

## · 病例报告 ·

# 1 例原发性醛固酮增多症合并亚临床库欣综合征的病例报道及文献复习

廖云艳<sup>1</sup> 宋颖<sup>1</sup> 杨淑敏<sup>1</sup> 郑燕<sup>2</sup> 李启富<sup>1</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400016; <sup>2</sup>重庆垫江县人民医院内分泌科, 重庆 408300

通信作者: 李启富, Email: liqifu@yeah.net

**基金项目:** 国家重点研发计划 (2021YFC2501600-2021YFC2501603); 国家自然科学基金 (U21A20355、82100833); 重庆市科卫联合医学科研项目 (2022ZDXM003); 重庆医科大学智慧医学项目 (ZHYX202113)

**Primary hyperaldosteronism complicated with subclinical Cushing's syndrome: a case report and literature review** Liao Yunyan<sup>1</sup>, Song Ying<sup>1</sup>, Yang Shumin<sup>1</sup>, Zheng Yan<sup>2</sup>, Li Qifu<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, People's Hospital of Dianjiang County, Chongqing 408300, China  
Corresponding author: Li Qifu, Email: liqifu@yeah.net

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2021YFC2501600-2021YFC2501603); National Natural Science Foundation of China (U21A20355, 82100833); Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission (2022ZDXM003); Intelligent Medicine Research Project of Chongqing Medical University (ZHYX202113)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220809-08012

原发性醛固酮增多症 (primary aldosteronism, PA; 简称原醛症), 是一组以高血压、低血钾、血浆醛固酮增高和肾素降低为主要特点的临床综合征。PA 是最常见的继发性高血压疾病, 研究报道约 6.1% 的高血压是由 PA 导致的, 而在难治性高血压患者中, PA 的患病率可高达 17%~23%<sup>[1]</sup>。亚临床库欣综合征 (subclinical Cushing's syndrome, SCS) 是轻度内源性皮质醇分泌增多但缺乏皮质醇增多症典型临床表现 (如满月脸、水牛背、皮肤紫纹等) 的综合征。国内虽然已有学者对原醛症合并亚临床库欣综合征 (PA/SCS) 进行了报道<sup>[2-3]</sup>, 但极少有患者进行术后免疫组化、基因诊断及随访等资料, 本文通过分享 1 例 PA/SCS 患者的详细诊治过程, 希望为临床医生提供一些借鉴。

## 1 病情介绍

患者女性, 50 岁, 因“血压增高 9 年, 血钾降低 2 个月”入院。9 年前发现血压增高, 为 200/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。近半年口服多沙唑嗪 4 mg qd、厄贝沙坦片 150 mg qd、非洛

地平缓释片 2.5 mg qd、美托洛尔缓释片 23.75 mg qd, 血压波动在 175/75 mmHg 左右。2 个月前, 患者因胆囊结石住院, 期间反复发生低钾血症 (具体不详), 腹部 CT 显示双侧肾上腺结节 (图 1), 遂至重庆医科大学附属第一医院门诊。调整降压药为多沙唑嗪 4 mg bid, 地尔硫卓胶囊 90 mg qd, 2 周后收入内分泌科。患者平素健康, 否认糖尿病、冠心病、传染病等病史。否认吸烟饮酒史, 儿子和母亲均有高血压病史。

体格检查: 体温 36.5℃, 脉搏 80 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 161/81 mmHg, 体重 68 kg, 身高 158 cm, 体重指数 27.24 kg/m<sup>2</sup>。无向心性肥胖、满月脸、水牛背、皮肤紫纹等, 心、肺、腹部查体无异常, 四肢肌力、肌张力正常。

实验室检查: 血常规、尿常规、粪便常规、肝肾功能、血脂、凝血功能均正常; 血糖 4.4 mmol/L, 血钾波动在 3.2~4.2 mmol/L (3.5~5.5 mmol/L); 当血钾为 3.2 mmol/L 时, 24 h 尿钾为 122.2 mmol (>25 mmol 为高尿钾); 心电图未见异常; 心脏超声

