

· 病例报告 ·

肾上腺醛固酮-皮质醇共分泌瘤 2 例报道并文献复习

王冬¹ 王若秋¹ 朱兴艳² 张巧¹ 罗敏¹¹贵黔国际总医院内分泌代谢科, 贵阳 550018; ²贵黔国际总医院病理科, 贵阳 550018

通信作者: 罗敏, Email: luomin2544@sina.com

Adrenal aldosterone and cortisol co-producing adenoma: Two cases report and literature review

Wang Dong¹, Wang Ruoqiu¹, Zhu Xingyan¹, Zhang Qiao¹, Luo Min¹. Department of Endocrinology & Metabolism, Guiqian International General Hospital, Guiyang 550018, China

Corresponding author: Luo Min, Email: luomin2544@sina.com

DOI: 10.3760/ema.j.cn121383-20221104-11010

醛固酮瘤 (aldosterone producing adenoma, APA) 与皮质醇瘤 (cortisol producing adenoma, CPA) 是两种常见的肾上腺皮质功能腺瘤, 分别分泌过量的醛固酮和皮质醇激素入血, 导致以高血压和糖脂代谢紊乱为主的临床表现。对于临床上伴显著皮质醇自主分泌的醛固酮瘤, 被称为醛固酮-皮质醇共分泌瘤 (adrenal aldosterone-and cortisol producing-adenoma, A/CPA), 因其较 APA 患者有更高的心血管风险引起临床关注^[1]。近年来国内外相继出现关于肾上腺 A/CPA 的报道, 为了进一步了解 A/CPA 患者的特征, 本文对 2019—2021 年在贵黔国际总医院内分泌代谢科诊治的 2 例 A/CPA 病例作如下报道。

1 病例介绍

病例 1, 患者, 女性, 54 岁, 因“视物模糊、头晕、头疼、腹胀 2 年”入院。有高血压病史 2 年, 服用“苯磺酸左旋氨氯地平 5 mg qd, 厄贝沙坦 150 mg qd”治疗, 血压控制在 140 ~ 160/80 ~ 95 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。9 个月前外院行上腹部 CT 平扫示“左侧肾上腺增生”, 未予重视, 后头晕、头痛持续, 以“高血压查因”入院。1 年前外院行内镜下结肠息肉切除术。否认糖尿病、高血压家族史。入院查体: 血压 140/92 mmHg, 体重指数 (BMI) 22.9 kg/m², 腰围 80 cm, 无满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤紫纹、双下肢水肿等体征, 心肺腹无特殊。辅助检查: 血钾 3.48 mmol/L, 尿钾 36.1 mmol/24 h, 甘油三酯 1.97 mmol/L, 总胆固醇 5.35 mmol/L, 口服葡萄糖耐量试验示空腹血糖

7.09 mmol/L, 2 h 血糖 14.61 mmol/L, 糖化血红蛋白 8.2%。血浆醛固酮 (ALD) 54.22 ng/dl、血浆肾素活性 (PRA) 0.41 ng · ml⁻¹ · h⁻¹, 醛固酮肾素比值 (ARR) 132, 卡托普利试验示 2 h 血浆 ALD 49.64 ng/dl (抑制率 < 30%), 初步诊断原发性醛固酮增多症 (PA): APA 所致? 另外患者晨 8 点血皮质醇 19.25 μg/dl, 1 mg 过夜地塞米松抑制试验 (DST) 后血皮质醇 16.56 μg/dl, 小剂量地塞米松抑制试验 (LDDST) 后血皮质醇 15.73 μg/dl, 促肾上腺皮质激素 (ACTH) < 5 pg/ml, 支持患者存在 ACTH 非依赖性库欣综合征 (CS), 具体见表 1。血浆游离甲氧基去甲肾上腺素 (NMN) 及游离甲氧基肾上腺素 (MN) 未见异常。结合患者肾上腺 CT 平扫+增强提示: 左侧肾上腺大腺瘤, 大小约 2.74 cm × 2.94 cm (图 1), 因此该病例诊断为 A/CPA。术后病理示肾上腺皮质腺瘤 (图 2)。术后予醋酸泼尼松 5 mg/d 治疗 (半年后停用)。随访患者术后未服用降压药物及降糖药物, 血压控制在 110 ~ 125/70 ~ 80 mmHg, 糖化血红蛋白 5.3%, ALD 20.89 ng/dl, PRA 1.83 ng · ml⁻¹ · h⁻¹, ARR 11.42, ACTH 9.68 pg/ml, 1 mg 过夜 DST 后血皮质醇 0.59 μg/dl, 视物模糊、头晕头痛不适均完全缓解, 未再发。

