

首先应除外转移来源^[2]。由于病例稀少,与治疗相关具有说服力的随机对照实验笔者尚未见报道。对于早期肿瘤目前手术治疗仍为首选,晚期则多主张采用内科为主的综合治疗。黏液腺癌起源于黏液腺,喉结构中腺体主要分布于室带及前连合声门下黏膜表面,而声带无腺体分布^[2]。黏液腺癌需与腺癌、腺鳞状细胞癌等相鉴别,为了明确诊断,应结合临床表现以及免疫组织化学结果。CK20与CK7结果除外了消化道与前列腺上皮来源,Ki-67与p63组织化学结果提示肿瘤恶性且增殖活跃,SMA与TTF-1阴性可除外平滑肌或甲状腺来源,PAS相关染色证明肿瘤分泌黏液。相关检查未发现其他部位存在肿瘤,肿瘤发生部位与喉内腺体分布相符,考虑黏液腺癌为喉部原发。本病例术前纤维喉镜仅见喉内声门下膨隆,黏膜光滑,无典型肿

瘤表现,易造成误诊,值得注意。喉部触诊可发现甲状软骨改变及环甲膜消失,行喉CT检查可见甲状软骨破坏。提示临床医生在处理这样一类疾病时进行触诊及相关的影像学检查非常有必要。

参考文献

- [1] BARLES L, EVESON J W, REICHART P, et al. Pathology and genetics of head and neck tumors. World Health Organization classification of tumors [M]. IARC Press: Lyon, 2004: 219-222.
- [2] EBRU T, OMER Y, FULYA O P, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the larynx in female patient: a rare entity[J]. Ann Diagn Pathol, 2012, 16: 402-406.

(收稿日期:2018-05-11)

咽旁间隙肿瘤术后并发初次咀嚼症候群 2 例*

黄石¹ 黄朝平¹ 候楠¹ 王燕¹ 朱力¹

[关键词] 初次咀嚼症候群;咽旁间隙肿瘤;并发症

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.01.018

[中图分类号] R739.6 [文献标志码] D

First bite syndrome after parapharyngeal space tumor surgery: two cases report

Summary Ten patients with parapharyngeal space tumor, all underwent surgery, which of two cases concurrent FBS, analyze its clinical characteristics and review the related literatures. Two cases complicated with FBS, both with primary healing of incision, the pathological diagnosis are pleomorphic adenoma and schwannoglioma respectively, both give non-steroidal anti-inflammatory drugs, paregoric and anticonvulsants, followed up for nine months and 16 months respectively, both two cases partial relief. FBS is one of surgical complications of parapharyngeal space, which should not be neglected by physicians. Additional investigations of FBS are needed to gain a better understanding of the pathophysiological mechanisms of this condition.

Key words first bite syndrome; parapharyngeal space tumor; complication

1 病例报告

例1,女,65岁,因“发现左侧咽旁间隙肿物2周”于2016年12月入院。入院体检:左咽侧壁膨隆,黏膜表面光滑,左侧扁桃体及咽侧索内移。增强MRI提示:左侧咽旁间隙见不规则软组织信号,与肌肉信号比较,在T1WI呈略高信号,在T2WI

呈高信号,边界清,均匀强化(图1)。接受颈外入路咽旁间隙肿瘤切除术,术中在二腹肌后内侧可触及一质中、边界清楚的肿物。钝性分离周围组织,完整剥离肿物,见肿物有包膜,切开可见其内分隔状灰白及黄色脂肪样物。术毕见迷走神经、副神经、舌下神经保留完好。术后病理检查结果:左侧咽旁间隙多形性腺瘤(4.0 cm×2.5 cm×1.0 cm)。免疫组织化学检测示:Ki-67(个别细胞+),p63(肌上皮细胞+),calcitonin(-),bcl(部分+),CD117(NS),CK(部分+),CK7(部分+),Vimentin(+),CD34(-),CD99(部分+),S-100(+)。术后患者

* 基金项目:四川省科技厅应用基础计划项目(No: 2015JY0256)

¹ 成都医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科(成都, 610500)

