

参 考 文 献

- [1] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 [J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1310-1324.
- [2] Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 [J]. Hepatology, 2013, 57(4): 1651-1653.
- [3] 周光文, 杨连粤. 肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识 (2015) [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(10): 1086-1090.
- [4] Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD) [J]. Hepatology, 2007, 45(3): 797-805.
- [5] Kai Y, Zishu G, Shihe G, et al. Changes in Red Blood Cell Distribution Width is Associated with Liver Function Parameters and Prognosis in Patients with Chronic HBV Liver Disease [J]. Clin Lab, 2016, 62(11): 2197-2202.
- [6] Roberto DF, Baveno VF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension [J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 743-752.
- [7] Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7(12): 1347-1354.
- [8] Tandon P, Abraldes JG, Keough A, et al. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on

- Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1189-1196.
- [9] Lee SW, Lee TY, Chang CS, et al. Independent factors associated with early outcome in Chinese cirrhotic patients after cessation of initial esophageal variceal hemorrhage [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(6): e123-e127.
- [10] Zuo-Hua G, Chen-Chi T, Kuo-Chih T, et al. The effect of bacterial infections in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding [J]. Ann Hepatol, 2014, 13(3): 364-369.
- [11] Wu H, Chen L, Sun Y, et al. The role of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in predicting spontaneous bacterial peritonitis in patients with advanced liver cirrhosis [J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(6): 1484-1488.
- [12] 郑娟红, 黄智铭, 贾杰. 早期应用抗生素对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血患者预后的影响 [J]. 临床内科杂志, 2014, 31(6): 399-400.
- [13] Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome [J]. J Hepatol, 2009, 51(3): 475-482.
- [14] Mattias M, Simona B, Philipp S, et al. Proton pump inhibitor intake neither predisposes to spontaneous bacterial peritonitis or other infections nor increases mortality in patients with cirrhosis and ascites [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e110503.

(收稿日期: 2020-01-17)

(本文编辑: 张一冰)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.05.010

· 病例报告 ·

自发缓解的间歇性皮质醇增多症一例

李静宜 刘龚孜子 李红梅

[关键词] 皮质醇增多症; 间歇性; 自发缓解

[中图分类号] R586 [文献标识码] B

患者, 女, 76 岁, 因“体重增加 2 年, 多毛伴夜尿增加半年”于 2019 年 6 月 21 日入院。患者 2 年前无明显诱因出现体重增加, 2 年内体重增加 10 kg, 未予以重视及诊治。1 年前行体格检查发现血压升高, 最高血压 150/90 mmHg, 无头晕、头痛及颈部板紧感, 应用培唑普利达帕胺 4 mg/1.25 mg 每日 1 次口服降压治疗, 平日血压波动在 110 ~ 130/70 ~ 80 mmHg; 半年前患者自觉面部肿胀, 脸变圆, 额头及面颊两侧出现小毳毛, 伴口干、多饮、每天饮水量 3 000 ml, 尿量与饮水量相当, 夜尿增加, 每晚 3 ~ 4 次, 无尿频、尿急、尿痛; 自觉乏力, 双下肢浮肿, 活动后加重。为明确诊治来我院门诊就诊, 辅助检查结果: 血钾 1.97 mmol/L (3.50 ~ 5.30 mmol/L, 括号内为正常参考值范围, 以下相同), 碳酸氢盐 34.6 mmol/L (22.0 ~ 29.0 mmol/L), 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 138.7 ng/L (7.2 ~ 63.4 ng/L), 皮质醇 > 1 655 nmol/L (118 ~ 686 nmol/L), 门诊以“ACTH 依赖性皮质醇增多症”收入院。患者既往身体健康, 无肝炎、结核病史; 无手术、外伤史; 无烟