提示左房增大。

## 2 诊断

### 2.1 定性诊断

2.1.1 原醛症诊断 具体结果见表 1。患者血浆醛固酮浓度 (PAC)/直接肾素浓度 (PRC) 比值 (ARR) 63.91 pg/ $\mu$ U, 大于筛查切点 (参考值 <20 pg/ $\mu$ U), 提示原醛症筛查阳性。进而对患者行确诊试验, 生理盐水试验 (SIT)、卡托普利抑制试验 (CCT) 后醛固酮浓度分别为 96 pg/ml (参考值 <80 pg/ml)、150 pg/ml (参考值 <110 pg/ml), 确立原醛症诊断。

2.1.2 皮质醇分泌功能 具体结果见表 2。患者 1 mg 过夜地塞米松抑制试验 (ODST) 及经典小剂量地塞米松抑制试验 (LDDST) 后 8:00 血浆皮质醇均大于 50 nmol/L, 存在皮质醇自主分泌, 结合患者无典型皮质醇增多症的临床表现, 故诊断患者为亚临

床库欣综合征。

其他: 血儿茶酚胺代谢物、血沉、C 反应蛋白、结核抗体、性激素、浅表淋巴结彩超均未见异常。

2.2 定位诊断 肾上腺增强 CT: 患者肾上腺 CT 显示双侧病变。左肾上腺外侧支可见一低密度结节, 大小为 1.9 cm $\times$ 1.7 cm; 右肾上腺内侧支有一直径 1 cm 结节。双侧肾上腺增强后不均匀强化, 左侧肾上腺结节强化更明显 (图 1)。

肾上腺静脉取血 (AVS): 顺序采集左侧、右侧肾上腺静脉以及下腔静脉血, 之后予以 25 U 促肾上腺皮质激素 (ACTH) (上海上药第一生化药业有限公司, 国药准字 H31022101) 静推, 15 min 后再次采集左侧、右侧肾上腺静脉以及下腔静脉血。检测血醛固酮及皮质醇水平。本患者 ACTH 兴奋前后优势侧指数 (LI) 分别为 74.14、9.06, 提示右侧肾上腺醛固酮优势分泌 (表 3)。

表 1 原醛症诊断试验

	PAC (pg/ml)	PRC ( $\mu$ U/ml)	ARR (pg/ $\mu$ U)	阳性标准
ARR 筛查	209	3.27	63.91	ARR $\geq$ 20
SIT 前	190	3.24	58.64	
SIT 后	96	1.96	48.98	SIT 后 PAC > 80
CCT 前	191	2.21	86.43	
CCT 后	150	5.34	28.09	CCT 后 PAC > 110

注: PAC: 醛固酮; PRC: 直接肾素浓度; ARR: 醛固酮/直接肾素浓度; SIT: 生理盐水试验; CCT: 卡托普利抑制试验

表 2 亚临床库欣综合征诊断试验

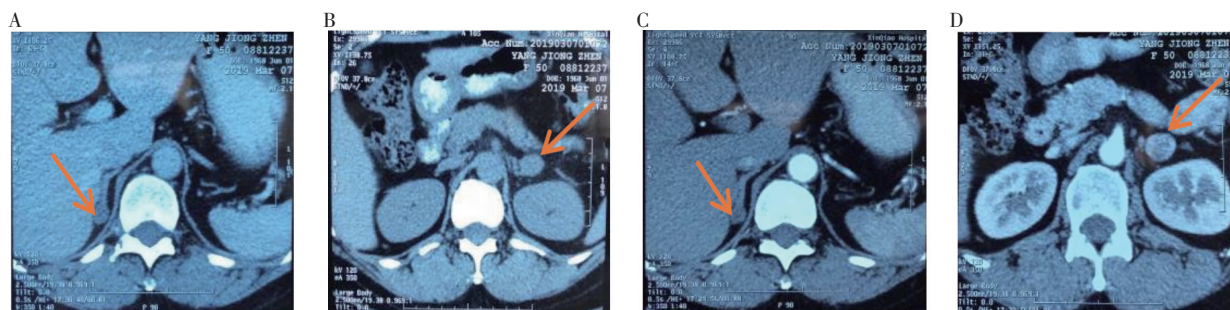
	皮质醇 (nmol/L)	ACTH (pg/ml)	24h UFC (nmol/24 h)	ODST 后皮质醇 (nmol/L)	LDDST 后皮质醇 (nmol/L)
8:00	270.67 (124.20~662.40)	13.08 (7.20~63.30)	373.02 (160~1112)	128.38	198.20
16:00	201.99 (49.68~179.40)	6.00			
0:00	121.87 (12.80~82.50)	2.41			

