

# 伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征临床特点分析

郑光耀 包旭东 卢琳 冯铭 朱惠娟 姚勇 王任直

**【摘要】 目的** 总结伴多内分泌腺瘤病(MEN)的促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性库欣综合征的临床特点。**方法** 纳入中国垂体疾病注册中心中国医学科学院北京协和医院分中心垂体瘤数据库1984年1月至2020年9月确诊的伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征患者18例,回顾分析其人口统计学、临床表现、实验室和影像学特征。**结果** 18例患者中库欣病13例,异位促肾上腺皮质激素综合征5例;MEN1型15例,MEN2型2例,MEN4型1例;临床表现为亚临床库欣综合征6例,显性库欣综合征12例;合并骨量减少或骨质疏松占18/18,泌尿系统结石占11/18;根据受累内分泌腺体,垂体促肾上腺皮质激素腺瘤占13/18,垂体催乳素(PRL)腺瘤占4/18,甲状旁腺功能亢进症占15/18,胰腺神经内分泌肿瘤占13/18,肾上腺腺瘤及增生占10/18。实验室检查,清晨血清皮质醇平均为(652.90±254.90) nmol/L,ACTH为(13.38±8.73) pmol/L,24 h尿游离皮质醇446.35(233.08,531.10) μg;2例血清PRL升高,13例甲状旁腺激素升高,11例钙离子升高。影像学检查,12例为垂体微腺瘤,3例为垂体大腺瘤;8例为肾上腺腺瘤,4例为肾上腺增粗,2例为肾上腺嗜铬细胞瘤,1例为腹主动脉旁副神经节瘤。基因检测,3例存在MEN1基因突变,分别为c.1183C>T,c.1579C>T和c.1174G>T突变。**结论** 伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征临床罕见且表现复杂,主要表现为骨量减少和(或)骨质疏松;库欣综合征的最常见病因为垂体微腺瘤;MEN1型最多见,其他受累内分泌腺体主要为原发性甲状旁腺功能亢进症,其次为胰腺神经内分泌肿瘤。

**【关键词】** 库欣综合征; 多发性内分泌腺瘤病; ACTH综合征,异位; 诊断

## Clinical characteristics of adrenocorticotrophic hormone - dependent Cushing's syndrome complicated with multiple endocrine neoplasia

ZHENG Guang-yao<sup>1</sup>, BAO Xu-dong<sup>2</sup>, LU Lin<sup>2</sup>, FENG Ming<sup>3</sup>, ZHU Hui-juan<sup>2</sup>, YAO Yong<sup>3</sup>, WANG Ren-zhi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grade 2019, Clinical Medical College of Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong, China

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Translational Medicine Center of Peking Union College Hospital, <sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

ZHENG Guang-yao and BAO Xu-dong contributed equally to the article

Corresponding author: LU Lin (Email: lulin88@sina.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical features of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent Cushing's syndrome (CS) with multiple endocrine neoplasia (MEN). **Methods** Based on the pituitary tumor database of Peking Union Medical College Hospital of China Pituitary Disease Register

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.03.008

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC0901500);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(项目编号:2017-I2M-1-011);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资助项目(项目编号:2017PT32020);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资助项目(项目编号:2018PT32001)

作者单位:261053 潍坊医学院临床医学院2019级(郑光耀);100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室 协和转化医学中心(包旭东、卢琳、朱惠娟),神经外科(冯铭、姚勇、王任直)

