

## · 病例报告 ·

# 亚临床库欣综合征合并高促性腺激素性性腺功能减退症

## 1 例并文献复习

娄小倩<sup>1,2</sup> 朱崇贵<sup>1</sup> 佟齐<sup>1</sup> 何庆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>天津医科大学总医院内分泌代谢科 300052; <sup>2</sup>吉林大学第一医院内分泌科, 长春 130031

通信作者:何庆, Email: hech69@163.com

**A case of subclinical Cushing's syndrome complicated with hypergonadotropin hypogonadism and literature review** Lou Xiaolian<sup>1,2</sup>, Zhu Chonggui<sup>1</sup>, Tong Qi<sup>1</sup>, He Qing<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; <sup>2</sup>The First Hospital of Jilin University, Changchun 130031, China

Corresponding author: He Qing, Email: hech69@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210915-09039

### 1 病历资料

刘某,男,35岁,因发现肾上腺肿物3个月,皮质醇增多1个月,于2020年10月收住天津医科大学总医院内分泌代谢科。患者于入院前3个月意外发现左侧肾上腺肿物,无血压增高,无体重增加、食欲亢进,无皮肤紫纹。入院前1个月就诊于天津市第五中心医院,查皮质醇昼夜节律消失(表1)、过夜地塞米松抑制试验及小剂量地塞米松抑制试验均未被抑制,查24h尿皮质醇2689.50 nmol/24h(参考值57.70~806.80 nmol/24h),查骨密度提示骨质疏松,予以口服钙剂(钙元素每日900mg)及骨化三醇每日0.25 μg治疗。患者自发病以来,精神可,食欲正常,睡眠可,大小便如常,近半年节食运动后体重下降20 kg。既往史:幼时患有隐睾症并行单侧睾丸切除术(左侧);4年前因性腺功能低下行人工辅助生殖技术育2子;3年前踢球时右侧足趾骨折;1年前轻微外力后右手小指骨折。入院前辅助检查:2020年09月03日肾上腺CT检查提示左侧肾上腺区结节,大小36 mm×30 mm。2020年09月10日甲氧基肾上腺素、甲氧基去甲肾上腺素未见异常,醛固酮肾素未见异常。入院时体格检查:血压112/76 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),呼吸14次/min,脉搏78次/min,身高180 cm,体重95 kg,体重指数29.32 kg/m<sup>2</sup>。神清语利,无满月脸、水牛背及向心性肥胖,皮肤、黏膜无黄染,浅表淋巴结无肿大,球结膜无水肿,粗测视力、视野正常,颈

软,无抵抗感,听诊双肺呼吸音清,未闻及干、湿啰音,未闻及哮鸣音,心率78次/min,律齐,未闻及杂音,腹部膨隆,无皮肤紫纹,腹部无压痛、反跳痛,肝脏、脾脏未及,双下肢无水肿。双侧足背动脉搏动可触及。生理反射正常,病理反射阴性。

表1 皮质醇昼夜节律

时间	08:00点	16:00点	24:00点	参考值
皮质醇	17.17	15.26	14.20	6.02~18.40(μg/dl)
ACTH	1.36	1.67	2.56	7.20~63.60(pg/ml)

注:ACTH:促肾上腺皮质激素

入院后血、尿、便常规,凝血常规,肝、肾功能,空腹血糖,游离甲功均未见异常。电解质:血钙2.25 mmol/L(参考值2.15~2.55 mmol/L),24h尿钙11.07 mmol/24h(参考值2.50~7.50 mmol/24h),余未见异常。血脂:总胆固醇5.35 mmol/L(参考值3.59~5.17 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇3.61 mmol/L(参考值1.33~3.36 mmol/L)。骨代谢指标:25羟维生素D 52.85 nmol/L(参考值15.50~113.75 nmol/L),甲状旁腺素3.66 pg/ml(参考值1.10~7.30 pg/ml)。24h尿皮质醇159.84 μg/24h(参考值30.00~110.00 μg/24h);皮质醇昼夜节律消失且1mg过夜地塞米松抑制试验(DST)未被抑制(表2)。术前性激素相关指标见表3。垂体MRI平扫:垂体形态正常,冠状位正中高度约4 mm,垂体信号未见明显异常;垂体柄居中,无增粗。肾上腺CT增强:左侧肾上腺区可见类圆形

