

膀胱副神经节瘤 1 例

王晓梅 陈宏* 王富强

天水市第四人民医院 甘肃天水 741020

摘要: 目的 总结膀胱副神经节瘤的临床病理特征、诊断要点及治疗及预后情况。方法 总结经天水市第四人民医院泌尿外科以“膀胱肿瘤”收治经病理科确诊为原发性膀胱副神经节瘤的 1 例病例。结果 本例患者女性, 81 岁, 泌尿系 CT 检查发现膀胱右前壁局限性增厚, 增强后动脉期呈轻度强化, 静脉期呈明显强化, 延迟期持续强化, 大致范围约为 12mm × 8mm, 术中见膀胱右侧壁上局限性隆起, 沿肿物边缘切除膀胱黏膜, 见肿瘤附着于肌层上, 界限清楚, 可剥离。镜下见肿瘤细胞被纤维血管分割呈不规则巢团状, 肿瘤细胞大小较一致, 呈圆形、多边形及梭形, 胞核染色质细腻, 胞质丰富透明或颗粒状, 局灶胞浆嗜酸、嗜碱或嗜双色性, 核分裂罕见, 间质血窦丰富。免疫组化肿瘤细胞 CgA、Syn、CD56 阳性, SDHB 表达未缺失, S100 支持细胞阳性, CD34 血管阳性, Ki67 增殖指数约 1%。结论 膀胱原发副神经节瘤十分罕见, 误诊率高, CgA、Syn、CD56 和 S100 有较高的表达率, 非功能性副神经节瘤 SDHB 未缺失。具有恶性潜能, 治疗以手术为主, 术后需定期回访。

关键词: 副神经节瘤; SDHB; 遗传; 膀胱肿瘤

1 病例资料

患者, 女, 81 岁, 2024 年 5 月 4 日主因“尿频、尿急、尿痛伴肉眼血尿半月余”就诊。患者 2024 年 4 月无明显诱因出现尿频、尿急、尿痛伴肉眼血尿, 无排尿时头痛心悸、出汗及持续性或突发性高血压, 生化检查儿茶酚胺终末代谢产物正常, 查体无其他部位肿瘤, 既往无副神经节瘤及其他部位肿瘤病史, 亦无副神经节瘤家族遗传史。

CT 检查: 泌尿系(平扫, 增强扫描): 膀胱充盈佳, 右前壁(约 11 点方向)局限性增厚, 增强后动脉期呈轻度强化, 静脉期呈明显强化, 延迟期持续强化, 大致范围约为 12mm × 8mm。诊断印象: 膀胱右前壁局限性增厚, 考虑占位性病变, 膀胱癌? 建议膀胱镜检查。于 2024 年 5 月 10 日在腰麻下行尿道膀胱肿瘤特殊治疗术。

术中所见: 膀胱右侧壁偏上可见局部隆起, 沿肿物边缘切除膀胱黏膜, 见肿瘤附于肌层上, 界限清楚, 可剥离。完整切除肿瘤组织, 扩大切除周围范围 2cm 左右, 冲出肿瘤组织。术中触碰及切除肿物时无血压、心率升高等异常反应发生。

本研究经天水市第四人民医院医学伦理委员会审核通过(202401)并经患者签署知情同意。

病理检查: (1) 巨检: 灰黄色破碎组织一堆, 大小

1.5cm × 1cm × 0.5cm。(2) 镜检: 肿瘤细胞被纤维血管分割呈不规则巢团状分布(图 1), 肿瘤细胞大小较一致, 呈圆形、多边形及梭形, 胞核染色质细腻, 胞质丰富透明或细颗粒状, 局灶胞浆嗜酸、嗜碱或嗜双色性, 核分裂罕见, 间质血窦丰富(图 2)。免疫组织化学: 肿瘤细胞 CgA(图 3)、Syn(图 4)、CD56 均阳性, S100 支持细胞阳性(图 5), SDHB 未缺失(图 6)。CK7、CK20、GATA3、PCK、CDX2 均阴性, P53 野生型表达模式, CD34 血管阳性, Ki67 细胞增殖指数约 1%。

