



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.018

· 病例报告 ·

成人孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症合并桥本甲状腺炎二例

于静雯 张曦 全会标

[关键词] 孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症; 桥本甲状腺炎; 继发性肾上腺皮质功能减退

病例 1, 男, 55 岁, 因“全身乏力 15 年”于 2018 年 1 月 31 日入院。患者 15 年前无明显诱因出现四肢乏力, 伴表情淡漠、言语缄默、木僵及大小便失禁, 曾在我院内分泌科住院, 查促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及皮质醇水平明显降低: ACTH 1.0 pg/ml (7.2 ~ 63.3 pg/ml, 括号内为正常参考值范围, 以下相同), 早晨 8 时皮质醇 < 22.07 nmol/L (101.20 ~ 535.70 nmol/L)。垂体 MRI 检查结果显示“部分空泡蝶鞍”, 考虑“继发性肾上腺皮质功能减退症”, 查甲状腺功能示: 游离甲状腺素 (FT₄) 6.12 pmol/L (9.01 ~ 19.05 pmol/L), 促甲状腺素 (TSH) 9.67 mIU/L (0.35 ~ 4.94 mIU/L), 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 96.5 IU/ml (< 5.61 IU/ml)。诊断为“继发性肾上腺功能减退, 原发性甲状腺功能减退”, 长期口服泼尼松 7.5 mg/d、左甲状腺素 50 μg/d, 多次复查血电解质、TSH 及 FT₄ 均在正常范围内, 但 TPOAb 持续阳性, 滴度为 101.20 ~ 280.49 IU/ml。本次入院前 2 周出现乏力, 查 TSH 11.50 mIU/L, 血钠 134 mmol/L (137 ~ 147 mmol/L), 门诊调整左甲状腺素量至 75 μg/d 并收入我科。既往有骨质疏松、冠心病及腔隙性脑梗死等病史。体格检查: T 36.6 °C, P 89 次/分, R 20 次/分, Bp 91/54 mmHg。发育正常, 体型消瘦。全身皮肤无明显色素沉着, 阴毛、腋毛存在, 无向心性肥胖。心、肺、腹体格检查无特殊。四肢肌力、肌张力无异常。生理反射存在, 病理反射未引出。入院后查血、尿、大便常规及凝血功能、传染病相关指标均无明显异常。生化指标: 血钾 4.0 mmol/L (3.5 ~ 5.5 mmol/L), 血钠 135.8 mmol/L, 血红蛋白 38.8 g/L (40.0 ~ 55.0 g/L), 肝、肾功能、血脂、心肌酶谱无明显异常。皮质醇和 ACTH 节律: 午夜 12 时、早晨 8 时、下午 4 时的皮质醇水平均 < 22.07 nmol/L, ACTH 水平均 < 1.0 pg/ml。入院后 1 周复查甲状腺功能及抗体示: FT₄ 12.04 pmol/L, TSH 2.54 mIU/L, 甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 434.48 IU/ml (< 4.11 IU/ml), TPOAb 411.25 IU/ml。性激素水平正常。肾上腺 CT 检查: 双侧肾上腺萎缩, 请结合临床。初步诊断: 1. 继发性肾上腺皮质功能减退; 2. 桥本甲状腺炎; 3. 骨质疏松症。予患者泼尼松早 5 mg、晚 2.5 mg, 左甲状腺素 75 μg/d 口服, 并予补钙、活性维生素 D 等抗骨质疏松治疗。患者目前规律服药, 定期复诊, 血电解质、甲状腺功能均在正常范围内。

病例 2, 男, 59 岁, 因“反复头晕、头痛 1 年余, 意识障碍 3 天”