肿块,直径约 31 mm,中心可见片状不规则低密度区,增强检查肿块呈不均匀强化(图 1),强化各期 CT 值约 38、69、46、32、38 HU,考虑左侧肾上腺腺瘤;右侧肾上腺形态、大小及密度未见异常,增强后未见异常强化。胸部 CT 平扫:两肺间质纹理增多;两肺下叶背侧多发片状磨玻璃样密度影伴细索条影,考虑慢性炎症。心脏彩色多普勒:未见明显异常。腹部超声:肝、胆、胰、脾及双肾未见明显异常。泌尿系超声:右侧睾丸大小约 3.3 cm×2.2 cm×1.8 cm,形态正常,右侧精索静脉曲张;左侧阴囊空虚。骨密度(Z 值):腰椎 L1:-1.3;腰椎 L2:-1.6;腰椎 L3:-1.4;腰椎 L4:-1.6;腰椎 L1~L4 总 Z 值-1.5;髌关节:股骨颈:-1.6;Wards 三角:-2.5;全髌:-2.4。染色体 G 带(400 条带)核型分析结果:46,XY。临床考虑诊断为:亚临床库欣综合征(SCS)、左侧肾上腺肿瘤(性质待查)、骨质疏松、高促性腺激素性性腺功能减退症。

患者于 2020 年 11 月 19 日全麻下行后腹腔镜左侧肾上腺次全切除术,术后病理诊断为:左肾上腺皮质腺瘤。术后复查性激素相关指标见表 3,复查肾上腺皮质激素相关指标及治疗情况见表 4。复查骨密度(Z 值):腰椎 L1:-1.3;腰椎 L2:-1.6;腰椎 L3:-1.7;腰椎 L4:-1.6;腰 L1~L4 总 Z 值-1.6。髌关节:股骨颈:-1.7;Wards 三角:-2.6;全髌:-2.5,治疗方案调整为钙尔奇 D 每日 1 片,骨化三醇每日 0.25 μg。

## 2 讨论

2.1 SCS 该患者为体检时意外发现左侧肾上腺占位,无不适症状,无库欣综合征典型体征(宽大紫纹、多血质、满月脸、近端肌肉萎缩、皮肤菲薄、瘀斑、近端肌无力等),经过内分泌功能评估后符合 SCS。这种没有库欣综合征典型特殊体征和症状但有自主分泌糖皮质激素的临床综合征称为 SCS,据估计,每 10 万人中有 79 例病例,SCS 比经典的库欣综合征更为常见,多数在肾上腺意外瘤患者中被发现和确诊。该病诊断目前没有统一的标准,日本学者提出新的诊断标准,午夜 1 mg DST 皮质醇的 3 个主要临界值:5.0,3.0 和 1.8 μg/dl。单用 1 mg 地塞米松后血清皮质醇 $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ 已足以判断血清皮质醇分泌的自主性,目前以血清皮质醇 $\geq 3 \mu\text{g/dl}$ 为标准的 1 mg DST 仍可继续使用。临床证据表明,1 mg DST 后血清皮质醇 $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$ 并不总是正常的,因此对于那些达到临界值和基础促肾上腺皮质激素水平低于 10 pg/ml 和夜间血清皮质醇 $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ 的患者,考虑存在 SCS<sup>[1]</sup>。本例患者采用 1 mg DST 血清皮质醇 1.8 μg/dl 为切点,且次日晨 8 点促肾上腺皮质激素水平小于 2.2 pmol/L 为诊断标准。SCS 患者缺乏典型库欣综合征的临床表现,易被忽视,但 SCS 也存在增高的皮质醇,可导致糖脂代谢异常、骨质疏松、肥胖等,增加椎骨骨折风险及心血管事件发生率<sup>[2-3]</sup>。因此尽早的从肾上腺意外瘤中甄别出 SCS 意义更大<sup>[4]</sup>。

