



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.022
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.022

• 病例报告 •

非促肾上腺皮质激素依赖性双侧肾上腺大结节增生一例

杨芳 朱新新 王敏 晏益民

[关键词] 库欣综合征; 非促肾上腺皮质激素依赖性双侧肾上腺大结节增生; 地塞米松抑制试验; 肾上腺异位受体筛选试验

患者,男,46岁。因“发现血糖升高半月”于2018年10月8日入院。患者半个月前因“高血压”于武汉科技大学附属孝感医院门诊就诊时查空腹血糖为7.3 mmol/L,餐后2小时血糖为12.1 mmol/L。近5年体重增加20 kg。既往史:高血压病史6年,起初给予“尼群地平片10 mg 每日1次”口服降压治疗,血压控制不佳,后改为“美托洛尔缓释片47.5 mg 每日2次口服、特拉唑嗪片2 mg 每日2次口服、氨氯地平片2.5 mg 每日1次口服、培哚普利片4 mg 每日2次口服”四联降压治疗,自行监测血压波动于150~160/90~100 mmHg,最高可达190~200/110 mmHg。患者自30岁开始出现性功能下降,症状逐渐加重;吸烟20余年,每天10支,偶饮少量白酒。其父亲和奶奶有“高血压”病史,母亲有“精神病”病史。入院体格检查:T 36.8℃,P 94次/分,R 23次/分,Bp 169/110 mmHg,身高160 cm,体重79 kg,BMI 30.9 kg/m²,腰围102 cm,臀围107 cm,腰臀比0.95。神志清楚,肥胖体型,颜面潮红。腹部皮下可触及多个蚕豆大小无痛结节。实验室检查:粪便常规潜血阳性;肝功能:总蛋白63.8 g/L(65.0~85.0 g/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),白蛋白38.2 g/L(40.0~55.0 g/L);血脂:甘油三酯2.50 mmol/L(0.23~1.70 mmol/L),总胆固醇4.47 mmol/L(2.90~5.17 mmol/L),高密度脂蛋白胆固醇0.85 mmol/L(>1.04 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇3.18 mmol/L(<3.12 mmol/L);肾功能:血尿酸416.3 μmol/L(155.0~357.0 μmol/L);性激素六项:黄体生成素6.14 mIU/ml(1.24~8.62 mIU/ml);卵泡刺激素10.72 mIU/ml(1.27~12.96 mIU/ml),睾酮4.9 ng/ml(0~2.5 ng/ml);血常规、尿常规、电解质、心肌酶、高敏肌钙蛋白T、动脉血气分析、甲状腺功能检查均未见明显异常。小剂量地塞米松抑制试验及大剂量地塞米松抑制试验中血浆皮质醇(COR)均不被抑制(表1)。肾上腺异位受体筛选试验结果提示胰高血糖素兴奋试验(胰高血糖素1 mg 肌肉注射),卧位试验呈部分反应,去氨加压素兴奋试验(DDAVP,去氨加压素10 μg 肌肉注射)呈阳性反应(表2)。肾上腺增强CT检查结果示:双侧肾上腺弥漫性多发结节,符合肾上腺结节增生(图1)。诊断:1.库欣综合征 非促肾上腺皮质激素依赖性双侧肾上腺大结节增生

(AIMAH)继发性高血压;2.血脂紊乱。患者于2018年8月20日行双侧肾上腺切除术,术后病理检查结果提示:肾上腺皮质结节状增生(图2)。术后给予强的松片5 mg 每日1次口服,门诊随访,患者血压、血脂降至正常。

表1 患者地塞米松抑制试验结果

时间	ACTH (pmol/L)	COR (nmol/L)	24 h UFC (nmol/24 h)
早晨8时	8.9	454.1	—
下午4时	5.9	277.2	—
午夜12时	5.9	278.8	1 248.3
小剂量地塞米松试验(基础)	7.4	366.0	—
小剂量地塞米松试验(用药后)	7.9	255.4	1 553.0
大剂量地塞米松试验(基础)	5.9	336.6	—
大剂量地塞米松试验(用药后)	6.6	2 881.1	1 483.0

注:24 h UFC;24 h 尿游离皮质醇

表2 患者肾上腺异位受体筛选试验

检测指标	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	结果
卧位	ACTH(pmmol/L)	5.0	6.3	<5.0	5.9	5.0
	COR(nmmol/L)	253.4	296.6	317.4	306.0	342.5
胰高血糖素	ACTH(pmmol/L)	<5.0	6.9	7.3	5.7	5.1
	COR(nmmol/L)	242.1	371.3	418.9	370.9	333.4
DDAVP	ACTH(pmmol/L)	<5.0	7.3	6.4	6.2	—
	COR(nmmol/L)	291.4	656.1	864.0	682.6	—