通信作者:朱力, E-mail:1968403299@qq.com

切口恢复良好,在术后第 8 天,患者出现进食第一口食物时左侧腮腺区电击样疼痛,但疼痛会随着进食的继续逐渐减轻,待下一次进食时上述症状会再次出现,患者甚至因为疼痛过于剧烈而畏惧进食。随即给予布洛芬及曲马多胶囊等止痛药治疗,在初次咀嚼症候群(first bite syndrome, FBS) 出现后第 3 天疼痛无明显缓解,故合用卡马西平(200 mg) 治疗,3 次/d^[1], FBS 出现后第 5 天,患者诉进食时术侧腮腺区疼痛稍缓解,至 FBS 出现后第 14 天,患者诉疼痛缓解,能进食,精神不佳,故自行停止药物治疗。随访 16 个月,症状仍未完全消失,未发现肿瘤复发。

例 2,女,62 岁,因“吞咽困难、声嘶 20 d”于 2017 年 7 月入院。入院体检:咽反射不敏感,患者伸舌略偏左,牵拉患者舌头,可见双侧不对称,舌体左侧较右侧明显萎缩,舌根右侧明显隆起,左侧声带动度差。MRI 扫描:左侧颈静脉区域见异常信号结节,大小约 1.4 cm × 1.7 cm × 2.8 cm, T1WI 呈等信号, T2WI 呈不均匀等及稍高信号,增强后内部不均匀斑片状强化,病变边界清,下至左侧咽旁间隙,邻近血管受压移位(图 2)。接受颈外入路咽旁间隙肿瘤切除术,术中见肿物位于颈内静脉深面,颈内动脉后方,颈总动脉分叉以上 2 cm,质韧,推移可动。沿着舌下神经自下向上追踪,可见肿物发源于舌下神经。术中未损伤颈内外动脉、迷走神经及副神经等结构。术后病理检查结果:(咽旁肿物)神经鞘瘤(2.0 cm × 1.8 cm × 1.0 cm)。术后切口一期愈合,术后第 7 天,患者出现与例 1 相似的进食时腮腺区疼痛,予以布洛芬及曲马多胶囊等止痛药治疗,观察 1 d 后患者症状无缓解,故合用卡马西平治疗, FBS 出现后第 4 天患者诉进食疼痛稍缓解,治疗 20 d 后患者自觉症状再无明显减轻,故停药。随访 9 个月,症状仍仅部分缓解,未发现肿瘤复发。

2 讨论

FBS 由 Haubrich^[2] 于 1986 年第 1 次提出,多是指咽旁间隙肿瘤切除术、颈深部淋巴结清扫术、腮腺深叶切除术、颞下窝肿物切除术、颈动脉内膜剥脱术、茎突切除术及颌下区肿物切除术等上颈部手术后的一种并发症,表现为手术同侧的腮腺区在进食第一口食物时出现剧烈的疼痛,持续数秒,随着进食的继续,疼痛逐渐缓解,但下一次进食时再次发作^[3]。该症候群可引起患者惧怕进食,导致营养不良,严重影响患者身心健康。笔者查阅文献发现国外多为散在病例报道,而国内未见相关报道,提示国内临床医师对 FBS 重视程度不足,为提高临床医师对本病的认识,本文报道 2 例 FBS 患者的临床特点,并复习相关文献。

FBS 属于上颈部手术轻微并发症之一,通常表现为患者在术后 2 周内进食第一口食物时同侧腮腺区发生电击样疼痛,这种疼痛与疾病本身没有关系,随着进食的继续疼痛会逐渐缓解,待下一次进食时再次发作,部分患者甚至联想到刺激性食物时也会发作^[4]。FBS 发病率不低,约为 30%^[5],但自 1986 年 Haubrich^[1] 首次报道以来,国外仅陆续出现少量报道,国内未见相关报道。提示 FBS 在临床工作中极易被学者忽视。

