

## 促肾上腺皮质激素非依赖性肾上腺大结节样增生 1 例报道

石 鑫, 李炯明, 刘建和, 陈 戩, 闫永吉, 姜永明  
(昆明医科大学第二附属医院微创泌尿外科, 云南 昆明 650101)

[关键词] 促肾上腺皮质激素非依赖性肾上腺大结节样增生; 库欣综合征; 诊断; 治疗  
[中图分类号] R699.3 [文献标识码] A [文章编号] 1003-4706(2013)02-0146-03

促肾上腺皮质激素 (adreno cortico tropic hormone, ACTH) 非依赖性肾上腺大结节增生 (adrenocorticotropin independent macronodular adrenal hyperplasia, AIMAH) 是库欣综合征 (cushing's syndrome, CS) 的一种罕见的独立病因类型. CS 发病率仅为 0.7~2.4/百万, AIMAH 在 CS 中所占的比例不到 1%<sup>[1]</sup>, 占成人 ACTH 非依赖性库欣综合征的 10%, 发病在男女性别上未有明显的差异<sup>[2,3]</sup>, 文献国内检索至 2012 年 8 月, 报道未超过 70 例. 昆明医科大学第二附属医院微创泌尿外科 2001 年 1 月至 2012 年 8 月收治 1 例, 现结合文献, 复习 AIMAH 的临床研究诊治进展并报告如下.

### 1 资料与方法

#### 1.1 病例资料

患者, 女性, 36 岁, 因反复双侧腰背部疼痛伴头晕 2 月余入院. 自 2012 年 2 月来监测血压血压升高, 服用硝苯地平, 每天口服 2 次, 每次 20 mg, 血压控制不佳, 偶有眼花, 四肢乏力, 两月来体重增加 4 kg. 查体: 身高 155 cm, 体重 72 kg, 血压 155/85 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 全身皮肤薄, 向心性肥胖, 面部皮肤潮红, 腹部皮肤可见大量紫纹, 四肢近端肌肉无力, 心肺无异常. 实验室检查: 血皮质醇在 8:00、16:00、24:00 分别是 1 271  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、1 696  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、1 515  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (正常参考范围 171~536  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), 24 h 尿游离皮质醇 218  $\mu\text{g}/24\text{h}$ , 2 mg 地塞米松抑制试验, 不被抑制. 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 在 8:00、16:00、24:00 均小于 1 pg/mL. 多次复查血钾波动于 3.1~

3.29 mmol/L. 血糖监测提示糖耐量异常, 影像学检查: B 超示双侧肾上腺区低回声占位, 呈分叶状; CT 平扫 + 增强及 MRI 检查示双侧肾上腺明显增大, 呈结节状, 有结节融合, 左侧 6.6 cm  $\times$  5.0 cm, 右侧为 4.8 cm  $\times$  4.6 cm, (见图 1、图 2), MRI 垂体检查未见异常. 临床诊断为促肾上腺皮质激素非依赖性双侧肾上腺大结节样增生.



图 1 CT 平扫示双侧肾上腺如结节状增生



图 2 MRI 双侧肾上腺结节状增生

#### 1.2 方法

术前给予控制血压、血糖, 纠正电解质酸碱平衡, 并用广谱抗生素防治感染和糖皮质激素替代治疗. 予行后腹腔镜下左侧肾上腺切除术. 术后 1 周

[基金项目] 中华医学会分子生物学临床应用研究专项基金资助项目 (CAMB032010); 云南省社会科技计划资助项目 (2010CA009)

[作者简介] 石鑫 (1986~), 男, 江西鄱阳县人, 在读硕士研究生, 主要从事泌尿外科临床工作.

[通讯作者] 李炯明. E-mail: jiongmingli@yahoo.com.cn

予糖皮质激素逐渐减量替代治疗。

## 2 结果

术后病理：切面棕黄结节状，肾上腺皮质大结节增生或腺瘤样改变，肿瘤有透明细胞、致密细胞和少数杂交细胞混合而成，存在不同程度的增生，瘤细胞排列成短索和腺泡状，其间有毛细血管的纤维组织（见图3、图4）。免疫组化中CgA（-），Syn（+），CD56（+），Ki67（阳性细胞占5%），出院后3周后复查复查24h尿游离皮质醇和ACTH在正常范围内。患者一直随访至2012年10月，24h尿游离皮质醇、血浆ACTH均正常，临床症状有明显的缓解。