注: 括号内数据为正常参考范围; ACTH: 促肾上腺皮质激素; 24 h UFC: 24 h 尿游离皮质醇; ODST: 1 mg 过夜地塞米松抑制试验; LDDST: 经典小剂量地塞米松抑制试验

表 3 双侧肾上腺静脉取血结果

静脉	采样时间	醛固酮 (pg/ml)	皮质醇 (nmol/L)	选择指数	校正后 醛固酮	标化的 醛固酮比	优势侧指数 (LI)
ACTH 兴奋前							
下腔静脉	10:17	174	236.34		0.74		
左侧肾上腺	10:22	394	1088.17	4.6	0.36	0.49	
右侧肾上腺	10:07	30100	1127.87	4.8	26.69	36.25	74.14
ACTH 兴奋后							
下腔静脉	10:45	355	426.37		0.83		
左侧肾上腺	10:45	3470	9805	23.0	0.35	0.43	
右侧肾上腺	10:45	41200	12994	30.5	3.17	3.81	9.06

注: ACTH: 促肾上腺皮质激素; 选择指数 = 肾上腺静脉皮质醇/下腔静脉皮质醇; 校正后醛固酮 = 同侧醛固酮/同侧皮质醇; 标化的醛固酮比 = 肾上腺静脉(醛固酮/皮质醇)/下腔静脉(醛固酮/皮质醇); 优势分泌侧指数 = 优势侧(醛固酮/皮质醇)/对侧(醛固酮/皮质醇); 插管成功标志: 非 ACTH 兴奋时, 选择指数  $\geq$  2; ACTH 兴奋时, 选择指数  $\geq$  3; 优势分泌侧判断标准: 非 ACTH 兴奋时, 优势侧指数 (LI) > 2; ACTH 兴奋时, LI  $\geq$  4.0



注:A、B 为肾上腺平扫 CT;C、D 为肾上腺增强 CT;左肾上腺外侧支可见一个大小为 1.9 cm×1.7 cm 的结节;右肾上腺内侧支有一直径 1 cm 结节