于 2018 年 1 月 22 日入院。患者 1 年余前无明显诱因出现头晕、头痛, 未积极检查治疗。入院前 5 天头晕、头痛加重, 于当地医院行头颅 CT 检查示: 腔隙性脑梗死。3 天前患者出现恶心、呕吐, 并突发意识障碍, 在我院急诊科查血糖 2.48 mmol/L (3.90 ~ 6.10 mmol/L), 血钠 123.0 mmol/L, 以“低血钠、低血糖”收入我科。病程中患者无明显阴毛、腋毛脱落, 无双下肢水肿等。近 1 年来血压偏低, 波动于 80 ~ 90/50 ~ 60 mmHg。体格检查: T 36.8 °C, P 85 次/分, R 20 次/分, Bp 141/74 mmHg。发育正常, 体型消瘦。反应稍迟钝。全身皮肤无明显色素沉着, 阴毛、腋毛存在, 无向心性肥胖。心、肺、腹体格检查无特殊。四肢肌力、肌张力无异常。生理反射存在, 病理反射未引出。入院后查血、尿、大便常规及凝血功能、传染病相关指标、肝、肾功能、血脂、心肌酶均无明显异常。入院后予补钠、补充氢化可的松 (入院第 2 天 25 mg, 第 3 天 50 mg) 及葡萄糖治疗, 患者血糖恢复正常, 血钠也在入院 8 天后升至 139.7 mmol/L, 第 10 天血钠 136.7 mmol/L, 因患者血钠水平一直较稳定, 为完善检查、明确诊断, 在密切监视生命体征及电解质的情况下, 停用糖皮质激素 5 天后, 检查 ACTH 及皮质醇节律示: 午夜 12 时、早晨 8 时、下午 4 时的 ACTH 水平分别为 7.18 pg/ml、7.51 pg/ml、6.66 pg/ml, 皮质醇水平均 < 22.07 nmol/L; 性激素水平正常; 甲状腺功能及抗体检查示: FT₄ 8.94 pmol/L, TSH 24.57 mIU/L, TPOAb > 1 000.0 IU/ml; 垂体 MRI 检查示: 垂体左侧异常强化灶, 考虑微腺瘤; 双侧肾上腺 CT 检查未见异常。初步诊断: 1. 继发性肾上腺皮质功能减退; 2. 桥本甲状腺炎。予患者左甲状腺素 50 μg/d, 醋酸泼尼松片 5 mg/d 治疗。患者出院后 4 天在门诊复查血钠 139.0 mmol/L, 皮质醇 < 22.07 nmol/L, TSH 20.29 mIU/L, FT₄ 7.57 pmol/L, 1 个月及 3 个月复查血钠及血糖也均在正常范围内。最近一次于 2018 年 9 月复查血电解质、血糖水平均正常, TSH 5.72 mIU/L, 血 FT₄ 正常, 继续之前治疗方案。

讨 论

孤立性 ACTH 缺乏症 (IAD) 是一种罕见的内分泌疾病, 因垂体促肾上腺素生成细胞被选择性破坏而导致单纯的垂体-肾上腺轴受累, ACTH 水平绝对或相对不足, 导致继发性肾上腺皮质功能不全, 但甲状腺及性腺轴功能无继发性受损表现; 据早期研究报道 IAD 患者的垂体结构多正常^[1], 但也可见空泡蝶鞍等^[2]。该病在日本的发生率高于其他国家, Katakami 等^[3]于 2007 年报道该病在日本的发病率为 0.09/10 万人年, 患病率为 1.19/每 10 万人, 我国尚无确切的流行病学数据。

作者单位: 570311 海口, 海南省人民医院内分泌科 (于静雯、全会标), 心血管内科 (张曦)