病例 2, 患者, 女性, 60 岁, 因“视物模糊 10 年, 左侧肢体麻木 2 年”入院。10 年前在外院诊断 2 型糖尿病, 长期予“门冬 30 胰岛素皮下注射”治疗, 后加用“二甲双胍 0.5 g bid、达格列净 10 mg qd”, 血糖控制不佳, 此次以“2 型糖尿病”收入院。有高血压

压病史 10 年,服用“苯磺酸左旋氨氯地平 5 mg qd,厄贝沙坦 150 mg qd”治疗,血压控制在 150~170/80~100 mmHg。10 年前外院诊断甲状腺癌行甲状腺右叶切除术(具体病理不详),目前予“优甲乐 50 μg qd”治疗。8 年前外院发现“右侧肾上腺增生”,未给予特殊处理。1 年前行内镜下结肠息肉切除术。否认糖尿病、高血压家族史。入院查体:血压 159/84 mmHg, BMI 27.5 kg/m²,腰围 94 cm,可见满月脸,水牛背,向心性肥胖,腹部皮肤可见紫纹,双下肢轻度水肿等特征,脸部未见色素痣和蓝痣,眼睑、唇周、结膜及巩膜未见斑点状色素沉着,心肺腹无特殊。辅助检查:血钾 3.37 mmol/L,尿钾 26.64 mmol/24 h,甘油三酯 6.09 mmol/L,总胆固醇 6.48 mmol/L,空腹血糖 8.2 mmol/L,餐后血糖 10.3 mmol/L,糖化血红蛋白 7.3%。血浆 ALD 37.71 ng/dl 及 PRA 1.03 ng·ml⁻¹·h⁻¹[钙离子拮抗剂(CCB)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)停用洗脱时间未到 2 周], ARR>30, 盐水输注试验后 ALD 30.67 ng/dl, 虽然 PRA>1 ng·ml⁻¹·h⁻¹, 但是考虑存在 CCB 及 ARB 导致的假阴性, 初步诊断 PA; APA 所致。另外患者 1 mg 过夜 DST 后血皮质醇 13.22 μg/dl, LDDST 后血皮质醇 13.74 μg/dl, ACTH<5 pg/ml, 支持患者存在 ACTH 非依赖性 CS, 具体见表 1。MN 及 NMN 未见异常, 甲状腺超声示

甲状腺右侧切除术后, 甲状腺左侧叶囊肿 [TI-RADS; 2 类(0.26 cm×0.21 cm×0.35 cm)], 肾上腺 CT 平扫+增强: 右侧肾上腺占位, 倾向于良性, 腺瘤可能, 大小约 2.5 cm×2.6 cm(图 1), 心脏超声提示左房稍增大, 室间隔、左室后壁增厚。乳腺超声未见异常, 妇科超声多发性子宫肌瘤(FIGO 4 型)。因此该病例诊断为 A/CPA。术后病理示肾上腺皮质腺瘤伴皮质增生(图 2), 术后醋酸泼尼松 5 mg/d 治疗(一年后停用)。术后近一年, 随访患者术后未服用降压药物及降糖药物, 满月脸、水牛背明显改善, BMI 23.3 kg/m², 腰围 84 cm, 血压控制在 120~130/72~82 mmHg, 糖化血红蛋白 6.4%, 甘油三酯及总胆固醇均正常, ALD 20.89 ng/dl, PRA 1.83 ng·ml⁻¹·h⁻¹, ARR 11.42, ACTH 10.26 pg/ml, 1 mg 过夜 DST 后血皮质醇 0.68 μg/dl。

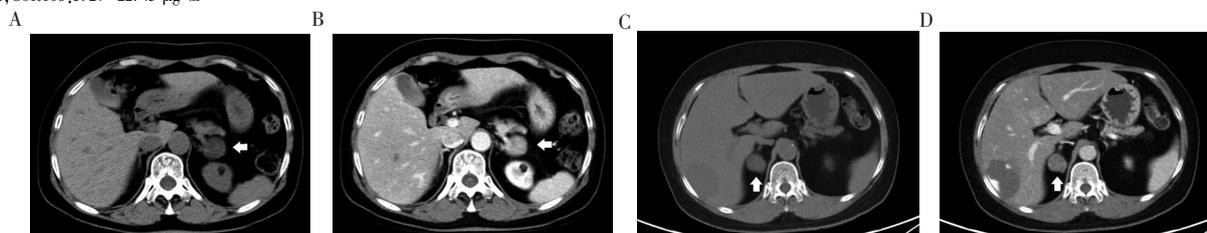
2 讨论

肾上腺皮质有功能的腺瘤中, 典型 CPA 患者表现为 CS, 以糖脂代谢紊乱为主要特征, 典型 APA 患者表现为 PA, 以高血压及低血钾为主要特征, 而 A/CPA 会出现高血压和糖脂代谢紊乱兼有的临床表现, 因其往往是在确诊 PA 患者中通过行 CS 筛查而被确诊, 故目前认为其可能是 APA 的一种特殊类型^[2], 占据 PA 的比例甚至可能超过 10%^[3], 综合目前的研究报道, A/CPA 有以下的特点: (1) 临床特征