图 1 肾上腺 CT

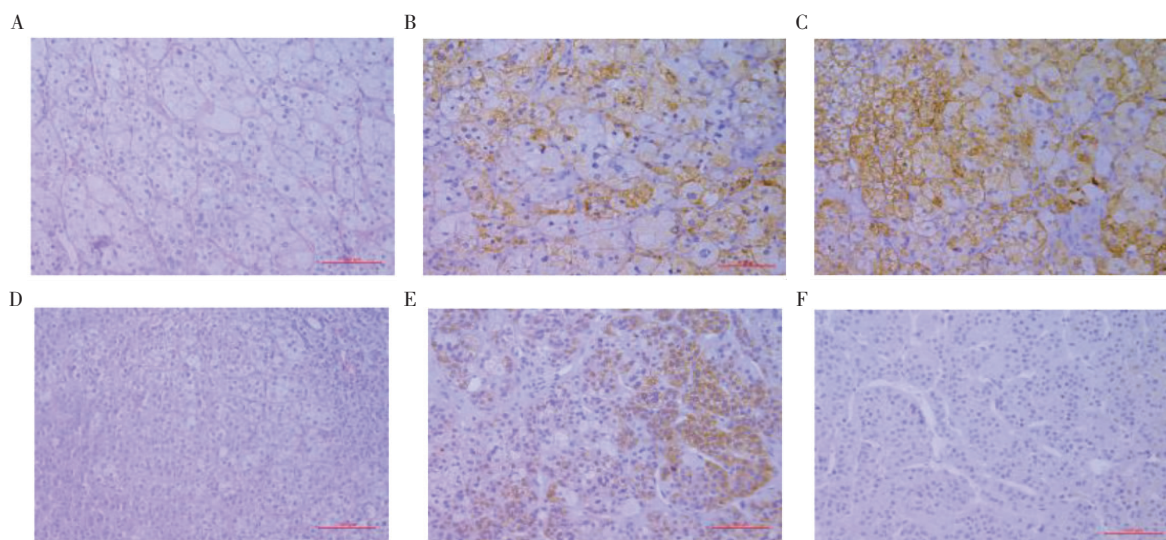
### 3 治疗

根据定性和定位诊断结果,该患者原醛症确诊,且为右侧醛固酮优势分泌。同时存在皮质醇自主高分泌,但无相关的临床表现及体征,结合 ACTH 偏低,考虑为非 ACTH 依赖性亚临床库欣综合征。经多学科讨论后,建议患者先行腹腔镜下右侧肾上腺肿瘤切除术。术后大体标本肉眼可见 1 个结节,呈黄色,直径约 1 cm,密度均匀,与正常肾上腺边界清,包膜明显。

右侧肾上腺肿瘤切除术后 1 月于我院复查,血压 150/86 mmHg,醛固酮 54.1 pg/ml,肾素 50.27 μU/ml,ARR1.1 pg/μU,血钾 4.5 mmol/L,根据国际原醛症随访标准,患者原醛症生化完全缓解。此时 ODST 后皮质醇 176.49 nmol/L,患者仍存在皮质醇自主高分泌,考虑左侧皮质醇瘤可能。遂再次于我院泌尿外科行腹腔镜下左侧肾上腺肿瘤切除术,大体标本肉眼可见 1 个结节,大小为 2.0 cm

×1.5 cm,肿瘤组织内可见出血坏死,与正常肾上腺边界清,包膜明显。术后予氢化可的松补充治疗 3 月,停药 1 月后复查 ODST:皮质醇分泌被抑制,血压 121/80 mmHg。

病理结果为双侧肾上腺皮质腺瘤。对双侧肿瘤组织分别进行 11β-羟化酶(CYP11B1,皮质醇合成关键酶)、醛固酮合成酶(CYP11B2)免疫组化染色,结果为右侧 CYP11B1 弱阳性,CYP11B2 强阳性,即右侧肿瘤主要由合成醛固酮的细胞组成;左侧 CYP11B1 强阳性,CYP11B2 阴性,即左侧肿瘤主要由合成皮质醇的细胞组成(图 2)。进一步对双侧肿瘤进行热点突变基因筛查,右侧为 *KCNJ5* 突变(c. 451G>A p. G151R)(图 3);对左侧标本检测未发现 *PRKACA* 基因热点突变。综上,患者最终诊断为:原发性醛固酮增多症(右肾上腺醛固酮瘤),亚临床库欣综合征(左肾上腺皮质醇瘤)。



注:A、B、C 分别为右侧瘤苏木精-伊红、11β-羟化酶、醛固酮合成酶染色;D、E、F 分别为左侧瘤苏木精-伊红、11β-羟化酶、醛固酮合成酶染色;右侧瘤 11β-羟化酶弱阳性,醛固酮合成酶强阳性;左侧瘤 11β-羟化酶阳性,醛固酮合成酶阴性

