

## · 病例报告 ·

## 成人孤立性 ACTH 缺乏症 3 例报道并文献复习

张兰予 陈国芳 刘超 钱玲玲 王春滨 于静静 查敏

Three cases report of adult isolated adrenocorticotropin deficiency and literatures review Zhang

Lanyu\*, Chen Guofang, Liu Chao, Qian Lingling, Wang Chunbin, Yu Jingjing, Zha Min. \* Department of

Endocrinology, No. 401 Hospital of PLA, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Zhang Lanyu, Email: zhanglanyucelia@126.com

孤立性促肾上腺皮质激素 (ACTH) 缺乏症 (IAD) 是一种罕见疾病,其临床特点是继发性肾上腺皮质功能减退症,低或无皮质醇产生,除了 ACTH 水平降低,垂体其他激素分泌正常或短暂的可逆性异常,没有其他结构性垂体缺陷,并排除外源性糖皮质激素应用以及垂体瘤术后所致的 ACTH 缺乏<sup>[1]</sup>。现就江苏省中西医结合医院内分泌科 2016 年以来收治的 3 例 IAD 患者进行报道,同时对该病的诊治进行文献复习。

## 1 临床资料

病例 1 男性,62 岁,因“乏力、消瘦 5 年”于 2016 年 4 月 18 日入院。5 年前渐出现全身乏力,食欲差,体重下降,性欲减退,血压低至 80~90/60 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),未处理。5 个月前因消瘦、怕冷,于当地医院查 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 降低,促甲状腺激素 (TSH) 升高;白蛋白 28.4 g/L (40~55 g/L),血钠 136 mmol/L ↓,血红蛋白 93 g/L ↓,骨髓穿刺示慢性病性贫血,类风湿因子 1 370 (0~20),IgG 18.4 (6.94~16.2)。起初诊断为甲状腺功能减退症,给予优甲乐口服,甲状腺功能逐渐恢复,但乏力、纳差、怕冷、性欲减退无好转,为明确诊断入住我科。入院体检:血压 84/54 mmHg,体重指数 20.02 kg/m<sup>2</sup>。神清,精神萎靡,轻度贫血貌,心、肺、腹未见异常,双下肢无水肿。入院后完善检查 (表 1~3),垂体 MRI + 增强:垂体变扁,垂体高 3.5 mm,未见异常强化灶,诊断为成人 IAD (AIAD)。给予醋酸氢化可的松 20 mg/d 口服替代治疗,1 个月后随访患者,其乏力、纳差、性欲减退等症状好转,血压维持在 110~120/70~80 mmHg。

病例 2 男性,62 岁,因“纳差、消瘦 2 年余”于 2016 年 6 月 27 日入院。患者 2 年前逐渐出现食欲减退、畏寒乏力,伴体重下降,嗜睡。曾于外院诊断为胃炎,给予相关治疗效果不佳,为进一步治疗入住我科。入院体检:血压 103/59 mmHg,体重指数 17.1 kg/m<sup>2</sup>。神清,心、肺、腹未见异常。双下肢无水肿。入院后完善检查 (表 1~3),垂体 MRI + 增强:垂体变薄,高 2 mm,余未见异常。诊断为 AIAD。给予醋酸氢化可的松 20 mg/d 口服替代治疗,1 个月后随访患者,其食欲、体重较前增加。

病例 3 女性,51 岁,因“乏力、纳差 3 年余”于 2016 年 7 月 25 日入院。3 年前逐渐出现乏力、纳差、懒言等症状,进食较少,体重下降 4 kg。自行按更年期综合征治疗,效果不佳。既往有高血压病史,口服“络活喜 1 片 qd”,3 年间血压逐渐恢复正常,未再服用降压药物。无分娩大出血史,无颅脑外伤史。入院后体检:血压 144/88 mmHg,体重指数 27.09 kg/m<sup>2</sup>。神清,精神萎靡,肤色苍白,心、肺、腹未见异常。双下肢无水肿。入院后完善检查 (表 1~3),垂体 MRI + 增强:部分空泡蝶鞍,垂体萎缩,垂体变扁,高 2 mm,垂体信号未见异常。双肾上腺 CT 未见明确异常。诊断为 AIAD。给予强的松 5 mg/d 口服替代治疗,1 个月后随访患者,其乏力、纳差等症状好转。