郑光耀与包旭东对本文有同等贡献

通讯作者:卢琳,Email:lulin88@sina.com

Network (CPDRN), 18 patients with ACTH-dependent CS complicated with MEN from January 1984 to September 2020 were collected. The clinical manifestations, involved other endocrine glands, laboratorial and imageological examinations were analyzed. **Results** Among 18 patients, 13 cases were Cushing's disease and 5 cases were ectopic ACTH syndrome (EAS); 15 cases were MEN1 type, 2 cases were MEN2 type and one case was MEN4 type. The clinical manifestations were subclinical CS in 6 cases and overt CS in 12 cases. All cases had osteopenia or osteoporosis. Urolithiasis accounted for 11/18 cases. Regarding the involved endocrine glands, pituitary ACTH adenoma accounted for 13/18 cases, prolactinoma accounted for 4/18 cases, hyperparathyroidism accounted for 15/18 cases, pancreatic neuroendocrine tumors accounted for 13/18 cases and adrenal adenomas and hyperplasia accounted for 10/18 cases. Laboratorial examinations showed the average morning serum cortisol was  $(652.90 \pm 254.90)$  nmol/L, the morning ACTH was  $(13.38 \pm 8.73)$  pmol/L and the 24 h urinary free cortisol was  $446.35 (233.08, 531.10)$   $\mu\text{g}$ . Serum prolactin was elevated in 2 cases, parathyroid hormone was elevated in 13 cases and serum calcium was elevated in 11 cases. In imageological examinations, there were pituitary microadenoma in 12 cases, pituitary macroadenoma in 3 cases, adrenal adenoma in 8 cases, thickened adrenal in 4 cases, adrenal pheochromocytoma in 2 cases, and paraganglioma in one case. Genetic test showed 3 cases had *MEN1* gene mutation including c.1183C > T, c.1579C > T and c.1174G > T. **Conclusions** ACTH-dependent CS with MEN is a rare disease with complex manifestations. The most common symptom is osteopenia/osteoporosis. The most common cause of CS is pituitary microadenoma. MEN1 is the most common MEN type, and primary hyperparathyroidism is the most common type of affected endocrine glands, followed by pancreatic neuroendocrine tumors.

**【Key words】** Cushing syndrome; Multiple endocrine neoplasia; ACTH syndrome, ectopic; Diagnosis

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC0901500), the Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Science (No. 2017-12M-1-011), and Non-Profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences (No. 2017PT32020, 2018PT32001).

**Conflicts of interest:** none declared

库欣综合征 (CS) 是由多种病因导致的皮质醇水平升高, 进而出现以多血质、向心性肥胖伴多种代谢异常为主要特征的罕见病, 发病率为 1.20 ~ 2.40/100 万<sup>[1-2]</sup>。Broder 等<sup>[3]</sup>对美国 2009-2010 年约 2400 万例住院登记病例的调查显示, <65 岁人群库欣综合征的年发病率分别为 48.60/100 万和 39.50/100 万。多内分泌腺瘤病 (MEN) 是罕见的常染色体显性遗传性疾病, 系单基因突变导致多个内分泌腺体先后或同时受累所致, 发病率为 1/5 万 ~ 1/3 万<sup>[4]</sup>, 根据致病基因及所致临床表现不同, 分为 MEN1、MEN2、MEN3 和 MEN4 共 4 种类型。MEN1 型系定位于染色体 11q13 的 *MEN1* 基因失活突变所致, 表现为原发性甲状旁腺功能亢进症、垂体腺瘤和胰腺神经内分泌肿瘤。MEN2 型和 MEN3 型系定位于染色体 10q11.2 的 *RET* 基因突变所致, MEN2 型既往称为 MEN2A 型, 主要表现为甲状腺髓样癌 (MTC)、甲状旁腺增生或腺瘤和嗜铬细胞瘤<sup>[5]</sup>; MEN3 型既往称为 MEN2B 型, 主要表现为早发甲状腺髓样癌, 可并发嗜铬细胞瘤、多发性黏膜神经瘤和类 Marfan 体型<sup>[4]</sup>。MEN4 型更为罕见, 系定位于染色体 12q13 的

*CDKN1B* 基因突变所致, 主要表现为甲状旁腺功能亢进症和垂体腺瘤<sup>[6]</sup>。约 70% 的库欣综合征为促肾上腺皮质激素 (ACTH) 依赖性, 包括促肾上腺皮质激素腺瘤 (又称库欣病) 和异位促肾上腺皮质激素综合征 (EAS), 虽然垂体腺瘤是多发性内分泌腺瘤病的常见肿瘤之一, 但伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征十分罕见。本研究回顾总结中国垂体疾病注册中心 (CPDRN) 中国医学科学院北京协和医院分中心垂体瘤数据库中伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征患者的人口统计学、临床表现、实验室和影像学特征, 以期明确这两种罕见病同时出现时的临床特点。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 诊断标准 (1) 库欣综合征的诊断标准至少包含以下两项生化异常表现<sup>[7]</sup>: ① 午夜血清皮质醇水平升高 (110.35 ~ 615.22 nmol/L)。② 24 h 尿游离皮质醇 (24 h UFC) 升高 (12.30 ~ 103.50  $\mu\text{g}$ )。③ 过夜