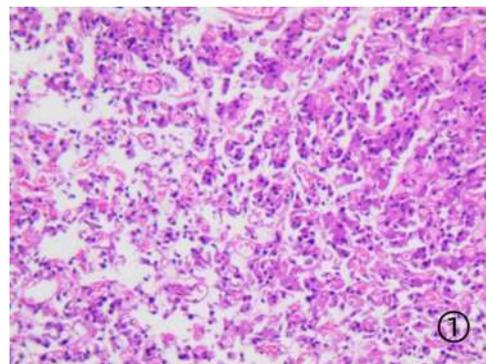


图 1 肿瘤细胞被纤维血管分割呈不规则巢团状, 胞核染色质细腻, 间质血窦丰富 HE, X10

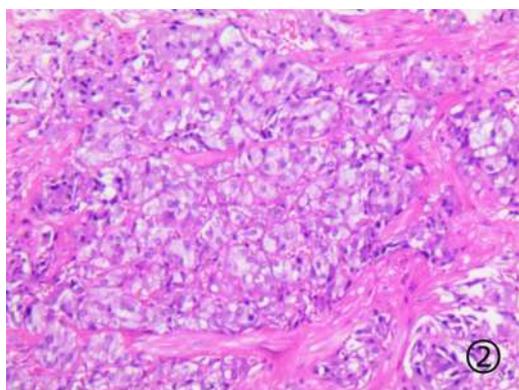


图2 肿瘤细胞核染色质细腻，未见明显核仁及核分裂象，胞质丰富透明或颗粒状，局灶胞浆嗜酸、嗜碱或嗜双色性 HE, X10

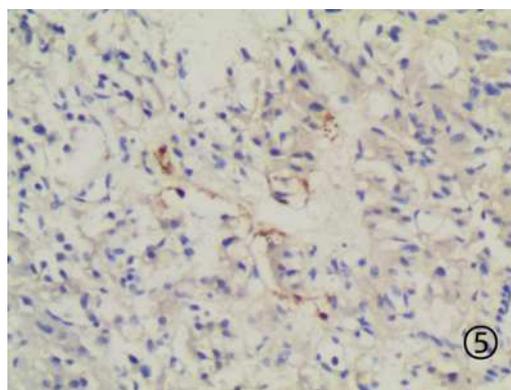


图5 S-100 支持细胞阳性 En Vision ,X20

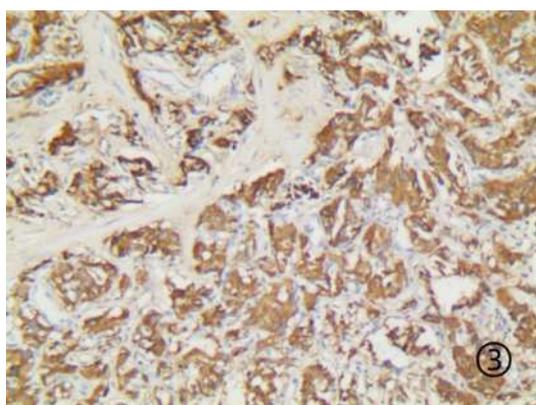


图3 CgA 弥漫阳性 En Vision, X10

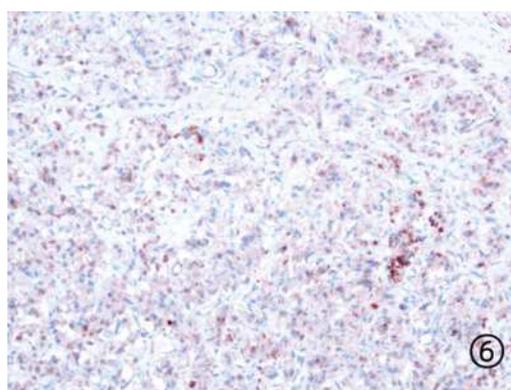


图6 SDHB 未缺失 EnVision,X20

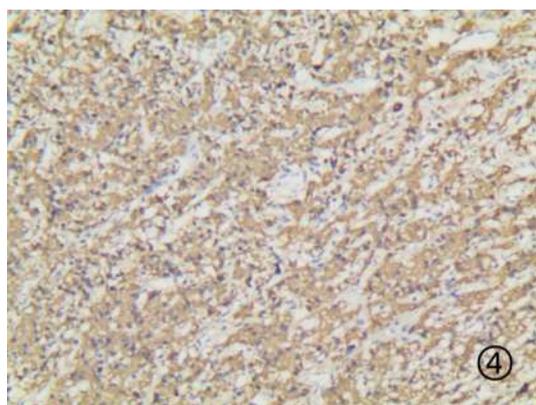


图4 Syn 弥漫阳性 En Vision, X10

病理诊断：原发性膀胱副神经节瘤。

随访：患者出院4个月后随访无复发，一般情况良好。

2 讨论

起源于神经嵴的细胞在胚胎发育过程中迁移分散在身体各处，它们聚集成副神经节，根据部位，副神经节可以分为肾上腺髓质和肾上腺外副神经节，后者进一步分为副交感神经节（头颈部）和交感神经节（腹膜后、膀胱等）^[1]。膀胱副神经节瘤（Paraganglioma of the urinary bladder, PUB）属于罕见的神经内分泌肿瘤，起源于肾上腺外副神经节，可表现为膀胱壁内的原发性膀胱肿瘤^[2]。男性与女性发生的概率相同^[3]，发病率占有所有副神经节瘤的6%，在所有膀胱肿瘤中的比例不足0.05%，且具有恶性转化潜能^[4]，转移率约5.8%^[5]。发病部位多见于膀胱前壁、后壁及顶壁，而三角区较少见，这与膀胱副神经节在膀胱内分布相关。大体：多数为膀胱壁内直径约1cm的瘤结节，有的病例瘤体较大，多发，切面发黄，甲醛浸润后呈棕色^[6]。首例PUB由ZIMMERMAN等于1953年报道^[4]。目前国内外报道该病例数约为200例左右^[7]。根据临床儿茶酚胺终末代谢产物—