## 2 讨论

IAD 是一种罕见的疾病,由日本 Steinberg 等<sup>[2]</sup>于 1954 年首次报道发现。IAD 分为先天性孤立性 ACTH 缺乏 (CIAD) 和 AIAD。CIAD 主要与遗传起源有关,且遗传上呈现异质性。目前研究结果认为, Tpit 基因突变是 CIAD 主要的原因<sup>[3]</sup>。本文报道的 3 例患者均属成人发病型。

自 1969 年至 1994 年 7 月,日本报道了约 300 例,熊原雄一统计 1978—1983 年日本全国主要病院的 72 例单纯 ACTH 缺乏患者,发现男女比例 1.2:1,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.04.018

作者单位:266071 青岛,解放军 401 医院内分泌科 (张兰予,王春滨,于静静,查敏);210028 南京,江苏省中西医结合医院内分泌代谢病院区 (陈国芳,刘超);215500 常熟中医院内分泌科 (钱玲玲)

通信作者:张兰予,Email: zhanglanyucelia@126.com

表 1 3 例患者常规实验室检查结果

患者	白细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	血红蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	葡萄糖 (mmol/L)	K <sup>+</sup> (mmol/L)	Na <sup>+</sup> (mmol/L)	肿瘤标志物 免疫 10 项
病例 1	$3.14 \times 10^9$	58.90%	$3.64 \times 10^9$	103	34.8	4	4.03	134.5	未见明显异常
病例 2	$4.74 \times 10^9$	43.80%	—	102	36.1	3.63	3.75	142.9	未见明显异常
病例 3	$6.73 \times 10^9$	61.10%	—	128	—	4.67	4.27	143	糖类抗原 72 ~ 429.78 U/ml (0 ~ 6.9), 再次复查恢复正常, 其余未见明显异常

注:“—”:未检测

表 2 3 例患者 ACTH 及皮质醇激素检查结果

患者	皮质醇 8:00 (118.6 ~ 618.0) nmol/L	ACTH (7.2 ~ 63.3) ng/L	唾液皮质醇 (4.9 ~ 24.9) nmol/L	24 h 尿游离皮质醇 (153.2 ~ 789.4) nmol/L	脱氢表雄酮 (0.96 ~ 6.95) $\mu$ mol/L
病例 1	<5.5	<1	0.5	6.0	0.18
病例 2	<0.04 隔日复査 <0.04	1.9 隔日复査 1.7	—	173.4	0.22
病例 3	<13.79 隔日复査 <13.79	4	—	273.4	0.32

注:ACTH:促肾上腺皮质激素;“—”:未检测

表 3 3 例患者甲状腺激素及性腺激素检查结果

患者	FT <sub>3</sub> (3.5 ~ 6.5) pmol/L	FT <sub>4</sub> (11.5 ~ 22.7) pmol/L	TSH (0.55 ~ 4.78) mIU/L	LH (7.7 ~ 58.5) IU/L	FSH (25.8 ~ 134.8) IU/L	雌二醇 (18.4 ~ 505.0) pmol/L	睾酮 (0.101 ~ 1.420) nmol/L	孕激素 (0.3 ~ 2.5) nmol/L	催乳素 (102 ~ 496) $\mu$ g/L
病例 1	4.44	11.42	8.29	16.37	22.31	53.75	13.840	<0.095	923
病例 2	5.74	17.05	14.15	—	—	—	—	—	—
病例 3	5.63	17.05	8.74	41.76	75.82	<18.35	<0.087	<0.095	925

注:TSH:促甲状腺激素;LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;“—”:未检测;3 例患者甲状腺自身抗体均阴性

各年龄组均可发病,但以 50 ~ 60 岁者为多。根据日本最近的流行病学调查结果显示,IAD 每年的发病率是 0.09/10 万人,每年的患病率 1.91/10 万人<sup>[4]</sup>。而我国关于此病相关报道较少,多为散发病例,仅有 30 多例,没有相关的流行病学调查<sup>[5]</sup>。本文 3 例患者均为近 1 年发现,可见 IAD 可能并非罕见,由于误诊、漏诊率较高,临床认识不足所致。