1 mg 地塞米松抑制试验不被抑制,血清皮质醇水平  $\geq 50$  nmol/L。④48 h 2 mg/d 小剂量地塞米松抑制试验 24 h UFC 不被抑制至正常值低限以下 (ACTH  $> 4.40$  pmol/L)。确诊库欣综合征后,如果清晨血浆 ACTH  $< 10.12$  pmol/L,考虑促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征。(2)多内分泌腺瘤病的诊断符合以下一项条件即可<sup>[8]</sup>:①至少包含 2 种与多内分泌腺瘤病相关的内分泌肿瘤临床表现。②存在 1 种与多内分泌腺瘤病相关的内分泌肿瘤,并有阳性家族史。③存在 1 种与多内分泌腺瘤病相关的内分泌肿瘤,且多内分泌腺瘤病相关基因检测呈阳性。

2. 纳入与排除标准 (1)内分泌科首诊的库欣综合征。(2)均经相关影像学检查明确库欣综合征的病因,对于常规影像学检查难以鉴别病因的患者予以双侧岩下窦静脉血激素测定。(3)本研究遵循北京协和医院人体实验委员会伦理学标准并经道德伦理委员会审核批准(批号:JS-1233),所有患者或其家属均知情并签署知情同意书。

3. 一般资料 在 CPDRN 北京协和医院分中心垂体瘤数据库中,通过医院信息系统(HIS)以“库欣综合征”和“多内分泌腺瘤病”作为检索词,检索 1984 年 1 月至 2020 年 9 月诊断与治疗的库欣综合征患者共 1736 例,包括库欣病 1140 例、异位促肾上腺皮质激素综合征 102 例、促肾上腺皮质激素非依赖性库欣综合征(肾上腺库欣综合征)454 例,以及未能明确进行病因分类 40 例;22 例(1.27%)确诊为伴多内分泌腺瘤病的库欣综合征,其中 4 例为伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素非依赖性库欣综合征,因其例数较少且临床表现和激素测定有其特殊性,最终纳入伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征患者共 18 例,包括伴多内分泌腺瘤病的库欣病 13 例、伴多内分泌腺瘤病的异位促肾上腺皮质激素综合征 5 例。

## 二、研究方法

通过垂体瘤数据库中数据收集患者临床资料,主要包括以下几部分:(1)一般资料,包括性别、年龄、疾病类型或定位、临床表现、家族史、并发症、内分泌腺体受累等。(2)实验室检查,包括血清皮质醇、ACTH、24 h UFC、地塞米松抑制试验结果,以及血清钙和磷、降钙素、甲状旁腺激素(PTH)、肾上腺素、去甲肾上腺素(NE)、24 h 尿儿茶酚胺、胃泌素和胰高血糖素等。(3)影像学检查,包括垂体 MRI 增强扫描和肾上腺 CT 检查等。(4)基因检测,采集患者外

周静脉血 2 ml,予乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,提取外周血 DNA,送至我院内分泌科实验室对 *MEN1* 基因行 Sanger 测序检测点突变。

## 结 果

本组 18 例患者中库欣病为 13 例,异位促肾上腺皮质激素综合征 5 例(3 例为胸腺类癌、2 例为甲状腺髓样癌);MEN1 型为 15 例, MEN2 型为 2 例, MEN4 型 1 例。男性 5 例,女性 13 例,男女之比为 1:2.60;诊断年龄 23~58 岁,平均为  $(39.61 \pm 11.11)$  岁;5 例有多内分泌腺瘤病家族史。临床表现为亚临床库欣综合征 6 例(例 13~18),其中库欣病 5 例、异位促肾上腺皮质激素综合征 1 例(例 16);表现为显性库欣综合征 12 例(例 1~12),3 例(例 4、例 5、例 11)库欣病患者以库欣综合征典型症状与体征首发,主要表现为脸变圆红、面部痤疮、体重增加等,余 9 例则以乏力、下肢麻木、头痛、泌乳、肾绞痛、低血糖为首发表现,并于后期进行内分泌相关激素测定明确库欣综合征诊断。合并骨量减少或骨质疏松占 18/18,高血压占 14/18,高血糖占 13/18,泌尿系统结石占 11/18,低钾血症占 5/18,月经异常占 5/18。根据受累内分泌腺体分为垂体促肾上腺皮质激素腺瘤占 13/18,催乳素(PRL)腺瘤占 4/18,甲状旁腺功能亢进症占 15/18(腺瘤 11 例、亢进 3 例、增生 1 例),胰腺神经内分泌肿瘤占 13/18(胃泌素瘤 2 例、胰岛素瘤 2 例、胃泌素瘤和胰岛素瘤混合瘤 1 例、胰高血糖素瘤 1 例、无功能性胰腺神经内分泌肿瘤 7 例),肾上腺腺瘤及增生占 10/18(无功能肾上腺腺瘤 7 例、肾上腺嗜铬细胞瘤 2 例、肾上腺增生 1 例),胸腺类癌占 4/18(无功能胸腺神经内分泌癌 2 例、胸腺促肾上腺皮质激素神经内分泌癌 2 例),甲状腺髓样癌占 2/18(均为异位促肾上腺皮质激素综合征),腹主动脉旁副神经节瘤占 1/18,前纵隔促肾上腺皮质激素神经内分泌癌占 1/18。详见表 1。