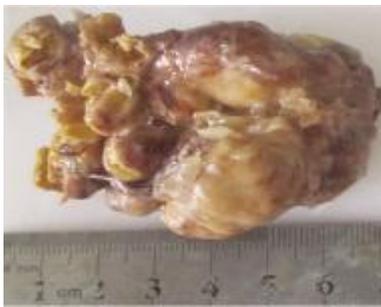


图3 肿块外观图

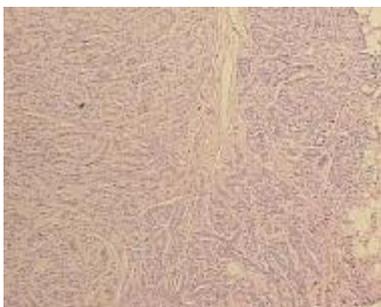


图4 增生结节逐渐融合，结节主要由透明细胞和致密细胞组成

## 3 讨论

AIMAH最早由Kirschner等于1964年首次报告<sup>[4]</sup>，AIMAH病变部位多同时发生双侧肾上腺，目前认为AIMAH是良性病变，还未发现有恶变或转移的报道<sup>[5]</sup>。最早时很多学者认为可能是由于垂体异常的长期大量分泌ACTH，使得双侧肾上腺呈结节样病理增生，然后发展为肾上腺自主过度增生和异常分泌，有研究证实肾上腺皮质抑胃肽、精氨酸加压素、 $\beta$ 肾上腺素、黄体生成素/绒毛膜促性腺素健康、5-羟色胺4、血管紧张素等受体在肾

上腺皮质异常表达可引起AIMAH<sup>[6]</sup>。国外有学者报道显示其原因有家族性遗传等导致染色体显性遗传方式改变<sup>[7]</sup>。

本例以高血压、体重增加、满月脸、水牛背、向心性肥胖为表现。AIMAH临床上多有较典型的皮质醇增多症表现，如体重增加、性欲下降、满月脸、水牛背、向心性肥胖等，部分患者则仅有高血压、糖尿病和体重增加等非特异性症状，该病通常由CT或MRI检查时发现。

诊断AIMAH是比较复杂的，应与其它引起库兴综合症的疾病相鉴别。AIMAH多有较典型的皮质醇增多症表现。首先根据临床症状和体征来筛查至关重要，特别注意有不典型临床表现的存在。Bourdeau等报道过4例意外发现双侧肾上腺大结节样增生的患者，仅存在亚临床库欣综合征的表现<sup>[8]</sup>，美国国立卫生研究院对亚临床库欣综合征的定义是指亚临床的、自主性分泌糖皮质激素增多的一类疾病。其次是定性和定位的诊断，通过检查需要一系列的内分泌检查和影像检查，其中CT薄层检查对肾上腺的分辨率最高，CT在AIMAH患者中影像特点为肿块轻度均匀强化，一般大于5cm，多伴多个大小不等结节，结节间的肾上腺组织可正常或者弥漫性增生，增生的肾上腺组织可保持原有的轮廓，与大小不等的增生结节融合形成“生姜样”改变<sup>[9]</sup>。AIMAH的诊断主要依靠影像、内分泌和病理诊断，病理检查是确诊诊断。AIMAH需与其它可引起库兴综合症的疾病鉴别，如库兴病、先天性肾上腺皮质增生、肾上腺腺癌、异位ACTH综合征等的鉴别，一般不难。本例确诊主要依靠病理和组化检查，AIMAH的病理特征有：肉眼观肾上腺为金黄色、棕黄色或黄褐色，存在单个或多个大结节，结节直径0.5~3.0cm，肾上腺皮质增厚扭曲。显微镜下可见结节由透明细胞和致密细胞组成，存在不同程度的增生。结节间病变可为增生，也可为萎缩。核异型少见，核分裂像极罕见<sup>[10]</sup>。

以往的观点认为AIMAH的主要治疗方法是双侧的肾上腺切除术<sup>[11]</sup>。术前病人高皮质醇应激状态，双侧切除后，人体非常难以耐受皮质醇突然降低的情况，尽管有激素替代，但围手术期仍然有难以预测的巨大危险，而且术后需要糖皮质激素终生替代治疗，严重影响患者的生活质量，包括生理上的发生骨折、肌肉无力、心脑血管、垂体功能低下和心理上的抑郁、认知障碍等导致的神经内分泌的影响。Orth DN认为CS治疗的基本要求是：发病部位肿瘤的切除；高皮质醇血症及其可导致并发症的尽早有效控制；减少永久性内分泌缺陷或长期