通讯作者: 全会标, E-mail: quanhuibiao@aliyun.com

IAD 可分为先天性及成人型两大类。同时根据 ACTH 的缺乏水平可分为完全型和部分型^[3]。先天性 IAD 常在新生儿或青少年时期发生,为基因突变导致,通常是由于阿片-促黑素细胞皮质素原(POMC)前体多肽的产生和(或)修饰过程中发生突变,多个基因与此相关。有学者发现,TBX19 基因(T 框家族基因的成员之一)突变检出率高达 65%^[4-5],且均在新生儿完全型 IAD 患者中检出,在新生儿部分型及青少年 IAD 患者中未检出。成人型则可能与自身免疫性因素有关。Mori 等^[7]对一例全身多发转移的肺癌合并 IAD 的死亡患者进行尸检,在对垂体进行免疫组化检查时未见垂体内有 ACTH 免疫反应阳性细胞,但垂体组织对泌乳素(PRL)、生长激素(GH)、促黄体生成素(LH)及促甲状腺素(TSH)等的反应仍存在,并可在下丘脑检测到促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的免疫反应,提示 IAD 为选择性的 ACTH 分泌细胞功能缺失。成人 IAD 可合并多种自身免疫性疾病,最常见为桥本甲状腺炎^[7],其次还可能合并 1 型糖尿病^[8]、Graves 病等^[9]。早期报道常强调患者垂体影像学表现无异常,但越来越多的报道提示可出现空泡蝶鞍^[10]。IAD 患者的症状缺乏特异性,常见表现为乏力、食纳欠佳等,部分患者肾上腺的储备与代偿功能尚可,虽然 ACTH 及皮质醇水平偏低但敏感性较好,勉强可维持此轴功能。但在应激情况下病情可急剧加重,甚至出现肾上腺危象,本文中病例 2 即以明显的低血糖、低血钠就诊。该患者入院时查 ACTH 水平在正常下限或偏低水平,可能为前述的部分型 IAD。Hannon 等^[10]回顾了爱尔兰垂体数据组中 23 例 IAD 患者的资料,发现部分患者可在治疗后完全恢复垂体功能,而这部分患者可能存在垂体炎性病理改变,另有小部分患者还可能在之后的随访过程中发展出生长激素及性激素的缺乏。成人 IAD 亦可以其他临床表现起病,如严重的心力衰竭或心功能障碍^[11-12],甚至是精神障碍^[13]。近年来一些文献集中报道了在应用纳武单抗(Nivolumab)治疗恶性肿瘤患者的过程中并发 IAD 的情况^[14]。纳武单抗是一种新型的抗肿瘤药物,属于程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂,同时也是一种免疫检查点抑制剂,可能会导致一些免疫相关性疾病,这其中就包括 IAD;也有纳武单抗同时导致 IAD 及原发性甲状腺功能减退的报道^[15]。

本文中,病例 1 以乏力起病,病史较长,检查结果提示为垂体-肾上腺轴受累,而性腺功能无异常,同时合并桥本甲状腺炎,垂体 MRI 检查结果提示空泡蝶鞍,肾上腺可能因长期 ACTH 水平低下而导致萎缩,糖皮质激素及甲状腺素替代治疗后血钠水平及甲状腺功能可稳定在较正常的范围内。病例 2 以明显的低血糖、低血钠起病,经补充葡萄糖、钠及糖皮质激素后血糖、血钠均能恢复正常,排除外源性糖皮质激素的影响后检查结果提示,皮质醇水平明显下降,ACTH 偏低。在皮质醇水平较低的情况下,若垂体分泌 ACTH 的细胞储备正常,ACTH 应升高,这从侧面印证了该患者实际上处于 ACTH 缺乏的状态,同时也合并桥本甲状腺炎,垂体 MRI 检查结果提示垂体瘤,肾上腺影像学暂时无异常。补充左甲状腺素后患者甲状腺功能逐渐恢复。后续随访 3 次,电解质正常,但皮质醇结果仍低于参考值下限。

IAD 的确诊有赖于功能试验,但由于收治上述患者时我院尚无所需试验药物 ACTH,因此未能进行功能试验,但鉴于患者

的典型表现及多次查 ACTH 皮质醇水平偏低,我们仍对两例患者进行了临床诊断。IAD 的治疗目前以补充糖皮质激素为主。从病理生理角度应补充 ACTH,但 ACTH 治疗需要肌肉注射,且大部分地区缺乏药物,难以在临床推广。也有文献报道应用舍曲林治疗由 IAD 所致的抑郁症或气味恐惧时,可提高患者皮质醇水平,从而达到缓解精神症状的目的^[16]。对于 IAD 合并的其他自身免疫性疾病,则给予相应治疗。有报道经糖皮质激素补充治疗后,合并桥本甲状腺炎患者的甲状腺功能减退也可较前好转^[7]。

