

嗜铬细胞瘤/副神经节瘤与 Takotsubo 综合征研究进展

沈珈谊¹ 任若鸾² 韦铁民¹

(1. 丽水市中心医院心血管内科, 浙江 丽水 323000; 2. 浙江大学医学院, 浙江 杭州 310029)

【摘要】近年来 Takotsubo 综合征(TTS)在全世界范围内逐渐受到关注。嗜铬细胞瘤/副神经节瘤作为一种少见的神经内分泌肿瘤,也是此病的诱因之一。随着 TTS 病例报道的增多和临床研究的开展,嗜铬细胞瘤与 TTS 的密切关系近年来已逐渐引起学者的重视。但嗜铬细胞瘤诱发的 TTS 缺乏统一的诊断指征,所以该类疾病的诊断常被延误。现就嗜铬细胞瘤诱发的 TTS 在临床表现、电生理、解剖类型、代谢、复发率等方面与其他类型的 TTS 存在的差异特点进行论述。

【关键词】嗜铬细胞瘤/副神经节瘤;Takotsubo 综合征;研究进展

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.036

Pheochromocytoma/Paraganglioma Associated with Takotsubo Syndrome

SHEN Jiayi¹, REN Ruoluan², WEI Tiemin¹

(1. Department of Cardiology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China; 2. Medical College of Zhejiang University, Hangzhou 310029, Zhejiang, China)

【Abstract】 Takotsubo syndrome (TTS) has attracted more and more worldwide attention in recent years. Pheochromocytoma/paraganglioma, as a rare neuroendocrine neoplasm, is also one of the causes of this disease. With the increase of reports of TTS cases and the development of clinical research, the close relationship between pheochromocytoma and TTS has gradually attracted attention in recent years. However, the diagnosis of pheochromocytoma-induced TTS is often delayed due to the lack of unified diagnostic indicators. The differences between pheochromocytoma-induced TTS and other types of TTS in clinical manifestations, electrophysiology, anatomical types, metabolism and recurrence rate are discussed in this article.

【Key words】 Pheochromocytoma/Paraganglioma; Takotsubo syndrome; Research progress

20 多年来 Takotsubo 综合征 (Takotsubo syndrome, TTS) 在全世界范围内受到越来越多的关注,报道的病例不断增加。嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (pheochromocytoma and paraganglioma, PPGL) 作为一种少见的神经内分泌肿瘤,已被证实在心血管系统疾病中有其特殊性。2015 年欧洲心脏病学会 (ESC) 心力衰竭协会把嗜铬细胞瘤纳入了 TTS 的发病原因。2018 年 ESC 发布的 TTS 诊断标准中有一项就是存在嗜铬细胞瘤诱因。可见 PPGL 诱发的 TTS 近年来临床上已逐渐引起学者的重视,并出现相关的研究成果。现就 PPGL 型 TTS 的临床特点、发病机制、流行病学特点、治疗方法等方面的研究进展做一综述。

1 TTS

1.1 概述

TTS 类似于急性冠脉综合征的症状,如急性胸痛、心电图异常、室壁运动异常和肌钙蛋白阳性。1990 年 Hikaruso 首次使用了“Takotsubo”来描述 1 例伴有胸痛的一过性可逆性左心室功能障碍患者的心室造影图像如日本章鱼罐 (Tako-Tsubo) 的病例^[1],之后 TTS 就被广泛用于临床和教学中。TTS 在临床中也被称为心碎综合征、应激性心肌病、心尖球型综合征等。2015 年 ESC 首次推荐使用“Takotsubo 综合征”作为疾病的正式名称,避免使用心肌病。

1.2 诊断标准与分型

最新的 2018 年 ESC 发布的 TTS 诊断标准:(1)左

基金项目:浙江省公益技术研究计划(LGF19H020008)