的激素药物替代<sup>[2]</sup>。本例 24 h 尿游离皮质醇 (UFC) 高度升高, 笔者采用了后腹腔镜左侧肾上腺切除术, 缓解了高皮质醇症的表现, 其中高血压和糖耐量异常症状明显好转, 术后出院后未予糖皮质激素替代治疗, 生化检查肾上腺皮质醇和 ACTH 在正常范围内。目前文献 AIMAH 病例数少, 随访资料尚不充分。

目前国内外尚无统一的 AIMAH 外科手术的指征。笔者认为既然 AIMAH 为非恶性肿瘤病变, 治疗目的是控制 CS, 尽量避免终生激素替代治疗, 所以适当保留肾上腺和能提高了生活质量的手术方式是较为合理的选择, 尽管手术保留了肾上腺, 可能存在肾上腺再次复发增生, 有二次手术的风险。国内学者建议对于 24 h 尿游离皮质醇 (UFC) 中等程度升高、两侧体积悬殊者, 推荐单侧 (增生明显侧) 肾上腺切除术; CS 症状明显, UFC 显著升高者推荐一侧全切, 对侧次全切, 手术可双侧一期完成, 也可分期, 推荐腹腔镜下完成手术<sup>[3]</sup>。但对于老年患者 AIMAH 的治疗首选一期的双侧肾上腺切除术<sup>[4]</sup>。对于手术难以耐受的患者可考虑醋酸亮丙瑞林治疗<sup>[5]</sup>, 美替拉酮也是可以选择的药物。

笔者认为 AIMAH 应遵循个体化治疗原则, 外科手术为主要的治疗方法。对于血皮质醇和 UFC 明显升高, 临床症状明显, 行单侧病变较大的肾上腺切除是一种可以选择的治疗方法, 可能是有效的治疗方法, 但要密切术后随访。提高对 AIMAH 的认识, 掌握 AIMAH 的临床、影像和病理特点, 对于正确的诊断和治疗有帮助。

#### [参考文献]

- [1] BARWICK T D, MALHOTRA A, WEBB J A, et al. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging[J]. *Clin Radiol*, 2005, 60(9):953-959.
- [2] NEWELL-PRICE J, BERTAGNA X, GROSSMAN A B, et al. Cushing's syndrome[J]. *Lancet*, 2006, 367(9522): 1605-1617.
- [3] LACRUIX A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(4):245-259.
- [4] RSCHNER M A, LOWELL R D J R, LIPSETT M B. Cushing's syndrome: Nodular cortical hyperplasia of adrenal gland with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1964, 24(10):947-955.
- [5] 张学斌, 李汉忠. 肾上腺大结节增生的外科治疗. *中华泌尿外科杂志*, 2007, 28(2):80-83.
- [6] CHRISTOPOULOS S, BOURDEAU I, LAEROIX A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors[J]. *Horm Res*, 2005, 64(3):119-131.
- [7] MARCIA HELENA SOARES COSTA, ANDRILACROIX. Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia [J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2007, 51(8):1226-1237.
- [8] ISABELLE BOURDEAU, PIERRE D'AMOUR, PAVEL H AMET, et al. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(11):5534-5540.
- [9] 宋琦, 周薇薇. 苏颀为. ACTH非依赖性大结节样肾上腺增生的多层螺旋CT表现[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(4):335-339.
- [10] 张波, 陆召麟, 李汉忠. ACTH非依赖性大结节样肾上腺增生附三例报告 [J]. *中华泌尿外科杂志* 2000, 21(10):584-586.
- [11] POWELL A C, STRATAKIS C A, PATRONAS N J, et al. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia [J]. *Surgery*, 2008, 143(6):750-758.
- [12] ORTH D N. Cushing's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(12):791-803.
- [13] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:385-386.
- [14] TAKAOKI KOBAYASHI, TAKASHI MIWA, KENSHI KAN. Usefulness and limitations of unilateral adrenalectomy for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia in a patient with poor glycemic control [J]. *Internal Medicine*, 2012, 51(13):1709-1713.
- [15] GOODARZI M O, DAWSON D W, LI X, et al. Virilization in bilateral macronodular adrenal hyperplasia controlled by luteinizing hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1):73-77.

(2012-12-09 收稿)