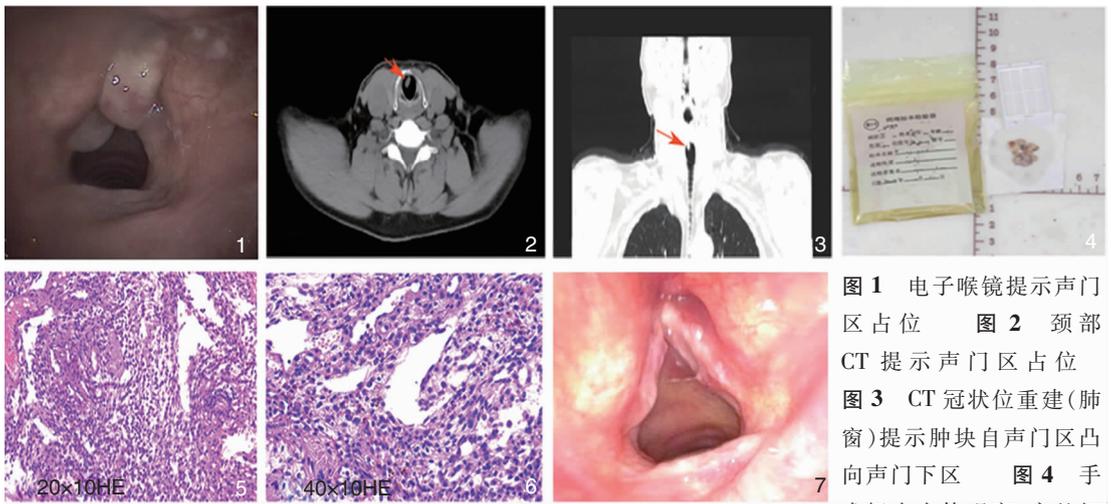


图1 电子喉镜提示声门区占位 图2 颈部CT提示声门区占位 图3 CT冠状位重建(肺窗)提示肿块自声门区凸向声门下区 图4 手术标本大体观察:完整切

除的肿物,(双侧声带肿物)灰白、灰褐破碎息肉样组织,大小1.5 cm×1.0 cm×0.8 cm 图5 病理图片(HE ×200) 图6 病理图片(HE ×400) 图7 电子喉镜提示喉肿物切除术后改变,双侧声带闭合尚可

PGLs 根据肿瘤是否有功能活性将之进一步区分为交感神经 PGLs 和副交感神经 PGLs^[3]。交感神经 PGLs 主要分布于椎旁交感干及躯干中轴的椎前,交感神经 PGLs 可大量分泌儿茶酚胺,并导致出现相应的症状^[4];副交感神经 PGLs 主要位于头颈部,沿舌咽神经和迷走神经分布^[5]。副交感神经 PGLs 虽然可以合成和储存儿茶酚胺,但由于数量少且大多无功能,只有极少的患者具有临床变现。其临床表现也是非特异性,甚至无症状,易误诊,特别是漏诊。PGLs 占 PPGLs 的 15% ~ 20%^[4]。头颈部副神经节瘤(parangliomas of the head and neck, HNPGLs)占所有头颈部肿瘤的 0.6%^[5]。只有 1% ~ 3% 的 HNPGLs 是具有功能性的^[6]。HNPGLs 根据肿瘤发生的部位不同主要分为:①位于鼓室的鼓室球瘤(tympanic paragangliomas, TPGLs);②位于颈静脉球上的颈静脉球瘤(glomus jugulare paragangliomas, GPGLs);③位于颈总动脉分叉处的颈动脉体瘤(carotid body paragangliomas, CBPGLs);④位于迷走神经的神经球瘤(vagal paragangliomas, VPGLs)。其他已报道 HNPGLs 的区域包括喉部、眼眶、气管、甲状腺和鼻腔等^[6-9]。LPs 罕见,它起源于喉副神经节组织,常见的临床症状是声音嘶哑,吞咽困难,喉副神经节组织在喉内是 2 个成对结构,可分为喉上副神经节和喉下副神经节。LPs 也可位于喉上神经和喉下神经的分支、梨状窝以及甲状腺被膜内^[10]。根据喉副神经节的位置,分为声门上型、声门下型及声门型,其发病率分别是 82%、15% 和 3%。恶性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤(malignant pheochromocytoma/

parangliomas, MPPs)占 10% ~ 17%,是指在非嗜铬组织中出现转移灶。恶性 PGLs 可以经血液、淋巴转移至肺、肝、肾、脑及淋巴结等处。血管侵犯、细胞核有丝分裂、细胞异型性、局部侵犯甚至局部复发都不能确诊为 MPPs,只有出现肿瘤的转移才能诊断^[11-13]。