通讯作者:韦铁民, E-mail: lswtm@sina.com

心室功能障碍;(2)存在情绪和躯体诱因;(3)存在神经系统疾病和嗜铬细胞瘤诱因;(4)心电图异常;(5)心脏生物标志物阳性(肌钙蛋白、肌酸激酶、脑利钠肽);(6)与明显的冠状动脉疾病同时存在;(7)无感染性心肌炎;(8)绝经后女性比例较高^[2-3]。TTS 的解剖分型主要有四种,包括:(1)心尖球囊型,即经典型 TTS;(2)左心室中部型;(3)基底型(倒置型 TTS);(4)局灶型。其他少见的类型包括双心室型、单独右心室型、全心型等^[2]。

1.3 流行病学特点

对 TTS 的认识和报道日益增多,许多特征表明它是不同于冠状动脉粥样硬化的病理生理状态。TTS 似乎比以前所认为的更常见,但确切的发生率还是未知。2008 年美国 300 多万住院人群统计中发现占总人群的 0.02%,其中女性占 90%,90% 以上大于 50 岁,55 岁以上女性发病风险是 55 岁以下女性的 4.8 倍^[4]。有报道称 TTS 在怀疑 ST 段抬高型心肌梗死的患者中预计占 1%~3%,而女性患者中预计占 5%~6%^[3]。在 Wedekind 研究中,女性患者占 80%~100%,其中,绝经后女性占 94%~96%^[4]。中国近年也有较多病例报道,但暂时还无大规模人群的流行病学调查。

2 PPGL 与 TTS 联系紧密

2.1 PPGL 与心血管疾病联系紧密

PPGL 是分别起源于肾上腺髓质或肾上腺外交感神经链的肿瘤,其中肿瘤位于肾上腺称为嗜铬细胞瘤,位于肾上腺外称副神经节瘤,前者占 80%~85%,后者占 15%~20%。PPGL 与心血管疾病联系紧密,有研究报道 PPGL 患者中心血管并发症的发生率为 19.3%^[5],其对血管系统可引起高血压、低血压、休克、主动脉夹层等并发症,对心脏系统则引起心力衰竭、心律失常、心肌缺血、心肌炎和心肌病^[6]。引起的心肌病表现多样,其中扩张型心肌病的报告较多。2014 美国 PPGL 临床实践指南中报道高血压门诊中 PPGL 患病率为 0.2%~0.6%^[7],2017 AHA/ACC 高血压指南中指出 PPGL 在继发性高血压病因中占 0.1%~0.6%^[8]。

2.2 PPGL 与 TTS 联系紧密

嗜铬细胞瘤引起可逆的心肌病变在 20 世纪 60 年代就有过文献报道,Wiswell 等^[9]研究了 13 例有心脏表现的嗜铬细胞瘤患者,其中 6 例患者的缺血样心电图改变在肿瘤切除后恢复,5 例患者尸检显示无明显的冠状动脉粥样硬化,从而提出嗜铬细胞瘤患者可以有可逆性的心肌病变。之后随着心脏影像学的进展,20 世纪 80 年代末期首次报道了嗜铬细胞瘤引起的基

底部收缩过强而心尖收缩无力的心肌病,其冠状动脉造影显示冠状动脉正常,并且心肌收缩异常在 6 周后完全正常^[10]。而近来关于嗜铬细胞瘤引起 TTS 的报道不断发现,引起学界关注。有研究通过查找 1991 年—2016 年 9 月发表的关于嗜铬细胞瘤相关的心肌病文章,入选了 163 个病例,分类出扩张型心肌病 63 例,经典型 Takotsubo 心肌病 38 例,倒置型 Takotsubo 心肌病 30 例,肥厚型心肌病 10 例,心肌炎 8 例,未分型心肌病 14 例^[11]。