酒不良嗜好; 孕 1 产 1, 47 岁绝经, 无绝经后不规则阴道流血史; 丈夫和女儿身体健康。入院体格检查: T 36.5 °C, P 54 次/分, R 20 次/分, Bp 130/70 mmHg, 身高 156 cm, 体重 60 kg, BMI 24.7 kg/m²; 神志清楚, 精神尚可, 面部圆润, 额头及两侧可见小毳毛, 锁骨上脂肪垫增厚; 双肺呼吸音增粗, 未闻及干湿啰音; 心率 54 次/分, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及明显杂音; 腹软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及; 双下肢中度凹陷性水肿。辅助检查: 血常规: WBC 计数 12.06 × 10⁹/L (3.50 ~ 9.50 × 10⁹/L), 中性粒细胞计数 10.66 × 10⁹/L (1.80 ~ 6.30 × 10⁹/L), 中性粒细胞比值 88.4% (40.0% ~ 75.0%), Hb 129 g/L (115 ~ 150 g/L), PLT 计数 287 × 10⁹/L (125 ~ 350 × 10⁹/L); 电解质: 血钾 1.57 mmol/L, 血钠 144 mmol/L (137 ~ 147 mmol/L), 碳酸氢盐 37.5 mmol/L (22.0 ~ 29.0 mmol/L); 肿瘤筛查: 癌胚抗原 3.41 ng/ml (< 3.40 ng/ml), 神经特异性烯醇化酶 17.82 ng/ml (< 16.30 ng/ml), 细胞角蛋白 19 的可溶性片段 (Cyfra21-1) 4.27 ng/ml (< 3.30 ng/ml); 凝血功能、肝肾功能、血糖、甲状腺功能、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、C 反应蛋白、降钙素原均正常; HBV、HCV、HIV 及梅毒检

查均阴性。皮质醇节律:早晨 8 时:ACTH 271.8 ng/L,皮质醇 >1 655 nmol/L;下午 4 时:ACTH 74.0 ng/L,皮质醇 >1 655 nmol/L;午夜 12 时:ACTH 128.8 ng/L,皮质醇 >1 655 nmol/L;24 h 尿量 2 500 ml,尿游离皮质醇 >41 375 nmol/24 h (210 ~ 1 940 nmol/24 h),复查 24 h 尿游离皮质醇 22 300 nmol/24 h;补钾治疗后血钾 2.96 mmol/L,血钠 145 mmol/L,24 h 尿钾 122 mmol/d,24 h 尿钠 35 mmol/d。小剂量地塞米松 0.5 mg 每 6 h 口服 1 次,应用 2 d,抑制后 24 h 尿皮质醇为 4 554 nmol/24 h,大剂量地塞米松 2 mg 每 6 h 口服 1 次,应用 2 d,抑制后 24 h 尿皮质醇为 2 345 nmol/24 h。心电图正常。腹部超声检查结果显示:轻度脂肪肝。心脏超声检查结果显示:主动脉瓣退行性病变主动脉瓣少量反流,左室舒张功能轻度受损。下肢血管超声检查结果显示:双下肢动脉粥样硬化形成,管腔内血流通畅。胸部 CT 检查结果显示:双侧支气管血管束走行正常,段及段以上支气管通畅,双肺内未见异常病变,双侧未见胸腔积液,纵隔未见肿大淋巴结。全腹部 CT 检查结果显示:肝脏囊肿,左肾囊肿,左侧肾上腺增生可能。垂体增强核磁共振检查结果显示:垂体未见明显异常。垂体区及全身生长抑素受体显像未见异常。患者每日补氯化钾 11 ~ 13 g,停用培哚普利吡达帕胺,改用硝苯地平控释片 30 mg 每日 1 次口服降压治疗,自觉病情好转,复查血钾 3.2 mmol/L,于 2019 年 7 月 10 日要求出院。出院后继续补钾治疗,血钾波动在 3.3 ~ 4.0 mmol/L。2019 年 8 月 23 日正电子发射计算机断层显像技术 (PET)/CT 检查示鞍区代谢性增高灶,不排除垂体瘤;右前纵隔代谢略增高结节,性质待定;肝内多发囊肿;双侧肾上腺稍增粗,代谢略增高,增生可能。患者从 8 月中旬开始自觉乏力好转,蹲起时下肢肌肉力量增加,复查血钾均在 4.0 ~ 4.5 mmol/L,遂逐渐减少补钾药物剂量,以氯化钾每日 3g 维持治疗。2019 年 9 月 6 日患者复查 ACTH 和皮质醇、甲状腺功能、胰岛素样生长因子-1、性激素水平结果均正常,血钾 3.62 mmol/L;遂停用补钾药物治疗,患者血压波动在 110/70 mmHg,停用硝苯地平控释片治疗。1 个月后患者下肢水肿逐渐消退,体力恢复,血压平稳,2019 年 10 月 16 日复查血钾 3.97 mmol/L,ACTH 和皮质醇、甲状腺功能、胰岛素样生长因子-1 及性激素水平均正常。