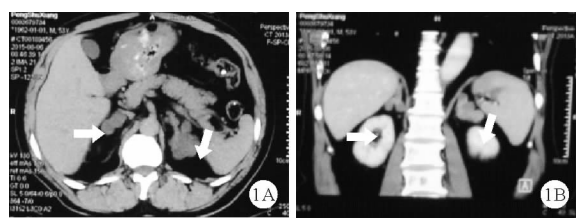


图1 患者的肾上腺增强CT检查结果(A:横切面;B:冠状面)

讨论

AIMAH为库欣综合征的少见类型,主要以COR自主分泌程度低、ACTH水平低、双侧肾上腺结节增生为特点。AIMAH患者被确诊时一般年龄较大,临床表现不尽相同,可有较典型的COR增多症表现,包括满月脸、向心性肥胖、水牛背及多血质面容,也有少数患者仅表现为高血压和糖尿病等^[1-2]。临床表现不典型的原因可能与患者体内合成皮质类固醇的酶活性较

基金项目:湖北省卫生健康委联合基金青年人才项目(WJ2019H170)
作者单位:武汉科技大学医学院(杨芳、朱新新、王敏);武汉科技大学附属孝感医院 孝感市中心医院内分泌科(晏益民)
通讯作者:晏益民,E-mail:yanyimin180@163.com

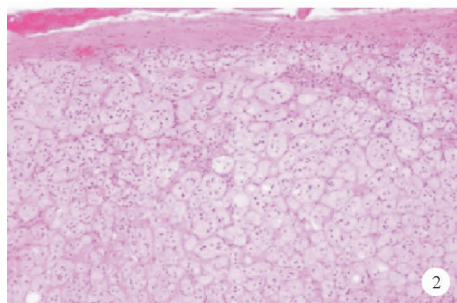


图2 患者肾上腺病理检查结果:符合肾上腺皮质结节状增生[苏木素-伊红(HE)染色, ×200]

低有关。而该酶主要由肾上腺皮质细胞生成,主要作用是促进 COR 合成;当患者体内促进 COR 合成的酶活性较低时,临床表现也不典型^[3]。本例患者以高血糖、高血压就诊,通过影像学检查发现双侧肾上腺结节状增生,生化指标检查结果提示血浆 COR 水平升高且昼夜节律消失,血 ACTH 水平低于正常值,大、小剂量地塞米松抑制试验中血浆 COR 均不被抑制,且异位受体筛选试验阳性。有关研究发现抗利尿激素应答者的血浆 COR 水平低于无应答者,且有应答者出现高血压的几率更高。部分 AIMAH 患者确诊时可仅有肾上腺大结节、血浆 ACTH 明显降低等亚临床库欣综合征症状,可持续较长时间。Ohashi 等^[4]发现 AIMAH 患者病情进展缓慢,多为隐匿起病,确诊过程复杂,一般需完善影像学检查及实验室检查。有关文献报道, AIMAH 平均确诊时间长达 7.8 年,这也解释了 AIMAH 患者确诊时年龄较大的原因。

最初认为 AIMAH 患者影像学表现为双侧肾上腺呈结节样增生是因为依赖 ACTH 分泌刺激而导致,最后逐渐发展为自主分泌过度,而抑制垂体 ACTH 分泌。但目前多数学者认为其发生机制并不是由 ACTH 依赖性发展为 ACTH 非依赖性,且目前已证实 AIMAH 可由非 ACTH 引起,也有研究证实与异位受体表达相关,主要包括精氨酸加压素(AVP)、儿茶酚胺、胃抑肽、黄体生成素、5-羟色胺等。有研究表明,多数 AIMAH 患者的 COR 异常分泌与肾上腺异常表达的激素受体调控有关,部分患者可同时受多种异常表达的激素受体调控^[5]。本例患者异位受体筛选试验中血管加压素受体试验阳性,表明该患者存在血管加压素受体。血管加压素受体存在 V1、V2 和 V3 三种类型,均为 G 蛋白耦联受体。研究发现 V1 受体主要参与血管收缩反应,并能加强前列腺素的释放,在体内主要表达于血管平滑肌细胞表面;V2 受体在体内发挥抗利尿作用,主要表达于肾脏集合管和远曲小管;V3 受体主要作用可能为刺激 ACTH 的释放并参与胰岛素的分泌,主要表达于脑胰岛和垂体前部。在 AIMAH 病变组织中,V1 属于正常位置过度表达的受体,其与 AVP 结合,促进肾上腺细胞的增生^[6];V3 和 V2 是异位表达受体。AVP 与 V1 受体结合,通过细胞内 Ca^{2+} 信号通路介导,促进糖皮质激素的分泌;而异位的 V2 受体则以 Ca^{2+} 为第二信使,促进细胞的分裂和类固醇的生成^[7-8]。有关研究发现在切除异位受体试验结果阳性的 AIMAH 和单侧腺瘤患者的肾上腺中,V1 受体表达水平较高。尽管亚临床库欣患者的 COR 自主分泌水平较低,但其高血压患病率高,并且胰岛素抵抗与 COR 对 AVP 的