表 2 皮质醇昼夜节律及过夜地塞米松抑制试验

时间	第 1 天 08:00 点	第 1 天 16:00 点	第 1 天 24:00 点	第 2 天 08:00 点	参考值
皮质醇(μg/dl)	28.50	15.10	24.60	20.10	5.00~25.00
ACTH(pg/ml)	<5.00	<5.00	<5.00	<5.00	0.00~46.00

表 3 性激素相关指标

时间	术前	术后 3 周	术后 3 个月	术后 6 个月	参考值
促卵泡生成素(U/L)	25.46	26.05	24.15	21.49	0.95~11.95
促黄体生成素(U/L)	3.72	8.58	6.18	6.33	0.57~12.07
催乳素(ng/ml)	12.12	10.14	8.44	9.30	3.46~19.40
雌二醇(pg/ml)	17.00	30.00	<10.00	22.00	11.00~44.00
孕酮(ng/ml)	0.11	<0.10	<0.10	<0.10	0.00~0.20
睾酮(ng/dl)	181.19	385.04	389.50	411.90	142.39~923.14

表 4 术后复查及治疗情况

		08:00 点	16:00 点	24:00 点	尿皮质醇	治疗情况
术后 5 d	皮质醇(μg/dl)	6.71	2.95	3.32		泼尼松 08:00 点 5 mg, 16:00 点 2.5mg
	ACTH(pg/ml)	7.35	<5.00	<5.00		
术后 3 周	皮质醇(μg/dl)	7.42			84.63	泼尼松 08:00 点 5mg
	ACTHH(pg/ml)	46.30				
术后 3 个月	皮质醇(μg/dl)	8.64			35.43	同上
	ACTHH(pg/ml)	55.10				
术后 6 个月	皮质醇(μg/dl)	13.00			43.83	同上
	ACTHH(pg/ml)	78.20				

注:ACTH:促肾上腺皮质激素

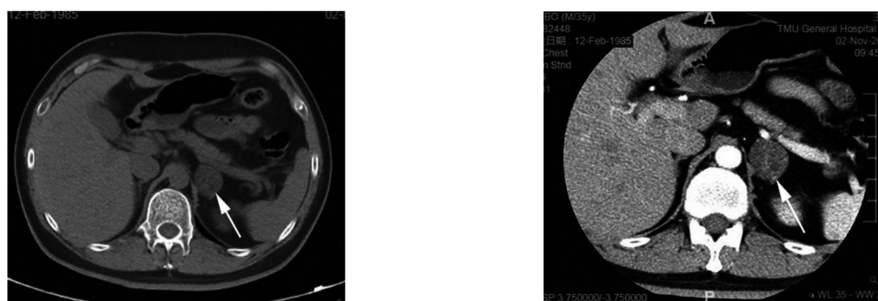


图1 肾上腺 CT 平扫加强(箭头所指为左侧肾上腺区占位)

根据肿瘤分泌糖皮质激素量的不同,可表现为皮质醇节律轻度紊乱到单侧肾上腺切除术后伴持续性对侧肾上腺功能不全,甚至对侧肾上腺完全萎缩。SCS 的治疗一直存在争议<sup>[5-6]</sup>,包括积极手术治疗和临床观察两个观点,手术时机的选择也是学术界争议的焦点,手术治疗能否带来临床获益也存在争议。来自解放军总医院的临床观察结果显示,积极手术治疗有利于改善血压、减轻体重,尤其在心血管危险因素改善方面优于保守治疗<sup>[7-8]</sup>。多数学者也认为 SCS 患者皮质醇分泌升高,导致腹型肥胖、高血压、糖代谢及脂代谢紊乱等代谢综合征的患病率升高,手术去除病因后上述症状得以改善<sup>[8-11]</sup>,尤其是血压改善及体重下降等方面,均提示手术治疗的临床获益。一项系统回顾与荟萃分析的结果显示:与保守治疗相比,肾上腺切除治疗更有利于降低 SCS 患者的心血管危险因素<sup>[12]</sup>。一项研究显示亚临床高皮质醇血症(SH)与椎体骨折(VFX)的风险增加有关,但对骨骼恢复的影响尚不清楚<sup>[13]</sup>。刘梦思等<sup>[14]</sup>的一项临床回顾性研究也提示与保守治疗相比,手术治疗后 SCS 患者激素异常纠正且部分患者代谢异常得到改善。