2.1 发病机制

由于目前缺乏相关动物实验, FBS 的发生机制尚不明确,但目前比较流行的是“腮腺去交感神经支配”假说。颈部手术切断了同侧腮腺交感神经纤维的分支,从而使腮腺失去了这种交感神经的支配,导致腮腺肌上皮细胞过度反应,且这些肌上皮细胞同时受副交感神经支配,咀嚼的刺激可造成副交感神经异常兴奋,释放大量乙酰胆碱,使过度反应的腮腺肌上皮细胞剧烈收缩,引起腮腺区剧烈疼痛^[6]。日本及土耳其学者回顾性分析 16 例上颈部肿瘤切除术后并发 FBS 患者,发现接受颈外动脉结扎的患者 FBS 的发生率明显高于未行颈外动脉结

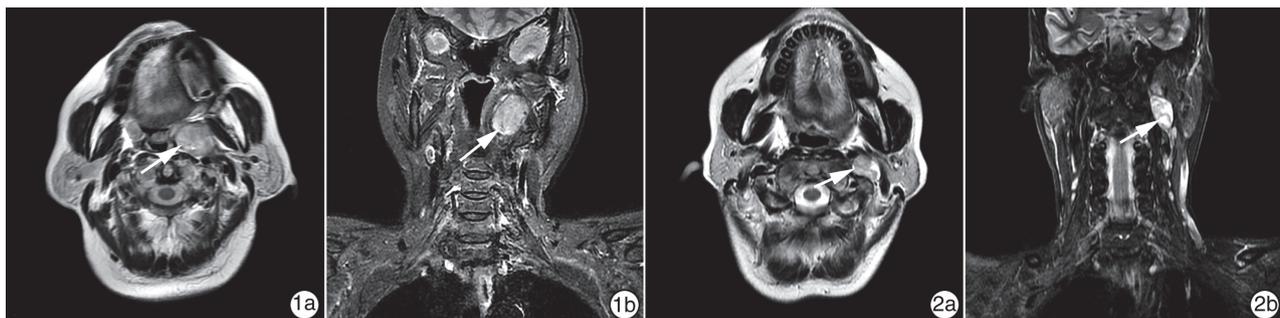


图 1 例 1 术前平扫加增强 1a~1b:横轴位及冠状位 MRI T2WI 提示:左侧咽旁间隙占位,性质待定,涎腺混合瘤? 神经源性肿瘤? 淋巴瘤? 或其他? 图 2 例 2 术前平扫加增强 2a~2b:横轴位及冠状位 MRI T2WI 提示:左颈静脉孔区及咽旁间隙异常信号,良性病变可能,神经源性肿瘤?

扎的患者(57%、12.5%),他们认为这可能是结扎颈外动脉时损伤与其伴行的交感神经丛,导致同侧腮腺肌上皮细胞的交感神经支配中断所致。该研究还发现术中颈交感干损伤的患者 FBS 的发生率也远高于颈交感干保存完好的患者(43%、4%),进一步证实了腮腺失去交感神经支配在 FBS 发病中的重要作用^[5]。Chiu 等^[7]分析了 12 例行咽旁间隙肿瘤切除术后并发 FBS 患者,其中 6 例因术中损伤交感干,术后同时出现 Horner 综合征及 FBS,另 6 例 FBS 患者术中均行患侧颈外动脉结扎术,而术中并没有损伤交感干及结扎颈外动脉患者未出现 FBS。Netterville 等^[8]也得出了类似的研究结论。另有学者报道,有些 FBS 患者没有上颈部手术史,进一步检查证实其腮腺或者同侧咽旁间隙内出现了恶性肿瘤,他们认为这是由于恶性肿瘤压迫或浸润破坏了支配腮腺的交感神经丛,导致腮腺肌上皮细胞的交感(副交感)神经支配平衡失调所致^[2,9]。上述研究结果强调了腮腺失去交感神经支配在 FBS 病因学中的重要作用。本组 2 例患者术中均未结扎颈外动脉及损伤交感干而出现 FBS 典型症状,我们推测这与术中损伤支配腮腺的交感神经细小纤维丛有关。但遗憾的是“腮腺去交感神经支配”假说尚不能用于所有 FBS 患者的发病原因。有报道指出对于上颈部肿瘤切除术后并发 FBS 患者,术中明确没有损伤交感干或结扎颈外动脉。而术中损伤交感干及结扎颈外动脉的患者却未出现 FBS 的典型表现^[5,10]。Abdeldaoui 等^[11]报道了 1 例无头颈部手术史却伴有 FBS 的病例,其有着长达 40 年双侧腮腺区进食时剧烈疼痛的病史,但相关辅助检查未发现头颈部肿瘤。总结上述研究,我们可以得出 FBS 发病因素仍不明朗的结论。