表 1 病例 1 和病例 2 的筛查、确诊试验

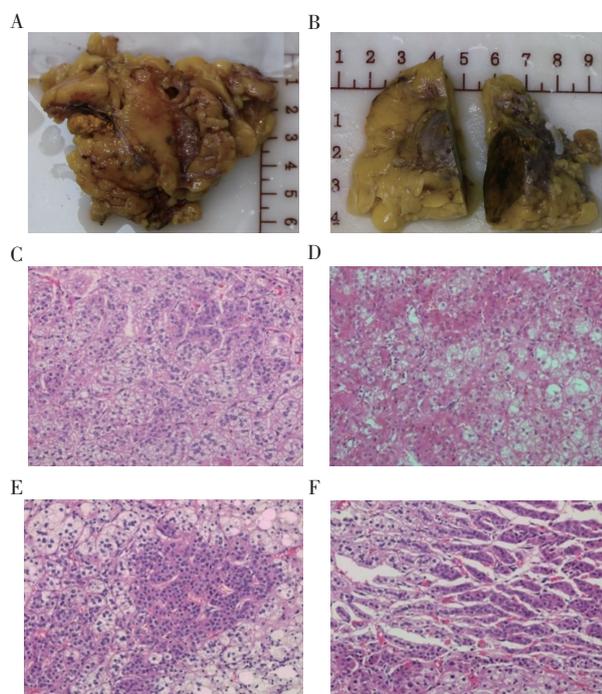
原发性醛固酮增多症筛查及确诊试验						库欣综合征筛查及定位检查						
立位血浆 PRA (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	ARR	盐水输注试验		卡托普利抑制试验		血清 CORT8 (μg/dl)	血清 CORT16 (μg/dl)	血清 CORT24 (μg/dl)	1 mg 过夜 DST 后血清 CORT08 (μg/dl)	LDDST 后血清 CORT08 (μg/dl)	HDDST 后血清 CORT08 (μg/dl)	ACTH (pg/ml)
		盐水输注后血浆 ALD (ng/dl)	0 h 血浆 ALD (ng/dl)	2 h 血浆 ALD (ng/dl)	ALD 抑制率%							
0.41	132	-	49.83	49.64	0.38	19.25	7.99	7.57	16.56	15.73	19.25	<5
1.03	36.6	30.67	-	-	-	15.37	13.25	8.14	13.22	13.74	15.99	<5

注: ARR: 血浆醛固酮水平与血浆肾素活性比值; ALD: 醛固酮; PRA: 肾素活性; ACTH: 促肾上腺皮质激素; CORT 8: 皮质醇(08:00); CORT 16: 皮质醇(16:00); CORT 24: 皮质醇(24:00); DST: 地塞米松抑制试验; LDDST: 经典小剂量地塞米松抑制试验; HDDST: 大剂量地塞米松抑制试验; 正常参考范围: ALD: 5~31 ng/dl; PRA: 1.31~3.95 ng·ml⁻¹·h⁻¹; ACTH: <46 pg/ml; CORT08: 5.27~22.45 μg/dl



注: A: 病例 1 肾上腺 CT 平扫; B: 病例 1 肾上腺 CT 增强; C: 病例 2 肾上腺 CT 平扫; D: 病例 2 肾上腺 CT 增强

图 1 患者肾上腺 CT 结果



注:A:病例1,大体标本,灰黄灰褐不整形组织1块,剖面金黄实性,质软;B:病例2,大体标本,附脂肪组织肾上腺组织,切面见一灰黄灰褐结节,实性,质中;C、E:病例1病理,腺瘤大部分细胞类似束状带样细胞,少部分细胞类似球状带样细胞;D、F:病例2病理,腺瘤大部分细胞类似束状带样细胞,少部分细胞类似球状带样细胞

图2 患者的大体标本及病理学图片(苏木精—伊红染色,×20)