香草扁桃酸升高与否，分为功能性和非功能性，大多数为功能性^[8]，占有PUB的85%–90%，具有典型的三联征：血尿、排尿时头痛心悸、出汗、持续性或突发性高血压。无功能性占10%–15%，患者无高血压、头痛等典型临床症状，数分钟缓解，约半数可出现肉眼血尿，极容易被误诊为尿路上皮癌^[7]，有研究发现78.7%的副神经节瘤也具有典型的GATA3表达^[5]，尤其是在经尿道切除标本或具有硬化性间质的肿瘤中^[2]。术中切除肿瘤过程中易刺激瘤体分泌儿茶酚胺而诱发高血压危象，故术前膀胱镜活检至关重要。本例老年女性患者，临床无典型三联征，因膀胱刺激征伴肉眼血尿CT检查发现膀胱右前壁局限性增厚手术治疗，病理检查诊断为PUB，结合临床特征及病史符合原发性无功能性PUB，SDHB无缺失（图6），出院4个月后随访无复发。大多数PUB生长缓慢，预后良好，恶性只占10%^[7]。有文献报道35%–40%的副神经节瘤具有家族遗传性^[5]，通常有1p,3q和22q的缺失^[9]，其发生可能与SDHX（SDHA、SDHB、SDHC、SDHD、SDHAF2）、VHL、RET、FH等基因相关，以SDHB基因突变最为常见，有研究发现：SDHB缺陷的肿瘤可能对一些靶向治疗药物更敏感^[1,5]。SDHB突变（阴性）病例，遗传性肿瘤综合征可能性大，复发、恶性的比例高，SDHB突变被视为独立的转移和复发高危因素^[10]。有人认为所有的PUB均具有恶性潜能，故建议将分类从良性改为转移性和非转移性，因此对PUB的转移风险评估也显得至关重要。大部分PUB表现为良性生物学行为^[1]。文献报道预测副神经节瘤生物学行为的评分系统主要有两个：PASS评分系统和GAPP评分系统。Wachtel等最新研究发现AGPP评分系统具有最佳的预测性能，较高的GAPP评分与较高的整体疾病复发风险、远处转移的风险显著相关，该评分系统通过对肿瘤及患者的临床及病理特点进行评分：组织学特点、细胞丰富度、粉刺样坏死、脉管及肿瘤包膜的侵犯Ki-67增殖指数及肿瘤是否具有内分泌功能^[1]，并推荐联合应用SDHB免疫组化^[11]。新出的M-GAPP评分系统：添加SDHB缺失^[12]，但该评分系统为单机构研究，未得到广泛认可，仍有待进一步研究证实。GAPP评分越高，代表肿瘤分化程度越低，恶性程度越高，预后越差，易发生肿瘤转移或疾病致死。每项评分0–2分，总分10分， ≤ 2 分为高分化， ≥ 7 分为低分化^[1]。本例GAPP评分 ≤ 2 分，属于高分化，与非功能性PUB相符。