2.3 PPGL 纳入与 TTS 诊断标准

TTS 的诊断缺乏国际化统一的标准,数个国家和组织都曾提出过诊断标准,早期的诊断标准都将 PPGL 排除在 TTS 诊断外。如 2008 年的梅奥诊所诊断标准在临床中应用最为广泛,该诊断标准第 4 条单独列出需排除嗜铬细胞瘤^[12],从而导致文献报道中往往用类 Takotsubo 心肌病、倒置型 Takotsubo 样心肌病来描述 PPGL 引起的可逆性心肌收缩异常。但随着越来越多嗜铬细胞瘤相关心肌病的病例报告,嗜铬细胞瘤逐渐被放入 TTS 的诊断标准,2015 年 ESC 心力衰竭协会工作组把嗜铬细胞瘤列入继发性 TTS 的病因,与非药物或疾病引起的原发性 TTS 加以区分^[2]。2018 年 ESC 发布的 TTS 专家共识中,直接在诊断标准中列出嗜铬细胞瘤可作为 TTS 的诱因^[3]。该类疾病目前全世界报道的病例数在百余例,中国亦有数例报道^[13-14]。

2.4 PPGL 型 TTS 发病机制与诱因

TTS 的发病机制尚不明确,发病机制可能包括冠状动脉血管痉挛、微循环障碍、儿茶酚胺的心脏毒性、女性绝经后雌激素缺乏等。在众多因素中交感神经兴奋被许多学者认为是 TTS 发病的关键因素^[3]。而 PPGL 诱发的 TTS 有学者认为可能是 PPGL 患者体内大量释放儿茶酚胺,儿茶酚胺通过 L-络氨酸在交感神经、肾上腺髓质和亲铬细胞位置的酶化步骤结合,引起肾素、胰岛素、胰高血糖素、甲状腺激素和降钙素等多种激素分泌增加,使血管收缩、心脏兴奋、心肌代谢产物如腺苷增加。

在 TTS 众多的发病诱因上,PPGL 型 TTS 的诱因临床表现上难以区分,Gagnon 等^[15-17]的研究报道在 275 例 TTS 患者中有 3% 存在 PPGL 的发病诱因。而 Templin 等^[16]的研究报道了 1 750 例 TTS 患者,28.5% 的病例完全没有任何情绪或者身体诱因,提示可能是由于 PPGL 等生理因素诱发 TTS。

2.5 PPGL 型 TTS 的临床特点

2.5.1 一般临床特点

临床表现上,胸痛也是 PPGL 型 TTS 最常见的症

状,其他症状包括腹痛、呼吸困难等,嗜铬细胞瘤的特征性症状在发病时也常有表现,但常被认为是 TTS 并发病的症状。Y-Hassan^[18] 研究中发现,76.25% 的患者在发病时或者住院期间表现出头晕、心悸、大量出汗、面色苍白、头痛、高血压等指向 PPGL 的症状。有研究嗜铬细胞瘤引起心肌病的文献中报道,同时表现出心悸、头疼和出汗典型症状的患者为 4%^[11],多数 TTS 发病的临床表现只出现单个症状或者 2~3 个症状,所以患者在发病时出现单个的不典型症状易被临床医生忽略。另外,研究发现 PPGL 型 TTS 发病时常表现为高血压,这在 TTS 常引起心力衰竭和休克症状中不常见。有文献报道 PPGL 型 TTS 发病时合并高血压者占 38%~84.4%,有研究表明 PPGL 引起的经典型 TTS 平均收缩压 164 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa),倒置型 TTS 平均收缩压 150 mm Hg,而 Templin 的全 TTS 人群研究表明 TTS 的平均收缩压为 130 mm Hg^[11, 15-16, 19]。

2.5.2 解剖学特点

PPGL 型 TTS 的解剖类型上基底型比例明显增多。Shams 的研究中 PPGL 型 TTS 中经典型占 43.75%,基底型占 30%,Gagnon 等^[15] 研究报道 PPGL 型 TTS 中经典型占 48%,基底型占 44%,而 Templin 等^[16] 的全 TTS 的研究中显示,经典型占 81.7%,基底型占比为 2.2%,非典型 TTS 增多的原因尚不明确^[18]。PPGL 诱发的 TTS 的解剖类型上基底型比非 PPGL 诱发的 TTS 的比例明显增多。