讨论

本例患者体重增加、多毛,伴多尿,同时血压升高,结合实验室检查结果,ACTH 依赖性皮质醇增多症诊断明确,但在垂体及全身其他部位均未发现占位性病灶。PET/CT 检查结果显示鞍区代谢性增高灶,不排除垂体瘤;右前纵隔代谢略增高结节,性质待定;因此,患者是库欣病还是异位 ACTH 综合征存在疑问。为进一步明确诊断,计划行岩下窦静脉取血。高龄患者有手术风险,本例患者在预约进行岩下窦静脉取血过程中自觉蹲起时下肢肌肉力量增加,体力较前改善,复查血钾为 4.0 ~ 4.5 mmol/L,后逐渐减少至停用补钾和降压药物治疗,血压、血钾正常,复查 ACTH 和皮质醇两次,结果均正常。患者目前已停用补钾和降压治疗 6 个月,体力正常,下肢无水肿,血压、血钾均正常。本例患者与大多数皮质醇增多症患者有所不同,其皮质醇增多症未经治疗,完全自行缓解,考虑其可能存在间歇性皮质醇增多症。

周期性皮质醇增多症的临床特点为皮质醇增多症状反复发作与缓解,发作周期长短不一,发作间歇期短者 2 ~ 3 个月,长者可达 6 个月以上。发作持续时间也可以从 2 ~ 3 个月至半年以上。周期性皮质醇增多症患者的激素水平波动很大程度上是由于目前未能解释的不稳定的促肾上腺皮质激素分泌。周期性皮质醇增多症的病因可由下丘脑病变、垂体微腺瘤、支气管燕麦细胞癌、空泡蝶鞍或肾上腺腺瘤引起^[1-2]。目前其发病机制尚不清楚,现有报道中最常见的病因是周期性库欣病,有学者推断可能是由于某种中枢性神经递质存在周期性分泌,从而引起皮质醇出现相应变化。已有数个使用多巴胺受体激动剂溴隐亭及血清素受体拮抗剂赛庚啶治疗周期性皮质醇增多症后获得一定时间内临床缓解的病例,因此推测中枢多巴胺能或血清素的周期性改变可能在皮质醇的周期性分泌中起到一定作用^[3]。另一种假说是肿瘤内部自发性、间歇性出血暂时损伤了具有活性分泌功能的细胞或分泌 ACTH 细胞,从而导致皮质醇的周期性改变^[4]。由于皮质醇增多症患者易发生感染,也有学者认为感染可能会导致体内 ACTH 或皮质醇高分泌状态自发缓解,这可能与部分炎症因子如肿瘤坏死因子具有抗肿瘤作用有关^[5]。此外,下丘脑功能紊乱也可能是引起周期性皮质醇增多症的原因之一^[6]。尽管存在多种解释周期性皮质醇增多症的假说,但这些假说往往是根据 1 个或少数病例作出的推断,并没有一种假说可以完全解释所有原因导致的周期性皮质醇增多症。本例患者无感染性疾病、酗酒、抑郁症,大剂量地塞米松可以抑制 PET/CT 检查提示在鞍区和右前纵隔均存在可疑代谢性增高灶,但鞍区和外周组织未见异常占位性病灶,能自发完全缓解,推测是由于下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱,从而出现一过性 ACTH 分泌,继而仅引起皮质醇升高,但未引起醛固酮水平变化。

周期性皮质醇增多症需长期观察,如患者有 2 次以上周期性临床表现和实验室检查依据,才可进一步明确诊断。大部分周期性皮质醇增多症需药物治疗后进入缓解期,但本例患者未经药物治疗可自发完全缓解,血压、血钾正常。目前患者缓解期已 6 月余,间歇性皮质醇增多症诊断较为确切,但具体机制仍不清楚,需进一步随诊观察。

参考文献

- [1] Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis [J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2016, 23(3): 209-215.
- [2] Kialka M, Doroszevska K, Mrozińska S, et al. Cyclic Cushing's Syndrome-rare or rarely recognized [J]. Przegl Lek, 2015, 72(2): 74-77.
- [3] Wang K, Liu F, Wu C, et al. Cyclic Cushing's syndrome caused by neuroendocrine tumor: a case report [J]. Endocr J, 2019, 66(2): 175-180.
- [4] Kageyama K, Oki Y, Nigawara T, et al. Pathophysiology and treatment of subclinical Cushing's disease and pituitary silent corticotroph adenomas [J]. Endocr J, 2014, 61(10): 941-948.
- [5] Araujo Castro M, Marazuela Azpiroz M. Two types of ectopic Cushing syndrome or a continuum? [J]. Pituitary, 2018, 21(5): 535-544.
- [6] Ferone D, Pivonello C, Vitale G, et al. Molecular basis of pharmacological therapy in Cushing's disease [J]. Endocrine, 2014, 46(2): 181-198.

(收稿日期:2020-02-25)

(本文编辑:张一冰)