反应密切相关,这也解释了本例患者症状不典型的原因。

近年研究发现内源性库欣综合征患者中有 53.6% 为肾上腺来源,其中皮质腺瘤占 70.7%, AIMAH 占 16.8%,二者构成肾上腺库欣综合征的主要部分^[9]。AIMAH 患者满月脸较皮质腺瘤患者少见,临床症状以高血压、糖尿病、低血钾多见,其与 AIMAH 患者起病隐匿,长时间分泌 COR 而导致代谢紊乱有关。最新研究发现 AIMAH 发病与基因突变导致 CYP17A1 和 CYP21A2 的 mRNA 水平下降有关,主要是与位于 16p 染色体短臂(16p11.2)上的抑癌基因 ARMC5 突变相关^[10]。也有研究解释这种现象是因为 Gs 蛋白 α 亚基 GNAS1 基因发生突变,改变了 GNAS1 鸟苷三磷酸酶的活性,激活下游通路,促进肾上腺细胞的增生和激素的过量分泌,引发双侧肾上腺大结节样增生。

对于 AIMAH 患者治疗方案的选择,需考虑很多因素,包括年龄、患者意愿、临床症状严重程度等,一般采取手术治疗为主,术后予以激素替代治疗^[11]。也有研究指出若患者异位受体筛选试验阳性则可选用相应的受体拮抗剂治疗。治疗后期应定期复查肾上腺 CT 和 COR、ACTH。

AIMAH 临床特点主要包括以下几点:(1)起病隐匿,库欣症状不明显;(2)常伴有其他代谢异常情况,如高血糖等;(3)大、小剂量地塞米松抑制试验均不被抑制;(4)异位受体筛选试验阳性;(5)影像学表现为双侧肾上腺大结节增生等。治疗主要以手术切除为主,异位受体抑制剂等药物的治疗效果尚需进一步验证。临床中如怀疑 AIMAH,尤其是对于临床表现不典型的患者,不仅要积极评估其激素分泌功能,而且要完善异位受体筛选试验及影像学检查,尽早明确诊断,及时治疗,改善预后。

参 考 文 献

- [1] 段炼,卢琳,陆召麟,等.促肾上腺皮质激素非依赖性双侧肾上腺大结节样增生的临床特点分析[J].中华医学杂志,2014,94(12):924-927.
- [2] Haissaguerre M, Tabarin A. New insights in adrenal Cushing syndrome [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2014, 75 Suppl 1: S37-S45.
- [3] 张涛,郑丽,李冲,等.促肾上腺皮质激素非依赖性双侧肾上腺大结节样增生 3 例并文献复习[J].河南医学研究,2017,26(2):246-248.
- [4] Ohashi A, Yamada Y, Sakaguchi K, et al. A natural history of adrenocorticotropin-independent bilateral adrenal macronodular hyperplasia (AIMAH) from preclinical to clinically overt Cushing's syndrome[J]. Endocr J, 2001, 48(6): 677-683.
- [5] 张倩,窦京涛,谷伟军,等.非 ACTH 依赖性双侧肾上腺大结节增生患者的临床特点分析[J].中华内分泌代谢杂志,2011, 27(11): 892-896.
- [6] Hofland LJ, Hofland LJ, van Koetsveld PM, et al. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia reveals prevalent aberrant in vivo and in vitro responses to hormonal stimuli and coupling of arginine-vasopressin type 1a receptor to 11beta-hydroxylase[J]. Orphanet J Rare Dis, 2013, 8(3): 142.
- [7] Tokumoto M, Onoda N, Tauchi Y, et al. A case of Adrenocorticotrophic hormone -independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia concomitant with primary aldosteronism[J]. BMC Surg, 2017, 17(1): 97.
- [8] 朱丽颖,宁光.促肾上腺皮质激素非依赖性肾上腺大结节样增生的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(3):366-370.
- [9] 王凯,周薇薇,蒋怡然,等.双侧肾上腺大结节样增生症的临床特征分析[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(12):1010-1014.
- [10] Zhang Q, Cui L, Gao JP, et al. Whole-genome sequencing revealed armadillo repeat containing 5 (ARMC5) mutation in a Chinese family with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia[J]. Endocr J, 2018, 65(3): 269-279.
- [11] Nagendra L, Bhavani N, Pavithran PV, et al. Outcomes of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2019, 23(2): 193-197.

(收稿日期:2019-10-29)

(本文编辑:张一冰)