**2.2 骨质疏松** 该患者为青年男性,既往有两次轻微外力下骨折病史,术前两次骨密度检查提示 Z 值明显下降,术后半年复查骨密度值无明显改善。参照 2020 年男性骨质疏松症诊疗指南<sup>[15]</sup>,该患者可明确诊断为骨质疏松症。分析其危险因素如下:(1)性激素:影响男性骨代谢的性激素包括睾酮、双氢睾酮和雌二醇,而该患者合并性腺功能减退症,雄激素水平的降低是该患者骨质疏松症的危险因素之一;(2)继发性因素:皮质醇增多症也是危险因素之一。因此对于该患者骨质疏松症的治疗首先需要去除危险因素,肾上腺腺瘤切除术解决了皮质醇增多症,但骨密度值无明显改善的主要原因考虑与其合并性腺功能减退有关,因此该患者可以考虑必要时

补充雄激素及应用双膦酸盐。两者均对骨密度的提高有很大帮助,从而预防骨折再发。

**2.3 高促性腺激素性性腺功能减退** 高促性腺激素性性腺功能减退指因睾丸本身发育不良或受到各种损伤,导致睾丸分泌睾酮和产生精子能力下降,伴有垂体促卵泡生成素(FSH)和促黄体生成素平升高<sup>[16]</sup>。病因主要包含如下几个方面:

**2.3.1 睾丸发育与结构异常** (1)先天性曲细精管发育不良(Klinefelter 综合征)。(2)强直性肌营养不良。(3)Noonan 综合征(也称男性 Turner 综合征)。(4)无睾症。(5)隐睾症。(6)精索静脉曲张。(7)唯支持细胞综合征。(8)男性更年期综合征。(9)功能性青春期前阉割综合征。(10)多发性内分泌自身免疫性功能减退综合征等。

**2.3.2 获得性睾丸疾病** (1)药物:螺内酯、酮康唑、酒精、洋地黄、H2 受体阻滞剂。(2)放射损伤。(3)病毒性睾丸炎,常为腮腺炎病毒感染所致。(4)手术或外伤。

**2.3.3 全身性疾病** 主要见于慢性肝病、肾功能不全、糖尿病和恶性肿瘤。

**2.3.4 雄性激素合成缺陷或雄激素抵抗** (1)雄性激素合成酶缺陷:17 $\alpha$ -羟化酶缺乏、17-酮还原酶缺乏、C17-20-裂解酶缺乏。(2)雄激素抵抗:雄激素不敏感或促黄体生成素抵抗综合征。

综上,该患者幼时患有隐睾症并行手术治疗,染色体核型未见异常,无全身性疾病,考虑性腺功能减退病因为隐睾症可能性大,在诊断为 SCS 并进行手术治疗后,皮质醇水平下降,睾酮水平有大幅度改善。库欣综合征的病人可以导致性腺功能减退<sup>[17]</sup>,因此推测 SCS 的患者也可能出现性腺功能减退。生理情况下男性睾酮主要来源于睾丸,肾上腺也分泌少量睾酮,循环中的睾酮大多数与清蛋白和性激素结合球蛋白(SHBG)结合,其中 54%与清蛋白结合,44%与 SHBG 结合,游离睾酮仅占 2%,本病例检