图 2 肾上腺肿瘤免疫组化染色



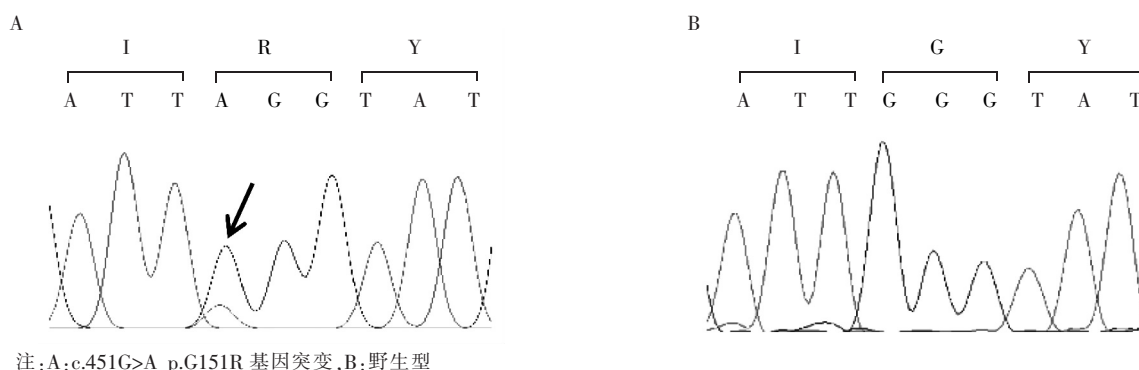


图3 右侧肾上腺皮质腺瘤 *KCNJ5* 突变测序

#### 4 分析与讨论

本文报道了1例原醛症合并亚临床库欣综合征患者,通过临床表现、辅助检查、病理分析、分子诊断等多种手段证实为右侧肾上腺醛固酮瘤,左侧肾上腺皮质醇瘤。该病例中的诊治过程及一些关键信息可为临床医生提供借鉴。

PA/SCS是指同一患者同时存在醛固酮及皮质醇激素过度分泌。PA/SCS的病变部位:左侧发生率约50.0%,右侧为35.7%,双侧为14.3%<sup>[4]</sup>。日本学者根据病灶来源将PA/SCS分为6种类型:(1)单侧共分泌瘤。(2)单侧不同瘤。(3)一侧共分泌瘤合并对侧醛固酮瘤。(4)一侧不同瘤合并对侧醛固酮瘤。(5)一侧皮质醇自主分泌合并对侧醛固酮瘤。(6)一侧皮质醇瘤合并双侧皮质增生<sup>[5]</sup>。本文报道的病例即为第5种类型。通过文献检索发现,既往也有相关报道<sup>[6-7]</sup>,但本例资料齐全,包括AVS、免疫组化、基因诊断、随访结果等资料。

国外研究结果表明,PA患者中约21%合并SCS<sup>[5]</sup>,国内研究报道该比例为10.0%~11.5%<sup>[2-3]</sup>。由此可见,PA/SCS患者并不少见。研究报道,在81例SCS患者中,有2例(2.5%)发展成库欣综合征,1例(1.2%)发展为合并原醛症<sup>[8]</sup>,提示SCS继续发展成显性激素分泌异常的概率较小。但PA/SCS的危害不容忽视。大部分研究表明,PA/SCS与PA相比,两组血压无明显差异,然而PA/SCS患糖尿病的几率更高<sup>[9-10]</sup>,Akehi等<sup>[11]</sup>发现PA患者糖尿病发生率较高主要与SCS相关。最新研究比较了PA/SCS患者和PA患者的血管纤维化程度及踝肱搏动传导速度(baPWV),发现PA/SCS患者的baPWV更慢、血管纤维化更重,且ODST后皮质醇水平与baPWV及血管纤维化程度相关<sup>[10]</sup>。由此可见,与PA患者相比,PA/SCS的心血管疾病风险更大。