2.5.3 电生理改变

心电图改变中,ST 段抬高最常见,约占 40%,其次为 ST 段压低 (25%~34.2%),T 波倒置 (13.75%~28.3%),其余改变包括 QT 间期延长、窦性心动过速、T 波高尖等。ST 段抬高情况与全 TTS 人群研究队列中比例接近 (43.7%),但全 TTS 人群研究队列中 ST 段压低更少见 (7.7%)^[11, 17-18]。其次是左室射血分数明显减低,平均值约为 30%,而全 TTS 人群研究队列中为 (41.1±11.8)%^[11]。ST 段的压低、射血分数更低,可能与 PPGL-TTS 中非典型 TTS 增多有关,已有研究发现非典型 TTS 较经典型 TTS 中 ST 段压低更多,射血分数更低^[20]。绝大多数 PPGL 型 TTS 患者可检测到肌钙蛋白增高,以轻度增高为主,与非 PPGL 诱发的 TTS 情况类似。

2.5.4 代谢异常

实验室检查方面体内的儿茶酚胺及代谢产物升高并未纳入 TTS 的诊断标准,因为儿茶酚胺与 TTS 的关系尚不明确。早期研究显示 TTS 中血儿茶酚胺水

平较心肌梗死患者高,较正常人更明显增高^[21],但亦有研究表明 TTS 患者的儿茶酚胺正常或轻微增高^[22]。Y-Hassan^[18] 研究中在有记录的 72 例 TTS 病例中,71 例有儿茶酚胺升高,但升高的数值差距微小。Gagnon 的研究中则有 65% TTS 患者的儿茶酚胺和甲氧基肾上腺素或血浆甲氧基肾上腺素大于正常上限 2 倍。这些研究结果提示尽管非 PPGL 诱发的 TTS 患者体内的儿茶酚胺水平也会升高,但在 TTS 患者中检测儿茶酚胺及其代谢产物对于筛查 PPGL 可能还是有重要的临床意义。但这一点往往被忽略,Gagnon 所在的研究中心诊断 TTS 的 203 例患者中,不到 4% 的病例有过血/尿儿茶酚胺检测^[11]。

2.5.5 并发症与复发率增高

PPGL 型 TTS 的并发症明显增高,文献表明,有 68% 的 PPGL 型 TTS 病例会合并严重并发症,其中 30.8% 有多个并发症,常见并发症包括心力衰竭、肺水肿、心源性休克、呼吸衰竭等,明显高于全 TTS 的严重并发症发生率 21.8%,但在住院死亡率上两者无差别^[18]。

PPGL 型 TTS 复发率亦明显增高,复发可表现为不同于上次的解剖类型,也有患者多次复发。Y-Hassan^[18] 研究中 PPGL 型 TTS 的复发率为 17.7%,Gagnon 等^[15] 研究中为 14%,另一项研究中为 18.4%^[19]。而 Templin 的全 TTS 人群研究中复发率为 1.8%,Sharkey 等^[23] 的研究中报道复发率为 5%,都低于 PPGL 型 TTS 的复发率。复发率高可能与诊断延误有关,由于症状不典型,PPGL 的诊断常被延误,文献报道从首次出现心血管症状到诊断 PPGL,诊断延误的中位时间为 21 个月,最长者为 5 年。PPGL 型 TTS 患者因复发表现为不同类型的心肌病而被诊断延误^[15, 24]。