本组患者高皮质醇血症相关实验室检查如下:清晨血清皮质醇为 270.37~1447.02 nmol/L(正常参考值 110.35~615.22 nmol/L),平均  $(652.90 \pm 254.90)$  nmol/L;ACTH 为 4.09~37.40 pmol/L(正常参考值  $< 10.12$  pmol/L),平均  $(13.38 \pm 8.73)$  pmol/L;24 h UFC 为 161.96~2768.72  $\mu\text{g}$ (正常参考值 12.30~103.50  $\mu\text{g}$ ),中位值 446.35(233.08, 531.10)  $\mu\text{g}$ 。多内分泌腺瘤病相关实验室异常指标如下:2 例血清 PRL 水平升高(正常参考值  $< 30$  ng/ml),分别为

**表1** 18例伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征患者的一般资料  
**Table 1.** General information of 18 cases of ACTH-dependent CS complicated with MEN

序号	性别	诊断年龄(岁)	多内分泌腺瘤病类型	库欣综合征定位	首发表现	并发症	家族史	内分泌腺体受累
1	男性	45	MEN1	垂体	双下肢无力,跑步困难,双膝和双踝关节疼痛	高血糖、高血压、骨质疏松	表弟患垂体腺瘤,性质不明	垂体ACTH和PRL混合腺瘤、甲状旁腺腺瘤、无功能胸腺神经内分泌瘤、无功能胰腺神经内分泌肿瘤
2	女性	45	MEN1	垂体	月经不规律	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松、月经异常、低钾血症	无	垂体ACTH微腺瘤、甲状旁腺腺瘤
3	女性	33	MEN1	异位	闭经、泌乳	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松、月经异常	无	垂体PRL腺瘤、甲状旁腺腺瘤、胸腺ACTH神经内分泌瘤、无功能胸腺神经内分泌肿瘤
4	女性	23	MEN1	垂体	脸变圆红、面部痤疮、体重增加	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松、月经异常	无	垂体ACTH微腺瘤、甲状旁腺腺瘤、无功能胸腺神经内分泌肿瘤
5	男性	25	MEN4	垂体	脸变圆红	高血压、骨质疏松	无	垂体ACTH微腺瘤、甲状旁腺腺瘤、腹主动脉旁副神经节瘤
6	女性	26	MEN1	异位	闭经、头晕头痛	高血糖、高血压、骨质疏松、月经异常、低钾血症	无	垂体PRL微腺瘤、甲状旁腺功能亢进症、胸腺ACTH神经内分泌瘤、无功能胸腺神经内分泌肿瘤
7	女性	38	MEN1	垂体	闭经、PRL升高	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松	无	垂体ACTH和PRL混合腺瘤、甲状旁腺腺瘤、胃泌素瘤、右侧肾上腺无功能腺瘤
8	女性	55	MEN1	垂体	头晕头痛、视物模糊	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松	其姐患甲状旁腺腺瘤,其弟患糖尿病	垂体ACTH微腺瘤、甲状旁腺腺瘤、无功能胸腺神经内分泌肿瘤
9	男性	58	MEN1	垂体	肾结石相关肾绞痛	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松	无	垂体ACTH微腺瘤、胰高血糖素瘤、左侧肾上腺无功能腺瘤
10	女性	37	MEN2	异位	右上腹痛,右上腹占位效应	高血糖、高血压、骨质疏松	无	甲状旁腺功能亢进症、甲状旁腺瘤样瘤(EAS)、肾上腺嗜铬细胞瘤
11	女性	31	MEN1	垂体	脸变圆红	泌尿系统结石、高血糖、骨质疏松、低钾血症	无	垂体ACTH微腺瘤、无功能胸腺神经内分泌肿瘤、右侧肾上腺无功能腺瘤
12	女性	28	MEN1	异位	双下肢麻木、抽搐	高血糖、高血压、骨质疏松、月经异常	其母和其弟携带MEN1基因突变,但无相应临床表现	甲状旁腺腺瘤、前纵隔ACTH神经内分泌瘤、左侧肾上腺无功能腺瘤
13	女性	58	MEN1	垂体	低血糖	高血糖、骨质疏松	其父死于胰岛细胞瘤,其兄患甲状旁腺功能亢进症、胰岛细胞瘤和肾癌	垂体ACTH大腺瘤、甲状旁腺增生、胰岛素和胃泌素混合瘤、双侧肾上腺无功能腺瘤
14	女性	46	MEN1	垂体	血压升高	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松、低钾血症	无	垂体ACTH微腺瘤、甲状旁腺腺瘤、无功能胸腺神经内分泌瘤、无功能胸腺神经内分泌肿瘤、双侧肾上腺无功能腺瘤
15	女性	48	MEN1	垂体	低血糖	高血糖、骨质疏松	无	垂体ACTH大腺瘤、甲状旁腺腺瘤、胰岛素瘤、双侧肾上腺无功能腺瘤
16	男性	44	MEN2	异位	降钙素升高	泌尿系统结石、高血糖、高血压、骨质疏松	其父有MEN2型病史(甲状旁腺瘤样瘤、嗜铬细胞瘤)	甲状旁腺瘤样瘤(EAS)、双侧肾上腺嗜铬细胞瘤
17	男性	32	MEN1	垂体	低血糖	泌尿系统结石、骨质疏松	无	垂体ACTH微腺瘤、甲状旁腺腺瘤、胰岛素瘤
18	女性	41	MEN1	垂体	腹泻	泌尿系统结石、骨质疏松、低钾血症	无	垂体ACTH微腺瘤、甲状旁腺功能亢进症、胃泌素瘤、肾上腺增生