验时仅测定了总睾酮,未检测游离睾酮及 SHBG,是本文的缺陷。这也提示在皮质醇增多症男性患者中需动态观察游离睾酮与 SHBG,以此来进一步印证皮质醇增多症与性腺功能减退之间的相关性。

因此,对于没有库欣综合征典型体征和症状的肾上腺意外瘤患者需要与 SCS 进行鉴别,尤其是合并糖脂代谢异常、骨质疏松、肥胖等,同时也要关注性腺功能的变化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Yanase T, Oki Y, Katabami T, et al. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society[J]. Endocr J, 2018, 65(4): 383-393. DOI: 10.1507/endocrj. EJ17-0456.
- [2] Terzolo M, Reimondo G, Bovio S, et al. Subclinical Cushing's syndrome[J]. Pituitary, 2004, 7(4): 217-223. DOI: 10.1007/s11102-005-4024-6.
- [3] Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(1): 12-18. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04253.x.
- [4] Debono M, Newell-Price J. Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015, 22(3): 185-192. DOI: 10.1097/MED.000000000000151.
- [5] Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to intervene for subclinical Cushing's syndrome[J]. Surg Clin North Am, 2019, 99(4): 747-758. DOI: 10.1016/j.suc.2019.04.011.
- [6] Ivočić M, Marina LV, Šojat AS, et al. Approach to the patient with subclinical Cushing's syndrome[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(43): 5584-5590. DOI: 10.2174/1381612826666200813134328.
- [7] 李乐乐, 窦京涛. 如何从肾上腺意外瘤中甄选出亚临床库欣综合征[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(10): 867-870. DOI: 10.19538/j.nk2017100102.
- [8] 李乐乐, 赵玲, 窦京涛, 等. 肾上腺意外瘤中亚临床库欣综合征治疗方案探讨[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(40): 3152-3157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.40.007.
- [9] 张炜, 汤正义, 王卫庆, 等. 肾上腺意外瘤中亚临床库欣患者代谢综合征表现[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2006, 26(1): 34-36. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2006.01.010.
- [10] 张炜, 汤正义, 王卫庆, 等. 亚临床及肾上腺腺瘤型库欣综合征患者手术前后代谢综合征症状变化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(6): 545-548. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2006.06.011.
- [11] Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(4): 1440-1448. DOI: 10.1210/jcem.85.4.6515.
- [12] Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Therapy of Endocrine Disease: improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(6): R283-R295. DOI: 10.1530/eje-16-0465.
- [13] Salcuni AS, Morelli V, Eller Vainicher C, et al. Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(3): 261-269. DOI: 10.1530/eje-15-0977.
- [14] 刘梦思, 张文婧, 朱科盈, 等. 亚临床库欣综合征的临床特征及手术与保守治疗预后比较[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(36): 2834-2840. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200213-00274.
- [15] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 男性骨质疏松症诊疗指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(5): 381-395. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2020.05.001.
- [16] 廖二元, 袁凌青. 内分泌代谢病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [17] Barnett R. Cushing's syndrome[J]. Lancet, 2016, 388(10045): 649. DOI: 10.1016/s0140-6736(16):31280-6.

(收稿日期: 2021-09-15)

## · 消息 ·

### 撤稿声明

撤稿: 2 型糖尿病患者血清胆红素水平与糖尿病足的相关性(国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(2): 81-86)

我们在《国际内分泌代谢杂志》2020 年第 40 卷第 2 期发表的“2 型糖尿病患者血清胆红素水平与糖尿病足的相关性”<sup>[1]</sup>一文数据与 2017 年温州医科大学第一附属医院 Jifan Chen 等发表的《Inverse Relationship Between Serum Bilirubin Levels and Diabetic Foot in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus》高度重合, 涉嫌抄袭, 特申请从《国际内分泌代谢杂志》撤稿, 并就此带来的不便向编辑部致歉。

裴翔、欧阳茹、陈铅琴

2021 年 12 月 3 日

- [1] 张裴翔, 欧阳茹, 陈铅琴, 等. 2 型糖尿病患者血清胆红素水平与糖尿病足的相关性[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(2): 81-86.