IAD 的具体发病机制并不明确,因其属于继发性肾上腺皮质功能减退,其病变部位位于下丘脑或者垂体,目前认为垂体 ACTH 细胞选择性损伤导致 ACTH 合成和释放缺陷<sup>[6]</sup>。研究发现,AIAD 可能出现在淋巴细胞性垂体炎 (LYH) 后,尤其是发生在围产期妇女,笔者认为这可能与育龄妇女易发自身免疫性疾病相关。AIAD 及 LYH 患者中都存在抗垂体抗体,二者还有类似的自身抗原,说明它们可能都属于自身免疫性垂体炎,AIAD 可能是 LYH 的一种表现<sup>[7]</sup>。AIAD 可合并多种自身免疫性疾病,在给予糖皮质激素替代治疗后部分或全部得到缓解。Yoshida 等<sup>[8]</sup>描述了 1 例继发于创伤性脑损伤后的 AIAD 患者,其 ACTH 缺乏在创伤后 9 个月自发性恢复,说明创伤可能也参与了 IAD 的发病。另外,垂体缺血、放射治疗脑肿瘤后、全垂体功能减退的某个阶

段、垂体微腺瘤、基因缺陷及其他 (酒精、药物) 等也可能参与了 AIAD 的发病<sup>[7,9-13]</sup>。

AIAD 常见于中、老年人,临床表现多种多样,且无特异性,常见的有乏力、恶心、体重下降及易低血糖等,也可有抑郁症、下肢运动异常、应激诱导的心肌病等表现<sup>[14-16]</sup>。原发性肾上腺皮质功能减退症常见的临床表现,如皮肤色素沉着、电解质紊乱 (包括低钠血症、高钾血症),在继发性肾上腺皮质功能减退症患者中表现得非特异,增加了诊断的难度<sup>[17]</sup>。本文病例 1 患者血钠略低,另两例血钠正常,可能与继发性肾上腺皮质功能减退症表现非特异性有关。所以认识该病的临床特点,及时诊断和治疗就变得尤为重要。

本研究 3 例患者有 2 ~ 5 年的反复诊治史,并曾被误诊为更年期综合征、单纯甲状腺功能减退症及胃肠道疾病。结合本文所述患者临床特点及文献报道,总结 AIAD 的临床特征为: (1) 发病年龄多数 40 岁以上<sup>[18]</sup>。本文所报道患者为 48 ~ 59 岁,发病之前无糖皮质激素使用史,生长发育正常。 (2) 起病隐匿且非特异,多以乏力、消瘦起病,反复治疗,病情没有缓解。 (3) 皮肤无色素沉着,有别于原发性肾上腺皮质功能减退症。 (4) 临床上男性可出现性功能

减退,女性可出现月经紊乱,但性激素检查均正常,属于功能性紊乱。(5)血浆ACTH、皮质醇水平明显降低,但垂体其他激素轴系包括TSH、促性腺激素和生长激素水平等均正常。(6)血生化检查可表现为低钠血症、轻度低血糖,血钾正常或正常高值,高钾血症、高钙血症少见,本组3例患者1例轻度低钠血症、1例轻度低血糖。(7)血淋巴细胞和嗜酸性粒细胞升高。(8)常伴有甲状腺疾病或自身抗体阳性,一半AIAD患者血浆TSH水平升高<sup>[11]</sup>。本文3例患者均伴TSH水平升高。(9)常伴有其他全身性自身免疫性疾病,如病例1中的类风湿因子升高。(10)这些临床表现与AIAD紧密相关,因为随着糖皮质激素的替代治疗这些疾病或临床表现也随之缓解。(11)垂体MRI未见异常或呈空泡蝶鞍。(12)无器质性病变所致垂体ACTH分泌异常,无鞍区手术、浸润、放射治疗等。

确诊AIAD还需排除长期应用糖皮质激素以及垂体ACTH瘤切除后等情况,并确定垂体其他激素分泌正常。询问病史,3例患者均无应用雌、孕激素及糖皮质激素等药物史,亦无垂体瘤等情况,垂体其他激素分泌基本正常。

长期糖皮质激素替代治疗仍是目前常用的治疗手段。不同于原发性肾上腺皮质功能减退症,继发性肾上腺皮质功能减退症不需要盐皮质激素辅助治疗。在继发性肾上腺皮质功能减退症中,推荐的糖皮质激素是醋酸可的松每日25 mg(0.35 mg/kg)。若同时伴血钠偏低可选择氢化可的松20~30 mg/d,否则补充潞钠作用较弱的强的松5~7.5 mg/d即可。维持量是否合适,主要依据临床表现而非皮质醇水平。一般不需要补充垂体其他激素,若需要补充甲状腺激素,应迟于糖皮质激素,因为甲状腺激素会加速皮质醇分解,从而加重患者症状<sup>[11]</sup>。