指南建议对所有明确诊断原醛症的患者,尤其

是当单侧肿瘤超过2 cm或存在双侧肾上腺肿瘤时,均完善ODST筛查亚临床库欣综合征。目前亚临床库欣综合征尚无统一的诊断标准,在现有的指南中,ODST均被列为首选。2018年,日本内分泌协会提出SCS的诊断标准:ODST后血皮质醇浓度 $\geq 138$  nmol/L时可诊断SCS;当皮质醇浓度介于50~138 nmol/L时,需结合ACTH、皮质醇分泌昼夜节律等辅助诊断<sup>[12]</sup>。本病例ODST后血皮质醇浓度为128.38 nmol/L,结合ACTH偏低,支持SCS诊断。AVS是目前PA分型的重要方法之一。值得注意的是,PA/SCS患者肾上腺同时分泌过量皮质醇,可能会干扰AVS的结果解读,因此,需要慎重判断优势侧。但本例患者AVS显示典型的醛固酮右侧肾上腺优势分泌,轻度皮质醇自主分泌对AVS结果判断影响不大。Goupil等<sup>[13]</sup>提出通过测量AVS血样中甲氧基肾上腺素的浓度对醛固酮进行校正从而避免误判;也有研究使用ACTH兴奋下的醛固酮绝对值直接判断分泌优势侧,但采用哪种方法解读AVS目前仍需进一步研究。

CYP11B2/CYP11B1免疫组化染色是评价局部组织分泌醛固酮、皮质醇的有用工具,能弥补常规病理诊断无法对醛固酮瘤、皮质醇瘤进行功能判断的缺陷。本例右侧肾上腺结节CYP11B1染色弱阳性而CYP11B2强阳性,证实其为醛固酮瘤;左侧CYP11B1强阳性而CYP11B2阴性,证实左侧肿瘤分泌皮质醇。亚洲人中,醛固酮瘤最常见的体细胞基因突变是*KCNJ5*,本病例右侧肾上腺瘤为*KCNJ5*基因突变(c.451G>A p.G151R)。库欣综合征中*PRKACA*基因突变最常见,其比例可达35%~65.5%,其次为*GNAS*和*CTNNB1*基因突变,分别占4.8%~17.5%、15.9%<sup>[14-16]</sup>。既往报道的SCS中,罕有*PRKACA*基因突变<sup>[17-19]</sup>,最近中国台湾地区一项研究发现,30例PA/SCS患者中有7例(23.3%)为

*PRKACA* 突变, 4 例 (13.3%) 为 *GNAS* 突变<sup>[20]</sup>。本例患者仅做了 *PRKACA* 热点突变基因测序, 未验证 *GNAS*、*CTNNB1* 等基因序列。

醛固酮及皮质醇过量分泌均会导致心血管疾病发生、内分泌代谢紊乱等, 当肾上腺 CT 发现双侧肿瘤时, 明确肿瘤的激素分泌功能及评估手术指征是治疗的关键。现有指南或共识均建议: 当 SCS 患者存在难治性高血压、全身性肥胖、糖耐量受损、骨质疏松或血脂异常等情况时, 应积极考虑手术治疗<sup>[12, 21]</sup>。本病例右侧肾上腺肿瘤切除术后 ODST 后皮质醇为 176.49 nmol/L (>138 nmol/L), 且仍存在高血压, 符合 SCS 手术指征。患者双侧肾上腺均为功能性肿瘤, 且双侧肿瘤均满足手术指征, 虽然原则上单侧原醛症应行患侧肾上腺全切术, 但为了避免该患者手术后发生肾上腺皮质功能不全, 故选择了双侧肾上腺肿瘤切除术。该患者双侧肾上腺肿瘤手术后原醛症生化完全缓解, 血压均恢复正常, 预后良好。