PUB确诊依赖病理组织学结合免疫组织化学检查。镜下：肿瘤由主细胞和支持细胞组成，主细胞呈圆形、多边形或梭形，胞质丰富嗜酸、嗜碱或透明，少数病例胞质内或肿瘤间质内可见脂褐素，细胞界限不清晰，核小而圆形，常见散在分布的大细胞核或奇异核，染色质均匀，呈不连续巢状（Zellballen）分布，支持细胞围绕在主细胞巢周围，体积小，数量少，呈扁平状、长梭形，肿瘤细胞核分裂像罕见。免疫表型与其他部位的副神经节瘤相同，主细胞免疫组化Syn、CgA、CD56阳性，支持细胞S-100阳性。功能性PUB有SDHB的缺失，非功能性SDHB未缺失。

PUB特别是无功能性PUB需与发生于膀胱的其他恶性肿瘤进行鉴别，因临床症状不明显，易误诊，包括①尿路上皮癌（巢状变异型）：为尿路上皮癌的一种罕见但重要的亚型，称为巢状或“貌似温和的”尿路上皮癌，是侵袭性肿瘤，通常具有非常无害的表现，特别是在低倍或中倍镜下，常与副神经节瘤混淆，但与之不同的是这种肿瘤轮廓不清，细胞巢融合，细胞体积大，多形性明显，胞质中等或丰富，核浆比例增高，染色质粗糙或凝块状，可能浸润膀胱壁的深部，包括固有肌层和肌外层，并且可能发生转移。肿瘤细胞表达GATA3、同时也CK20、P63等尿路上皮标志物。②高分化神经内分泌肿瘤：常表现为具有丰富颗粒状和嗜酸性胞浆的多边形或圆形细胞，核居中或偏位，染色质呈细颗粒状：核仁单个，不明显。可伴有鳞状化生，可表现为混合性生长方式，包括巢状、实性片状、梁状、缎带样、孤立岛状、和菊形团等结构，肿瘤细胞巢常被纤细的纤维血管性间质分隔，间质内可见致密的玻璃样变区域，可伴有钙化、淀粉样物质沉积以及和（或）软骨化生。肿瘤细胞表达Syn、CgA、CD56，但无SDHB缺失及支持细胞表达S100，亦无遗传易感性。③转移性肾透明细胞癌：显微镜下，约50%病例显示独特的腺泡样生长方式，特征为实性腺泡样结构或巢状结构，之间有纤细而复杂的分枝状纤维血管分隔，生长方式与分级略相关，多数低级别肿瘤呈腺泡样生长，而高级别肿瘤更易有实性、假乳头样、横纹肌样或肉瘤样生长特征。肿瘤细胞呈多角形或立方形，高级别肿瘤中肿瘤细胞形态多样，可有奇异型和多形性细胞，大多数肿瘤显示胞浆为混合性，即透明或颗粒状嗜酸性胞浆。肿瘤细胞通常CK、CAM5.2和上皮膜抗原（EMA）呈阳性，CA-IX也常呈弥漫性膜阳性。④前列腺腺癌亚型–黏液性腺癌：前列腺黏液性腺癌很少