综上所述,AIAD起病较隐匿,症状常不典型,容易误诊、误治。通过对3例患者的临床表现及文献资料进行总结,有利于提高临床医师对该病的认识。对临床上不能解释的低钠血症、乏力、体重下降应考虑该病的可能性,提高临床诊断率。

## 参 考 文 献

- [1] Tanei T, Eguchi Y, Yamamoto Y, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with Hashimoto's disease and thyroid crisis triggered by head trauma. Case report [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(1): 44-47. DOI: 10.2176/nmc.52.44.
- [2] Steinberg A, Shechter FR, Segal HI. True pituitary Addison's disease, a pituitary unitropic deficiency; fifteen-year follow-up

- [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1954, 14(12): 1519-1529. DOI: 10.1210/jcem-14-12-1519.
- [3] 龙健, 张素华. 孤立 ACTH 缺乏症病例报告及文献复习 [J]. *内分泌外科杂志*, 2008, 2(4): 235-236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6090.2008.04.006.
- [4] Morigaki Y, Iga J, 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. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.02.012.
- [5] 张颖, 顾鸣宇, 姚莉莉, 等. 成人孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症三例 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(9): 776-777. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1426.2007.09.031.
- [6] 孙婵, 郑丽丽. 孤立性 ACTH 缺乏症发病机制概述 [J]. *河南医学研究*, 2015, (3): 74-76. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2015.03.033.
- [7] Kacem FH, Charfi N, Mnif MF, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency due to probable lymphocytic hypophysitis in a woman [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl 1): S107-S110. DOI: 10.4103/2230-8210.119521.
- [8] Yoshida M, Murakami M, Ogawa K, et al. Repeated hypoglycemia caused by the overproduction of anti-insulin antibodies and isolated ACTH deficiency in a type 2 diabetic patient receiving insulin therapy [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2): e22. DOI: 10.2337/dc12-1565.
- [9] 张志梅, 李萍. 孤立性 ACTH 减少合并原发性甲减 1 例 [J]. *河北医药*, 2013, (21): 3355-3356. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1002-7386.2013.21.091.
- [10] Nishikawa T. Does radiation therapy for brain tumor affect pituitary function, resulting in isolated ACTH deficiency? [J]. *Intern Med*, 2002, 41(6): 417. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.417.
- [11] Miyauchi S, Yamashita Y, Matsuura B, et al. Isolated ACTH deficiency with Graves' disease: a case report [J]. *Endocr J*, 2004, 51(1): 115-119. DOI: 10.1507/endocrj.51.115.
- [12] Hannon MJ, O'Halloran DJ. Isolated acquired ACTH deficiency and primary hypothyroidism: a short series and review [J]. *Pituitary*, 2011, 14(4): 358-361. DOI: 10.1007/s11102-008-0164-9.
- [13] Couture C, Saveanu A, Barlier A, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3): E486-E495. DOI: 10.1210/jc.2011-1659.
- [14] Hirao K, Kikawada M, Otoguro M, et al. Elderly case of isolated ACTH deficiency presenting with depression and digestive symptoms [J]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 2007, 44(1): 117-121. DOI: 10.3143/geriatrics.44.117.
- [15] Odagaki T, Noguchi Y, Fukui T. Flexion contractures of the legs as the initial manifestation of adrenocortical insufficiency [J]. *Intern Med*, 2003, 42(8): 710-713. DOI: 10.2169/internalmedicine.42.710.
- [16] Ukita C, Miyazaki H, Toyoda N, et al. Takotsubo cardiomyopathy during acute adrenal crisis due to isolated adrenocorticotropin deficiency [J]. *Intern Med*, 2009, 48(5): 347-352. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1662.
- [17] Harano Y, Kitano A, Akiyama Y, et al. A case of isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency: a rare but possible cause of hypercalcemia [J]. *Int Med Case Rep J*, 2015, 8: 77-79. DOI: 10.2147/IMCRJ.S63778.
- [18] 郭清华, 陈康, 陆菊明, 等. 成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症三例临床分析并文献复习 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(1): 38-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.01.010.

(收稿日期: 2016-08-12)