综上, 本病例除了常规的临床诊治方法及术后常规病理外, 免疫组化及遗传学检测也是诊治过程的重要补充, 患者诊治过程完整, 资料齐全, 可以为该类疾病的临床诊治提供借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (5): 1889-1916. DOI: 10.1210/jc.2015-4061.
- [2] 魏晶翠, 陈小叶, 张俊清, 等. 原发性醛固酮增多症合并肾上腺性库欣综合征的临床特点 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (36): 2828-2833. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200519-01585.
- [3] 刘欣雨, 马文君, 姜莹, 等. 31 例原发性醛固酮增多症合并亚临床库欣综合征患者回顾分析 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (10): 996-999. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.10.010.
- [4] Yasuda S, Hikima Y, Kabeya Y, et al. Clinical characterization of patients with primary aldosteronism plus subclinical Cushing's syndrome [J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20 (1): 9. DOI: 10.1186/s12902-020-0490-0.
- [5] Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, et al. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome [J]. Endocr J, 2011, 58 (7): 543-551. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-402.
- [6] Ren K, Wei J, Liu Q, et al. Hypercortisolism and primary aldosteronism caused by bilateral adrenocortical adenomas: a case report [J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19 (1): 63. DOI: 10.1186/s12902-019-0395-y.
- [7] Zhang Y, Tan J, Yang Q, et al. Primary aldosteronism concurrent with subclinical Cushing's syndrome: a case report and review of the literature [J]. J Med Case Rep, 2020, 14 (1): 32. DOI: 10.1186/s13256-020-2353-8.
- [8] Falcetta P, Orsolini F, Benelli E, et al. Clinical features, risk of mass enlargement, and development of endocrine hyperfunction in patients with adrenal incidentalomas: a long-term follow-up study [J]. Endocrine, 2021, 71 (1): 178-188. DOI: 10.1007/s12020-020-02476-1.
- [9] Katabami T, Matsuba R, Kobayashi H, et al. Primary aldosteronism with mild autonomous cortisol secretion increases renal complication risk [J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186 (6): 645-655. DOI: 10.1530/eje-21-1131.
- [10] Tsai CH, Liao CW, Wu XM, et al. Autonomous cortisol secretion is associated with worse arterial stiffness and vascular fibrosis in primary aldosteronism: a cross-sectional study with follow-up data [J]. Eur J Endocrinol, 2022, 187 (1): 197-208. DOI: 10.1530/eje-21-1157.
- [11] Akehi Y, Yanase T, Motonaga R, et al. High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: a large, multicenter cohort study in Japan [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (5): 938-945. DOI: 10.2337/dc18-1293.
- [12] 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.
- [13] Goupil R, Wolley M, Ungerer J, et al. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015, 2015: 150075. DOI: 10.1530/EDM-15-0075.
- [14] Goh G, Scholl UI, Healy JM, et al. Recurrent activating mutation in *PRKACA* in cortisol-producing adrenal tumors [J]. Nat Genet, 2014, 46 (6): 613-617. DOI: 10.1038/ng.2956.
- [15] Cao Y, He M, Gao Z, et al. Activating hotspot L205R mutation in *PRKACA* and adrenal Cushing's syndrome [J]. Science, 2014, 344 (6186): 913-917. DOI: 10.1126/science.1249480.
- [16] Sato Y, Maekawa S, Ishii R, et al. Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome [J]. Science, 2014, 344 (6186): 917-920. DOI: 10.1126/science.1252328.
- [17] Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (11): 1019-1028. DOI: 10.1056/NEJMoa1310359.
- [18] Li X, Wang B, Tang L, et al. Clinical characteristics of *PRKACA* mutations in Chinese patients with adrenal lesions: a single-centre study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85 (6): 954-961. DOI: 10.1111/cen.13134.
- [19] Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome [J]. Lancet, 2015, 386 (9996): 913-927. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61375-1.
- [20] Wu WC, Peng KY, Lu JY, et al. Cortisol-producing-adenoma related somatic mutations in unilateral primary aldosteronism with concurrent autonomous cortisol secretion: their prevalence and clinical characteristics [J]. Eur J Endocrinol, 2022, 187 (4): 519-530. DOI: 10.1530/EJE-22-0286.
- [21] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: european society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175 (2): G1-g34. DOI: 10.1530/EJE-16-0467.

(收稿日期: 2022-08-09)