目前我国,IAD 尚无流行病学数据,但桥本甲状腺炎患者数量较大,本文两患者的诊治经历提示,对于桥本甲状腺炎患者,应对其 ACTH 及皮质醇水平进行筛查,早期发现可能出现的 IAD 并明确诊断,以避免其出现严重的危及生命的情况。

参 考 文 献

- [1] Massimiliano A, Francesca G, Francesco C, et al. Isolated corticotrophin deficiency[J]. Pituitary, 2006, 9(4): 289-295.
- [2] Doroftei NA, de Rudder C, de Visscher N, et al. Isolated ACTH deficiency in a patient with empty sella as revealed by severe hyponatremia[J]. Acta Clin Belg, 2016, 71(6): 451-454.
- [3] Katakami H, Ishikawa E, Hidaka K, et al. Clinical feature, incidence, and prevalence of isolated ACTH deficiency (IAD)[J]. ACTH related Peptides, 2007, 18: 123-125.
- [4] Kardelenal AD, Poyrazoglu S, Aslanger A, et al. A Rare Cause of Adrenal Insufficiency-Isolated ACTH Deficiency Due to TBX19 Mutation: Long-Term Follow-Up of Two Cases and Review of the Literature[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(6): 388-396.
- [5] Peng C, Sun G, Tang Z, et al. Congenital Isolated ACTH Deficiency Caused by TBX19 Gene Mutation: A Family Report[J]. Front Pediatr, 2020, 7: 546.
- [6] Mori T, Murakami Y, Nishiki M, et al. Expression of hypothalamic corticotropin-releasing hormone-like immuno-reactivity in isolated ACTH deficiency A report of an autopsied case[J]. J Endocrinol Invest. 2003, 26(6): 556-559.
- [7] Guo Q, Lu J, Mu Y, et al. Adult idiopathic isolated ACTH deficiency: a short series and literature review. [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2013, 34(7): 693-700.
- [8] Ohara N, Kojima N, Sato T, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Isolated Adrenocorticotropin Deficiency Manifested by Parkinsonism: A Case Report and Literature Review[J]. Intern Med, 2015, 54(20): 2629-2635.
- [9] Nobumasa O, Masanori K, Hideyuki K, et al. Isolated Adrenocorticotropin Deficiency Concomitant with Graves Disease: A Case Report and Literature Review[J]. Intern Med, 2016, 55(18): 2649-2658.
- [10] Hannon AM, Hunter S, Smith D, et al. The clinical features and autoimmune associations in patients presenting with Idiopathic Isolated ACTH deficiency[J]. Clin Endocrinol, 2018, 88(3): 491-497.
- [11] Shimizu M, Monguchi T, Takano T, et al. Isolated ACTH deficiency presenting with severe myocardial dysfunction[J]. J Cardiol Cases, 2011, 4(1): 26-30.
- [12] Ryo M, Takashi K, Nobuyuki K, et al. Heart Failure Caused by Atrial Fibrillation in a Patient with Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis[J]. Heart Views, 2014, 5(4): 129-132.
- [13] Morigaki Y, Iga JI, Kameoka N, et al. Psychiatric symptoms in a patient with isolated adrenocorticotropin deficiency: case report and literature review[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2014, 36(4): 449. e3-e5.
- [14] Nobumasa O, Kazumasa O, Toshiya F, et al. Isolated Adrenocorticotropin Deficiency due to Nivolumab-induced Hypophysitis in a Patient with Advanced Lung Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review[J]. Intern Med Advance Publication, 2018, 57(4): 527-535.
- [15] Zeng MF, Chen LL, Ye HY, et al. Primary hypothyroidism and isolated ACTH deficiency induced by nivolumab therapy-Case report and review[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(44): e8426.
- [16] Kuo YH, Chang Y, Chen HC, et al. Sertraline alleviated osmophobia caused by partial hypopituitarism with isolated ACTH deficiency[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2013, 35(5): 574. e9-e10.

(收稿日期: 2019-07-23)

(本文编辑: 张一冰)