MEN, multiple endocrine neoplasia; 多内分泌腺瘤病; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; 促肾上腺皮质激素; PRL, prolactin, 催乳素; EAS, ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome, 异位促肾上腺皮质激素综合征

表 2 18 例伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征患者的实验室和影像学检查结果

Table 2. The laboratorial and imageological examination results of 18 patients with ACTH-dependent CS with MEN

序号	实验室检查				影像学检查	
	清晨血清皮质醇 (nmol/L)	ACTH (pmol/L)	24 hUFC (μg)	多内分泌腺瘤病实验室指标异常项目	垂体 MRI	肾上腺 CT
1	803.65	11.11	529.30	PRL: 170.10 ng/ml PTH: 105.00 pg/ml 钙离子: 3.06 mmol/L	垂体微腺瘤	双侧肾上腺多发占位
2	714.27	28.82	549.60	PTH: 92.80 pg/ml 钾离子: 2.30 mmol/L	垂体微腺瘤	双侧肾上腺增粗
3	635.09	11.59	464.80	钙离子: 2.76 mmol/L	垂体大腺瘤	无异常
4	653.02	17.69	238.35	PTH: 746.00 pg/ml 钙离子: 2.94 mmol/L	垂体微腺瘤	双侧肾上腺增粗
5	509.28	12.56	490.03	PTH: 11.60 pg/ml NE: 3.16 μg/24 h	垂体微腺瘤	腹主动脉右前方占位, 大小 3.20 cm × 2.20 cm × 3.50 cm, 呈不均匀强化, 考虑副神经节瘤可能, 双侧肾上腺体积增大, 考虑增生
6	1447.02	18.13	2768.72	PTH: 386.00 pg/ml 钙离子: 2.98 mmol/L	垂体微腺瘤	双侧肾上腺增粗
7	502.66	9.64	217.27	PRL: 280 ng/ml PTH: 341 pg/ml 钙离子: 3.00 mmol/L 胃泌素: 826 pg/ml	垂体微腺瘤	右侧肾上腺腺瘤
8	662.12	13.38	516.62	PTH: 456 pg/ml 钙离子: 3.71 mmol/L	垂体微腺瘤	双侧肾上腺增生, 形态不规则, 左侧肾上腺前支和后内支有 2 个结节, 密度较肾上腺密度低, 增强扫描未见异常
9	549.01	8.21	238.87	无	垂体微腺瘤	双侧肾上腺增粗, 左侧肾上腺多发结节, 考虑腺瘤
10	866.83	6.75	356.68	PTH: 72.80 pg/ml NE: 380.45 μg/24 h 多巴胺: 892.80 μg/24 h	无异常	双侧肾上腺多发囊实性占位, 嗜铬细胞瘤可能大
11	856.62	37.40	516.62	钙离子: 2.74 mmol/L	垂体微腺瘤	右侧肾上腺腺瘤
12	270.37	14.54	625.46	PTH: 322.60 pg/ml 钙离子: 3.25 mmol/L	无异常	左侧肾上腺占位
13	741.85	16.68	536.50	PTH: 364.00 pg/ml 钙离子: 2.80 mmol/L 胃泌素: 224.00 pg/ml	垂体大腺瘤	双侧肾上腺占位, 腺瘤可能性大
14	530.53	4.60	161.96	PTH: 125.20 pg/ml 钙离子: 2.94 mmol/L 钾离子: 2.60 mmol/L	垂体微腺瘤	双侧肾上腺可见 5 个结节, 最大 1.50 cm × 2.30 cm, 平扫时略低于肾上腺正常组织, 可中度强化, 支持肾上腺腺瘤诊断
15	683.50	4.47	196.36	PTH: 1445.00 pg/ml	垂体大腺瘤	双侧肾上腺结节样占位
16	454.66	10.80	427.90	NE: 527.14 μg/24 h 肾上腺素: 126.51 μg/24 h	无异常	双侧肾上腺内外侧支均可见多发边界光滑的结节团块影, 考虑双侧肾上腺嗜铬细胞瘤
17	403.07	10.30	250.88	PTH: 114.30 pg/ml	垂体微腺瘤	无异常
18	468.73	4.09	213.28	PTH: 262.00 pg/ml 钙离子: 2.82 mmol/L 钾离子: 3.10 mmol/L	垂体微腺瘤	双侧肾上腺腺瘤可能性大