含有印戒细胞,某些前列腺癌具有印戒细胞样表现,细胞呈巢状伴有透明空泡但不含有胞浆内黏液。尽管空泡通常见于 Gleason4 级或 5 级癌,但也可见于 Gleason3 级肿瘤。肿瘤细胞表达 PSA。以上疾病可依据形态学特征及免疫组化检查有助于鉴别。

PUB 临床罕见,具有恶性潜能,非功能性 PUB 临床症状不典型,对其认识不足易在手术中出现高血压危象,术前结合患者临床症状、影像、生化、膀胱镜活检及家族遗传史可明确诊断,并预防,对术后患者需进行长期随访。因此,提高临床和病理医生对 PUB 的全面认识水平,对患者具有十分重要的意义。

参考文献:

[1] 赵静,陆一凡,杜明占等.膀胱副神经节瘤 8 例临床病理特征及预后风险分析[J].临床与实验病理学杂志,2022,08:96-99.

[2] 回允中主译.罗塞和阿克曼外科病理学—膀胱其他原发性癌[M].北京:北京大学医学出版社,2021,3:1081-1082.

[3] 回允中主译.斯滕伯格诊断外科病理学—泌尿道和男性生殖系统[M].北京:北京大学医学出版社,2017,2:2172

[4] 刘非凡,韩立君,吕家驹等.膀胱功能性副神经节瘤诊治的临床研究[J].泌尿外科杂志(电子版),2023,4:21-25.

[5] 雷建园,李真真,李文生等.膀胱副神经节瘤 16 例临床病理分析[J].临床与实验病理学杂志,2022,38(8):66-70.

[6] 刘彤华.刘彤华诊断病理学—泌尿系统疾病[M].北京:人民卫生出版社,2021,4:494.

[7] 刘沛昆,杨潇,曾强等.膀胱副神经节瘤 1 例[J].临

床泌尿外科杂志,2022,37(11):885-888.

[8] 于至钧,章春泉.膀胱副神经节瘤影像学表现[J].中国医学影像技术,2024,40(6):912-916.

[9] Kratiras Zisis, Kaltsas Aris, Koufopoulos Nektarios, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: A Case Report on a Rare and Unexpected Tumor Location[J]. Cureus, 2023, 7(15): e41998-41998.

[10] Ricardo V. Lloyd, Robert Y. Osamura, Juan Rosai, et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs[M]. WHO, 2017, 4: 127.

[11] Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Phaeochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer. 2014 May 6; 21(3): 405-14.

[12] Koh, JM (Koh, Jung-Min); Ahn, SH (SeongHee); Kim, H (Kim, Hyeonmok), et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. PLOS One. 2017 Nov 8; 12(11): e0187398.

作者简介:

王晓梅(1988—),女,汉族,籍贯:甘肃通渭县,学历:本科,学士,单位:天水市第四人民医院,主治医师,研究方向:肿瘤病理。

通讯作者:陈宏(1970—),男,汉族,籍贯:甘肃徽县,学历:本科,单位:天水市第四人民医院,主治医师,研究方向:肿瘤病理。