2.2 诊断

FBS 的诊断尚无特异性辅助检查可依靠,主要依靠病史。当同时出现以下临床特点时,我们应当警惕 FBS 的发生:①数周或数月内有上颈部手术史;②症状表现为进食第一口食物时,毫无征兆的出现同侧腮腺区剧烈疼痛(部分呈电击样疼痛),随着进食的继续,数秒后疼痛逐渐减轻,但下一次进食时,症状再次出现^[12],有些患者甚至在联想到刺激性食物时也可诱发;③排除手术部位感染或者肿瘤复发。

2.3 治疗方式

因 FBS 病因尚不明确,其尚无确切有效的治疗方案。主要包括手术治疗、药物治疗、放疗及多种治疗方式相结合的混合治疗。手术治疗包括腮腺疼痛点针灸治疗、肉毒杆菌局部注射、激光鼓室神经切断术、利多卡因局部注射麻醉、耳颞神经切断

术及患侧腮腺全切术^[7]。目前研究的热点是腮腺区疼痛点注射 A 型肉毒杆菌毒素(BTA)^[13-14]。其作用机制是乙酰胆碱是副交感神经的神经递质,BTA 可以选择性地阻滞神经突触释放乙酰胆碱,从而降低腮腺肌上皮细胞异常兴奋度。近年来部分学者使用 10~75U 的 BTA 分多次进行患侧腮腺区多点注射,取得较好疗效^[15-16],这种效果或许仅能维持 3~5 个月,当局部交感神经纤维再生后,进食时腮腺区疼痛会再次复发,需再次重复注射^[17]。对于咽旁间隙(主要是腮腺深叶)恶性肿瘤导致的 FBS,则可通过腮腺全切的方式使 FBS 症状得到完全缓解,但一定需将腮腺尽可能切除干净,尤其是腮腺深叶的彻底切除^[9]。本组 2 例 FBS 患者,因我们对本病认识不足以及受国内医学伦理的限制,未使用包括肉毒杆菌注射在内的手术治疗。药物治疗包括非甾体抗炎药、抗痉挛药(如卡马西平)、可待因制剂、抗惊厥药物(普瑞巴林、加巴喷丁)及三环类抗抑郁药(阿米替林),这些药物可联用^[18],但治疗效果依然有限。当前治疗 FBS 一线药物治疗方案是非甾体抗炎药联合抗痉挛药(如卡马西平)或者钙通道阻滞剂或者三环类抗抑郁药(如阿米替林)^[3,7]。我们对 2 例患者使用了非甾体类抗炎药(布洛芬)以及阿片类中枢性镇痛药曲马多,合用卡马西平,患者腮腺区疼痛均仅能缓解,并未完全消失。也有学者证实使用小剂量(15 Gy)放疗可有效缓解 FBS 症状,作用机制是放疗使腮腺肌上皮细胞内的 α -平滑肌肌动蛋白减少,而这种蛋白与肌丝的舒缩运动有关,可有效减轻肌上皮细胞剧烈收缩,从而缓解疼痛^[19]。但我们也必须考虑到放疗的不良反应。多种方式相结合的混合治疗多是单一治疗方法失败后的选择,Mikolajczak 等^[14]和 Chiu 等^[7]采取鼓室神经切断术并未缓解 FBS 患者的疼痛症状,最后通过局部注射肉毒杆菌毒素使患者腮腺区疼痛明显减轻,但由于病例数较少,其疗效仍需进一步研究证实。