ACTH, adrenocorticotrophic hormone, 促肾上腺皮质激素; 24 hUFC, 24 h urinary free cortisol, 24 h 尿游离皮质醇; PRL, prolactin, 催乳素; PTH, parathyroid hormone, 甲状旁腺激素; NE, norepinephrine, 去甲肾上腺素

170.10 ng/ml(例 1)和 280 ng/ml(例 7); 1 例 PTH 降低(正常参考值 12 ~ 68 pg/ml), 为 11.60 pg/ml(例 5); 13 例 PTH 升高, 为 72.80 ~ 1445 pg/ml; 11 例钙离子升高(正常参考值 2.13 ~ 2.70 mmol/L), 为 2.74 ~ 3.71 mmol/L; 4 例钾离子降低(正常参考值 3.50 ~ 5.50 mmol/L), 为 2.30 ~ 3.10 mmol/L; 2 例 NE 水平升高(正常参考值 16.69 ~ 40.65 μg/24 h), 分别为 380.45 μg/24 h(例 10)和 527.14 μg/24 h(例 16), 例 16 肾上腺素升高(正常参考值 1.74 ~ 6.42 μg/24 h), 为 126.51 μg/24 h, 例 10 多巴胺升高(正常参考值 120.93 ~ 330.59 μg/24 h), 为 892.80 μg/24 h; 2 例胃

泌素水平升高(正常参考值 13 ~ 115 pg/ml), 分别为 826 pg/ml(例 7)和 224 pg/ml(例 13)。详见表 2。

本组 18 例患者均行库欣综合征相关影像学检查。垂体部位: 垂体 MRI 和 CT 检查显示, 12 例为垂体微腺瘤, 3 例为垂体大腺瘤, 3 例未见异常。肾上腺部位: 肾上腺 CT 检查显示, 有 8 例为肾上腺腺瘤, 4 例为肾上腺增粗, 2 例为肾上腺嗜铬细胞瘤, 1 例为腹主动脉旁副神经节瘤, 3 例未见异常。18 例伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征患者的影像学检查结果详见表 2。

本组有 3 例行 MEN1 基因检测, 分别为 2 例库欣

病患者(例 14、例 15)和 1 例异位促肾上腺皮质激素综合征患者(例 12),结果显示,例 12 存在 *MEN1* 基因 c.1183C>T 突变,例 14 存在 *MEN1* 基因 c.1579C>T 突变,例 15 存在 *MEN1* 基因 c.1174G>T 突变。

## 讨 论

库欣综合征病因中库欣病占 70%~80%,异位促肾上腺皮质激素综合征仅占 10%~20%<sup>[9]</sup>。垂体腺瘤作为多内分泌腺瘤病的重要组分,在 *MEN1* 型中的概率为 15%~50%<sup>[10]</sup>,其中约 60% 为催乳素腺瘤,25% 为生长激素(GH)腺瘤,10% 为无功能垂体腺瘤,仅 5% 为促肾上腺皮质激素腺瘤<sup>[11]</sup>,故伴多内分泌腺瘤病的库欣综合征临床罕见,基于此,本文主要分析伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征的临床特点。