2.2 遗传分子学

PPGLs 具有很高的遗传性^[2,14],易感基因涉及的变异类型有胚系突变(40%)、体细胞突变(30%)、融合基因、拷贝数变异^[15]。10% 的 PPGLs 与遗传相关,例如希佩尔-林道综合征(von Hippel-Lindau disease, VHL)、多发性内分泌肿瘤病 II 型(multiple endocrine neoplasia type II, MEM II 型)、遗传性副神经节瘤综合征 1-4 型(hereditary paraganglioma syndrome type 1-4, PGL1-PGL4)^[16]。主要与下述基因突变有关:①假性厌氧组(10% ~ 15%):第一种因素包括琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDHx)亚基 SDHA、SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2 的胚系突变、延胡索酸水合酶的胚系和体细胞突变^[2,17-20];第二种因素包括 VHL/HIF2A 基因突变^[21]。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)活化是该组的特征,尽管氧气水平正常,但细胞中的 HIF 途径的不断激活,导致 HIF 靶基因的表现遗传变化^[22-24]。②Wnt 信号组(5% ~ 10%):由 CSDE1 基因的体细胞突变和 MAML3 基因的体细胞融合基因触发^[21-23]。这导致 Wnt 和 Hedgehog 信号通路的激活。③激酶信号传导组(50% ~ 60%):包括 RET、NFI、MAX、HEAS 和 TMEM127 基因中的胚

系或非生殖细胞突变^[20-24]。其中突变率最高的是 *SDHD*,该易感基因位于 11q23 染色体,属于 *PGL1* 基因。与 PPGLs 转移密切相关的是 *SDHB* 基因突变^[25]。*SDHB* 和 *SDHD* 在 PGLs 中常见,在 PCCs 中罕见。*SDHB* 主要见于 PCCs,在 HNPPGLs 中罕见^[5,26-27]。这些基因有希望成为 PPGLs 独特的标志物,有助于临床上的诊断、随访及预后。

2.3 病理与免疫组化

PPGLs 诊断的金标准为病理检查与免疫组化。病理检查肉眼观:绝大多数肿瘤为 4 cm 左右,LPs 的平均直径为 2.5 cm。交感神经 PGLs 一般质地柔软、边界清,较大时可见出血囊性变。副交感神经 PGLs 一般质地坚实且有弹性、边界清楚,包绕着薄层纤维膜,可伴有出血及纤维化,部分标本可见神经纤维束穿入肿瘤实质内。LPs 肉眼观察呈灰白、灰褐色椭圆形。组织病理学特征:镜下肿瘤细胞排列成呈巢团样、器官样、线管样,富于血窦,瘤细胞圆形、椭圆形,胞浆丰富、红染,细胞核偏位,核仁不明显,核分裂象少见。肿瘤主细胞和支持细胞构成特征性的细胞球样结构。交感神经 PGLs 可以表达嗜铬粒蛋白 A (chromograninA, CgA)、突触素 (synapsin, Syn)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE);副交感神经 PGLs 也可以表达 Syn 和神经细胞黏附分子 CD56 (neural cell adhesion molecule, NCAM),但 CgA 一般为阴性。

2.4 影像学表现

PPGLs 患者的影像学诊断首选 CT 和 MRI。CT 平扫边缘清晰,密度均匀,低密度肿物,增强后不均匀强化。CT 成像非常适合评估骨部受累。MRI 在显示肿瘤内部特征以及肿瘤与周围组织器官的关系方面具有优势。PGLs 的 MRI 影像学表现为类圆形肿物,T1 信号表现为边界清楚,局灶高密度空洞影。体积较大的肿瘤在 T2 加强信号可见特征性的“胡椒盐”征象,“胡椒”即瘤体内没有检测到血液流动的信号,“盐”指弥漫在其中的高信号。B 超对于判断 PPGLs 的良恶性也有一定帮助。良性病变表现为低回声,边界较清晰,包膜光滑,形态规则;恶性病变表现为强回声,边缘欠清晰,形态不规则,血流高信号。核医学成像技术广泛应用于 PPGLs 的诊断^[28],核素标记的间碘苄胍 (metaiodobenzylguanidine, MIBG) 显像是第一个能用于诊断和治疗 PPGLs 的分子影像技术,MIBG 是能够被嗜铬细胞儿茶酚胺囊泡摄取的肾上腺素类似物。目前定位检查首选¹³¹I-MIBG,¹²³I-MIBG 也可用于检测 PPGLs 患