2.6 PPGL 型 TTS 治疗与预后

临床上目前尚无专门针对 PPGL 型 TTS 的特定治疗方案和研究结果,主要是针对诱因和病因及并发症的治疗。报道的病例中用到血管升压药、机械通气、主动脉球囊反搏等治疗方式针对出现的呼吸困难、高血压、心律失常、心力衰竭等并发症的治疗^[18]。有研究报道 69.4% 的 PPGL 型 TTS 中药物治疗可恢复心室功能,肿瘤切除后 97.7% 可完全恢复心室收缩功能^[19],大多数病例在两周内恢复心室功能,也有研究表明嗜铬细胞瘤切除术后仍遗留心脏损害如收缩舒张功能受损、心肌纤维化,可能和长期的儿茶酚胺毒性有关^[25]。该类疾病总体预后较好,目前报道的综合病死率在 5% 左右,与非 PPGL 诱导的 TTS 病死率

5.6% 大致相当^[11,15,18-19]。

3 结语

综上所述,PPGL 引起的 TTS 是一种罕见的疾病,但现有研究表明 TTS 的诱因少,除心理诱因外还存在易被忽略的嗜铬细胞瘤等生理诱因。而且 PPGL 型 TTS 的临床症状不典型,无统一的诊断指征,所以 PPGL 诱发的 TTS 的诊断常被延误。PPGL 诱发的 TTS 复发率高,易引起并发症,又面临诊断困难、容易复发的特点,目前关于这类疾病的病例报告和研究较少,所以关于 PPGL 诱发 TTS 的特点仍需更多的临床研究来提供循证学依据,提高人们对 PPGL 型 TTS 的认识。

参考文献

- [1] Kurisu S, Sato HT, Ishihara M, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2002, 143(3):448-455.
- [2] Lyon AR, Bossone E, Schineider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(1):8-27.
- [3] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22):2047-2062.
- [4] Deshmukh A, Kumar G, Pant S, et al. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(1):66-71.e1.
- [5] Zelinka T, Petrík O, Turková H, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma[J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(5):379-384.
- [6] Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(11):2049-2060.
- [7] Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):1915-1942.
- [8] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. *Hypertension*, 2017, 19(2):213-221.
- [9] Wiswell JG, Crago RM. Reversible cardiomyopathy with pheochromocytoma[J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 1969, 80:185-195.
- [10] Shaw TR, Rafferty P, Tait GW. Transient shock and myocardial impairment caused by pheochromocytoma crisis[J]. *Br Heart J*, 1987, 57(2):194-198.
- [11] Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: analysis and review of the literature[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249:319-323.
- [12] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(3):408-417.
- [13] 王玮,金叔宣,沈学东,等.嗜铬细胞瘤引起的 Takotsubo 心脏病一例[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(10):891-892.
- [14] 李西,刘燕娜,章春泉,等.嗜铬细胞瘤致 Takotsubo 型心脏病超声表现 1 例[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(9):1443-1445.
- [15] Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, et al. Takotsubo-like cardiomyopathy in a large cohort of patients with pheochromocytoma and paraganglioma[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(10):1178-1192.
- [16] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10):929-938.
- [17] Bergen NHV, Lyon JK, Edens RE. Takotsubo-like cardiomyopathy in a 17-year-old male with a pheochromocytoma[J]. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30(2):184-187.
- [18] Y-Hassan S. Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced Takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(11):1836-1844.
- [19] Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al. Acute and chronic pheochromocytoma-induced cardiomyopathies: different prognoses?: a systematic analytical review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(50):e2198.
- [20] Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical Takotsubo syndrome: data from the international Takotsubo registry[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(3):335-340.
- [21] Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(6):539-548.
- [22] Yhassan S, Henareh L. Plasma catecholamine levels in patients with takotsubo syndrome: implications for the pathogenesis of the disease[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 181:35-38.
- [23] Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (Tako-Tsubo) cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(4):333-341.
- [24] Jang SY, Yang DH, Lee SH, et al. Recurrent catecholamine-induced cardiomyopathy in a patient with a pheochromocytoma[J]. *Korean Circ J*, 2009, 39(6):254-257.
- [25] Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, et al. Pheochromocytoma is characterized by catecholamine-mediated myocarditis, focal and diffuse myocardial fibrosis, and myocardial dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(20):2364-2374.

收稿日期:2018-12-10