库欣病好发于育龄期女性,男女比例为 1:3~8<sup>[12]</sup>,本研究 18 例患者男女比例为 1:2.60,与文献报道相符,仍以女性多见。库欣综合征高峰发病年龄为 25~45 岁<sup>[12]</sup>,本研究平均诊断年龄为(39.61±11.11)岁,与文献报道相符。作为一种常染色体显性遗传性疾病,理论上应具有比例较高的家族遗传史,Simonds 等<sup>[13]</sup>报告 19 例伴多内分泌腺瘤病的库欣综合征患者,其中 15 例有阳性家族史,但本研究仅 5 例有明确家族史,考虑可能是由于某些家族成员并未进行全面筛查。

亚临床库欣综合征临床上并不罕见,在糖尿病、高血压、肥胖和骨质疏松患者中进行筛查发现,其发病率达 10.80%<sup>[14]</sup>;在肾上腺意外瘤患者中为 5%~20%<sup>[15]</sup>;在垂体意外瘤中为 4.80%<sup>[16]</sup>。因此有学者推测,成人亚临床库欣综合征的发病率为 0.20%~2%<sup>[14]</sup>,远高于显性库欣综合征的发病率(39.50~48.60/100 万)<sup>[3]</sup>。本研究 18 例伴多内分泌腺瘤病的库欣综合征患者中 6 例临床表现为亚临床库欣综合征,其中 5 例为库欣病,提示临床中对于无库欣综合征典型表现的内分泌腺瘤病患者,也应全面筛查有无亚临床库欣综合征的可能。一项回顾性研究纳入 19 例伴多内分泌腺瘤病的库欣综合征患者,11 例为库欣病,3 例为促肾上腺皮质激素非依赖性库欣综合征,5 例病因不明<sup>[13]</sup>,与本研究库欣病所占比例相符。Teh 等<sup>[17]</sup>和 Ferolla 等<sup>[18]</sup>分别报告 10 和 7 例 *MEN1* 型合并无功能胸腺类癌患者,但均未见异位促肾上腺皮质激素综合征病例。仅 Ghazi 等<sup>[19]</sup>报告 1 例胸腺类癌导致伴多内分泌腺瘤病的异

位促肾上腺皮质激素综合征患者。上述研究提示伴多内分泌腺瘤病的异位促肾上腺皮质激素综合征临床罕见。本研究有 5 例异位促肾上腺皮质激素综合征患者,其中 3 例为胸腺类癌、2 例为甲状腺髓样癌。

甲状旁腺功能亢进症是 *MEN1* 型患者最常见的临床表现,发病率>90%,胰腺神经内分泌肿瘤发病率为 30%~75%,肾上腺皮质肿瘤发病率为 27%~36%,累及垂体的概率为 15%~50%,胸腺类癌发病率仅为 0~8%<sup>[20]</sup>; *MEN2* 型患者甲状旁腺功能亢进症发病率为 20%~30%,甲状腺髓样癌发病率接近 100%<sup>[21]</sup>。本研究有 15 例伴 *MEN1* 型的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征患者,甲状旁腺功能亢进症发生率为 13/15,胰腺神经内分泌肿瘤发生率为 13/15,与文献报道相似;有 3 例患者行 *MEN1* 基因检测,1 例为异位促肾上腺皮质激素综合征(胸腺类癌)携带致病性 *MEN1* 基因突变(c.1183C>T),提示胸腺类癌是 *MEN1* 型的组分,且可引起异位促肾上腺皮质激素综合征,故在明确诊断 *MEN1* 型后不仅应注重库欣病的筛查,还应重视异位促肾上腺皮质激素综合征(胸腺类癌、甲状腺髓样癌)的筛查。