者,诊断 PCCs 的敏感性高于 PGLs,其敏感性高于¹³¹I-MIBG,也可用于转移性患者^[29]。奥曲肽显像灵敏度不如 MIBG,但 MIBG 阴性时可有阳性发现,故可以作为 MIBG 的互补检查。儿茶酚胺类似物如 11C 羟基麻黄碱、18F 氟苄基胍、18F 多巴胺以及儿茶酚胺前体 18F 二羟基苯丙氨酸也可用于标记 PET/CT 显像^[29]。此外,PPGLs 患者常有低氧改变而导致糖酵解代谢增加,所以 18F-氟脱氧葡萄糖 PET/CT 显像也适用于 PPGLs,且对于 MMPs 为首选成像方式^[30]。肿瘤内生长抑素受体^[31]的高表达,使 sGa-Dotatate 标记的生长抑素类似物也应用于 PPGLs 的分子影像学诊断,对 PGLs 的敏感性高于 PCCs^[32]。总之,应根据患者的病情进行个体化选择^[29,33-35]。

2.5 治疗及预后

手术是 PPGLs 首选和主要的治疗方法^[36],早期手术完整切除肿瘤组织是治疗 PGLs 的最佳手段。对于高风险、患者不能耐受及术后可能导致严重并发症的患者,可以选择放射治疗。同时,放射治疗也可作为术后的辅助治疗。传统的放射治疗,肿瘤的反应率为 20%~30%,目前新的放疗外科技术和立体定向消融放疗,取得了一定的效果,肿瘤控制率达 90%~100%,80% 患者症状得以改善。在一些临床症状轻微的、较低恶性风险病例中可考虑随访观察^[37]。对于 MPPs 患者若发生转移且不能手术时,可以采用放射性核素治疗(例如¹³¹I-MIBG、¹¹¹In-喷曲肽等)^[12]、化学治疗(常用化学治疗包括 CVD 方案:环磷酰胺、长春新碱和达卡巴嗪;EP 方案:依托泊苷和顺铂)^[38]、分子靶向治疗^[12,28,39]、酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼、卡博替尼、帕唑帕尼和阿西替尼)及免疫治疗(帕姆单抗)等。因此对于恶性 PGLs,应综合评估,选择最佳的治疗方案进行综合治疗^[31,40]。

3 总结

PPGLs 是比较罕见的肿瘤,分析其临床特征,可以帮助对 LPs 的诊断,LPs 绝大多数是单发的、非分泌性良性肿瘤,临床表现没有特异性,容易导致误诊,术中冷冻病理检查加上免疫组化是确诊的唯一标准。手术治疗是 LPs 最主要的治疗方法,定期复诊,多数患者预后良好。

参考文献:

[1] Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Phaeochromocyt-

- toma[J]. *Lancet*, 2005, 366(9486): 665-675.
- [2] Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(2): 108-119.
- [3] Levy MT, Braun JT, Pennant M, et al. Primary paraganglioma of the parathyroid: a case report and clinicopathologic review[J]. *Head Neck Pathol*, 2010, 4(1): 37-43.
- [4] Myssiorek D, Ferlito A, Silver CE, et al. Screening for familial paragangliomas[J]. *Oral Oncol*, 2008, 44(6): 532-537.
- [5] Castro-Vega LJ, Lepoutre-Lussey C, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Rethinking pheochromocytomas and paragangliomas from a genomic perspective[J]. *Oncogene*, 2016, 35(9): 1080-1089.
- [6] Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67 Suppl 1 (Suppl 1): 19-28.
- [7] Szymańska A, Szymański M, Czekajska-Chehab E, et al. Diagnosis and management of multiple paragangliomas of the head and neck[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(8): 1991-1999.
- [8] 焦新芳, 龚巍, 陈琳瑶, 等. 头颈部多发副神经节瘤的诊疗分析和文献复习[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2017, 23(6): 529-535.
- [9] Merzouqi B, El Bouhmedi K, Oukesou Y, et al. Head and neck paragangliomas: Ten years of experience in a third health center. A cohort study[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 66: 102412.
- [10] Papagiannopoulos P, Raman A, Miller C, et al. Laryngeal paraganglioma with chronic cough: a case report[J]. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 56(4): 233-236.
- [11] Fliedner SM, Lehnert H, Pacak K. Metastatic paraganglioma[J]. *Semin Oncol*, 2010, 37(6): 627-637.
- [12] Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(6): 659-664.
- [13] Javidiparsijani S, Brickman A, Lin DM, et al. Is regional lymph node metastasis of head and neck paraganglioma a sign of aggressive clinical behavior: a clinical/pathologic review[J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(6): 447-453.
- [14] Williams MD. Paragangliomas of the head and neck: an overview from diagnosis to genetics[J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11(3): 278-287.
- [15] Pillai S, Gopalan V, Smith RA, et al. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100: 190-208.
- [16] Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24(6): 943-956.
- [17] Crona J, Taïeb D, Pacak K. New Perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification[J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(6): 489-515.
- [18] Guha A, Chovanec M. Head and neck paragangliomas in the Czech Republic: Management at the otorhinolaryngology department[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 12(1):28.
- [19] Khatami F, Mohammadamoli M, Tavangar SM. Genetic and epigenetic differences of benign and malignant pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs)[J]. *Endocr Regul*, 2018, 52(1): 41-54.
- [20] Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2): 181-193.
- [21] Dahia PL. Pheochromocytomas and paragangliomas, genetically diverse and minimalist, all at once! [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(2): 159-161.
- [22] Kavinga Gunawardane PT, Grossman A. The clinical genetics of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(5): 490-500.
- [23] Gupta N, Strome SE, Hatten KM. Is routine genetic testing warranted in head and neck paragangliomas? [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(7): 1491-1493.
- [24] Majewska A, Budny B, Ziemnicka K, et al. Head and Neck Paragangliomas-A Genetic Overview [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7669.
- [25] Pavlov VS, Kalinin DV, Lukyanova EN, et al. Multiple paragangliomas: a case report[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(Suppl 8): 125.
- [26] Koopman K, Gaal J, de Krijger RR. Pheochromocytomas and paragangliomas: new developments with regard to classification, genetics, and cell of origin[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1070.
- [27] Ding Y, Li L, Han D, et al. Head and neck malignant paragangliomas: Experience from a single institution[J]. *Ear Nose Throat J*, 2021: 1455613211052338.
- [28] Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12): 4757-4767.
- [29] 中华医学会内分泌学分会肾上腺学组. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤诊断治疗的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 181-187.
- [30] van Berkel A, Vriens D, Visser EP, et al. Metabolic subtyping of pheochromocytoma and paraganglioma by (18)F-FDG pharmacokinetics using dynamic PET/CT scanning[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 745-751.
- [31] Cleere EF, Martin-Grace J, Gendre A, et al. Contemporary management of paragangliomas of the head and neck [J]. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2022, 7(1): 93-107.
- [32] Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, et al. 111In-octreotide is superior to 123I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas [J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(8): 1232-1237.
- [33] Janssen I, Chen CC, Millo CM, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison

- with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(10): 1784-1791.
- [34] Janssen I, Chen CC, Zhuang Z, et al. Functional imaging signature of patients presenting with polycythemia/paraganglioma syndromes[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(8): 1236-1242.
- [35] Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck[J]. *Insights Imaging*, 2019, 10(1): 29.
- [36] Abt NB, Holcomb AJ, Shroff S, et al. Intralaryngeal paraganglioma workup and discussion of surgical approach[J]. *BMJ Case Rep*, 2020, 13(6): e234745.
- [37] Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: genetics, diagnosis, and treatment[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30(1): 135-150.
- [38] Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients[J]. *Cancer*, 2008, 113(8): 2020-2028.
- [39] Jimenez P, Tatsui C, Jessop A, et al. Treatment for Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: 5 Years of Progress[J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(12): 83.
- [40] Lloyd S, Obholzer R, Tysome J. British skull base society clinical consensus document on management of head and neck paragangliomas[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163(3): 400-409.

(收稿日期:2022-09-30;网络首发:2022-12-15)

本文引用格式:程小凌,卫旭东,周威邦,等.喉副神经节瘤1例[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(6):97-101. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322397

· 消息 ·

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2024年征订启事

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办、国内外公开发行的医学学术性期刊,是中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊、中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。本刊以耳鼻咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有述评、专家论坛、专家笔谈、论著、临床报道、病案报道、技术与方法、综述等栏目。本刊为双月刊,定价20.00元,全年120.00元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号42-171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。通讯地址:湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内),邮编:410008,投稿网址:<http://www.xy-osbs.com>,Email:xyent@126.com,电话:0731-84327210。欢迎踊跃投稿、积极订阅。