咽旁间隙肿瘤手术入路包括颈侧切开入路、腮腺入路、颈颌入路及颞骨结合腮腺入路^[20],FBS 属于咽旁间隙手术轻微并发症之一,FBS 为上颈部肿瘤切除术并发症之一,其发病率不低,为 9.6%~29.1%。临床医师术前应向患者交代这种潜在可能的并发症,术中保护交感干及分支,尽量保留颈外动脉,术后应警惕 FBS 的发生,对于治疗方案则需要更多、更进一步的研究。

参考文献

- [1] PHILLIPS T J C, FARQUHAR-SMITH W P. Pharmacological treatment of a patient with first-bite syndrome[J]. *Anaesthesia*, 2009, 64:97-98.

- [2] HAUBRICH W S. The first-bite syndrome[J]. Henry Ford Hospital Med J, 1986, 34:275-275.
- [3] DIERCKX G R, ROSOW D E, MUKESH PRASAD M D, et al. A Case of preoperative "first-bite syndrome" associated with mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland [J]. Laryngoscope, 2011, 121: 760-762.
- [4] LACCOURREYE O, WERNER A, GARCIA D, et al. First bite syndrome[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2013, 130:269-273.
- [5] AVINCSAL M Ö, HIROSHIMA Y, SHINOMIYA H, et al. First bite syndrome - An 11-year experience [J]. Auris Nasus Larynx, 2016, 131:334-337.
- [6] KAWASHIMA Y, SUMI T, SUGIMOTO T, et al. First-bite syndrome: a review of 29 patients with parapharyngeal space tumor [J]. Auris Nasus Larynx, 2008, 35:109-111.
- [7] CHIU A G, COHEN J I, BURNINGHAM A R, et al. First bite syndrome: a complication of surgery involving the parapharyngeal space [J]. Head Neck, 2002, 24:996-999.
- [8] NETTERVILLE J L, JACKSON C G, MILLER F R, et al. Vagal paraganglioma: a review of 46 patients treated during a 20-year period [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1998, 124:1133-1140.
- [9] GUSS J, ASHTONSAGER A L, FONG B P. First bite syndrome caused by adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland [J]. Laryngoscope, 2013, 123:426-428.
- [10] STOOPLER E T, ELMURADI S, SOLLECTIO T P, et al. Idiopathic first bite syndrome [J]. J Oral Maxillofa Surg, 2016, 74:872-872.
- [11] ABDELDAOUI A, OKER N, DUET M, et al. First Bite Syndrome: a little known complication of upper cervical surgery [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2013, 130:123-129.
- [12] LEE B J, LEE J C, LEE Y O, et al. Novel treatment of first bite syndrome using botulinum toxin type A [J]. Head Neck, 2009, 31:989-993.
- [13] ALI M J, ORLOFF L A, LUSTIG L R, et al. Botulinum toxin in the treatment of first bite syndrome [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 139:742-743.
- [14] MIKOLAJCZAK S, LUDWIG L, GROSHEVA M, et al. First bite syndrome: successful treatment with botulinum toxin A [J]. Laryngorhinootologie, 2015, 94:524-525.
- [15] GHOSH A, MIRZA N. First bite syndrome: Our experience with intraparotid injections with botulinum toxin type A [J]. Laryngoscope, 2016, 126:104-107.
- [16] HOULE A, MANDEL L. First bite syndrome after deep lobe parotidectomy: case report [J]. J Oral Maxillofa Surg, 2014, 72:1475-1479.
- [17] SHARMA P K, MASSEY B L. Gabapentin for the treatment of first bite syndrome following parapharyngeal space surgery [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2005, 133:173-173.
- [18] GUSS J, ASHTONSAGER A L, FONG B P. First bite syndrome caused by adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland [J]. Laryngoscope, 2013, 123:426-428.
- [19] 桑建中, 娄卫华, 张亚民. 咽旁间隙肿瘤的诊断及手术入路选择 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(21):961-965.
- [20] LINKOV G, MORRIS L G, SHAH J P, et al. First bite syndrome: incidence, risk factors, treatment, and outcomes [J]. Laryngoscope, 2012, 122:1773-1778.

(收稿日期:2018-03-24)