库欣综合征和甲状旁腺功能亢进症均可导致泌尿系统结石,因库欣综合征患者高皮质醇血症可促进骨钙分解增加,血钙增加,进而尿钙排泄增多,最终导致泌尿系统结石<sup>[12]</sup>,而甲状旁腺功能亢进症患者因 PTH 分泌增加,升高血钙的同时,增加尿钙排泄,可诱发骨质疏松和肾结石。文献报道,库欣综合征患者泌尿系统结石发生率为 15%~19%<sup>[12]</sup>,骨质疏松发生率为 40%<sup>[22]</sup>;约 45% 原发性甲状旁腺功能亢进症患者存在泌尿系统结石,50% 存在骨量减少和(或)骨质疏松<sup>[23]</sup>。本研究 18 例患者均表现出不同程度的骨量减少和(或)骨质疏松,11/18 例存在泌尿系统结石,均高于文献报道,提示 *MEN1* 型患者同时存在库欣综合征和甲状旁腺功能亢进症时,二者共同作用可增加泌尿系统结石和骨质疏松的风险,使临床诊断困难,如果患者临床表现为不典型的亚临床库欣综合征而未行高皮质醇血症筛查,则有漏诊的可能。因此,对于临床表现为与年龄不符的泌尿系统结石和骨质疏松的患者,需同时筛查库欣综合征和甲状旁腺功能亢进症。

综上所述,伴多内分泌腺瘤病的促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征临床较为罕见,其不仅为 *MEN1* 型的组分,也可能是 *MEN2* 型和 *MEN4* 型的组

分之一。从临床表现而言,亚临床库欣综合征占比近 1/3,因此对于内分泌腺体异常尤其是疑似甲状腺腺功能亢进症的患者,应注重有无库欣综合征的相应症状与体征,筛查其他内分泌腺体是否异常,尤其是库欣综合征,因二者均可导致骨质疏松和泌尿系统结石,症状上易重叠。而对临床诊断为多内分泌腺瘤病的患者,需进一步筛查家族史情况,并行分子生物学诊断以明确基因突变。早期筛查出伴多内分泌腺瘤病的库欣综合征可针对病因进行治疗,并积极改善患者预后。本研究亦存在不足之处,样本量较小,未进行长期随访治疗结局,故未对治疗和预后进行分析。希望未来进行更大样本量、更深入研究,以更好地明确此类疾病的临床特点。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jørgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:117-123.
- [2] Colao A, Boscaro M, Ferone D, Casanueva FF. Managing Cushing's disease: the state of the art[J]. *Endocrine*, 2014, 47:9-20.
- [3] Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients < 65 years old in the United States[J]. *Pituitary*, 2015, 18:283-289.
- [4] Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Urano T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A; MEN Consortium of Japan. Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked[J]. *Endocr J*, 2012, 59:797-807.
- [5] Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohllk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15:648-655.
- [6] Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4)[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 386:2-15.
- [7] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A; Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:2807-2831.
- [8] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:2990-3011.
- [9] Steffensen C, Bak AM, Rubek KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome[J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92 Suppl 1:1-5.
- [10] Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)[J]. *QJM*, 1996, 89:653-669.
- [11] McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update [J]. *Intern Med J*, 2019, 49:954-961.
- [12] Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. Williams textbook of endocrinology 14th edition [M]. Amsterdam: Elsevier, 2019: 298-299.
- [13] Simonds WF, Varghese S, Marx SJ, Nieman LK. Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1 [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76:379-386.
- [14] Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, Campo M, De Martino MC, Marcelli G, Morelli V, Zampetti B, Colao A, Pivonello R; ABC Group. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome[J]. *Endocrine*, 2017, 56:262-266.
- [15] Mazzucco TL, Bourdeau I, Lacroix A. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome: diagnosis and treatment [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2009, 16:203-210.
- [16] Tamada D, Kitamura T, Otsuki M, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I. Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors[J]. *Endocr J*, 2016, 63:47-52.
- [17] Teh BT, Zedenius J, Kytölä S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmela P. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1[J]. *Ann Surg*, 1998, 228:99-105.
- [18] Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, Daddi G, Puma F, Ribacchi R, Santeusano F, Angeletti G, Brandi ML. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:2603-2609.
- [19] Ghazi AA, Dezfooli AA, Mohamadi F, Yousefi SV, Amirbaigloo A, Ghazi S, Pourafkari M, Berney D, Ellard S, Grossman AB. Cushing syndrome secondary to a thymic carcinoid tumor due to multiple endocrine neoplasia type 1[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17: e92-96.
- [20] Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24:795-832.
- [21] Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia type 1 and 2[J]. *Presse Med*, 2018, 47:722-731.
- [22] Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment[J]. *J Med Life*, 2016, 9:12-18.
- [23] Valle Díaz de la Guardia F, Arrabal Martín M, Arrabal Polo MA, Quirosa Flores S, Miján Ortiz JL, Zuluaga Gómez A. Renal lithiasis in patients with primary hyperparathyroidism: evolution and treatment[J]. *Arch Esp Urol*, 2010, 63:32-40.

(收稿日期:2021-03-19)

(本文编辑:袁云)