上,A/CPA患者因为醛固酮和皮质醇分泌均偏多,所以会出现血压、血糖、血脂均偏高的情况,合并糖尿病和血脂异常的比例比单一皮质醇或醛固酮分泌的肾上腺腺瘤患者有增高趋势,更容易出现典型的代谢综合征,且以女性患者更多见,并且更容易并发心血管疾病及骨质疏松等疾病^[4-5],本文的2例患者,均为女性,有明确多年的高血压病史,在诊治A/CPA前都存在血压控制欠佳的情况,均存在明确的低钾血症,都合并糖尿病和血脂异常,符合报道的特征。(2)目前认为影响醛固酮-皮质醇共分泌的显著因素主要是年龄和腺瘤直径^[6],研究显示A/CPA比例随着年龄而增加,在30~40岁、40~50岁、>50岁不同年龄段APA中,证实A/CPA的比例逐渐增高,分别为9%、20%、31%。其次腺瘤直径可能是A/CPA的最强预测因子,表现为A/CPA同APA的腺瘤直径亦有较大差异,APA直径一般<2.0 cm^[7],而A/CPA直径明显大于APA^[1],研究报告APA横截面最大直径平均为1.69 cm,而A/CPA患者腺瘤横截面1.0~3.5 cm,平均2.2 cm,其中89%的患者腺瘤直径超过1.5 cm,显示超过1.5 cm

的APA患者中A/CPA比例明显增加^[6]。目前研究报告PA合并皮质醇自主分泌有以下3种类型:①同侧肾上腺单个腺瘤同时分泌醛固酮和皮质醇,此亚型被称为A/CPA。②同侧肾上腺两个腺瘤分别分泌醛固酮和皮质醇。③双侧肾上腺各有一腺瘤分别分泌醛固酮和皮质醇^[8]。本文报道的2例患者属于第一种A/CPA这一类型,为同侧肾上腺单个腺瘤的共分泌状态,这也是目前国内外报道相对较多的PA合并皮质醇自主分泌类型^[3],而后两种类型报道相对较少^[3, 8-9],本文2例患者均为50岁以上,肾上腺腺瘤最大直径均>2.5 cm,符合A/CPA的特点。(3)组织病理特征上,A/CPA存在杂合细胞的特点,Fallo等^[10]发现A/CPA瘤体细胞是由不同比例的球状带样细胞(ZG-like)和束状带样细胞(ZF-like)构成,而A/CPA瘤细胞中ZF-like细胞构成比例更高^[5]。另外A/CPA存在11 β -羟化酶(CYP11B1)和醛固酮合成酶(CYP11B2)表达异质性,瘤体细胞异质性(CYP11B1表达增强)可能是引起APA皮质醇自主分泌的原因之一^[6]。本文2例患者病理均提示腺瘤大部分细胞类似于束状带细胞,少部分细胞类似于球状带细胞,符合报道的特征,遗憾的是没有进一步进行包括CYP11B1和CYP11B2在内的免疫组化染色,缺少更加细化的组织病理学资料。基因突变方面,KCNJ5、CACNA1D、ATP1A1、ATP2B3和CTNNB1等基因突变是导致APA醛固酮自主分泌增多的主要机制^[11],目前在A/CPA中报道最多的是KCNJ5突变^[5, 12],认为KCNJ5突变参与了醛固酮高分分泌的病理生理过程^[6],但尚未证实KCNJ5突变与皮质醇分泌有关。另有研究表明肾上腺PRKACA基因突变可以导致皮质醇分泌增加^[13],但是PRKACA突变与醛固酮分泌之间是否存在关联目前尚未证实。(4)临床诊治上,早期诊断和规范治疗A/CPA具有重要意义,不仅有助于预防术后肾上腺皮质功能减退症甚至肾上腺危象的发生,而且可以改善高皮质醇血症引起的代谢紊乱,降低其他手术并发症如伤口感染的风险。对于A/CPA患者,首选手术治疗,特别是对于伴多种合并症或代谢紊乱者。患者存在皮质醇分泌增多情况,术后更容易出现因下丘脑-垂体轴的长期抑制而导致的肾上腺皮质功能减退症,严重时甚

至发生肾上腺危象^[14],需用糖皮质激素进行替代治疗。目前对于 A/CPA 患者术后糖皮质激素的治疗疗程及剂量推荐,目前未见相关研究,临床实践中需根据患者临床症状、电解质水平、ACTH 及血清皮质醇水平进行个体化判定。本文的 2 例患者均在明确诊断后及时进行了单侧肾上腺病灶的手术治疗,围手术期进行了糖皮质激素的管理,没有发生肾上腺皮质功能减退症及肾上腺危象,术后也进行了半年到一年的糖皮质激素治疗,患者的一般情况良好。

综上所述,对于肾上腺单个腺瘤的患者,如果腺瘤直径更大(通常>2 cm),年龄越大(通常>50 岁),特别是伴有低钾血症、糖脂代谢紊乱的女性患者,要警惕 A/CPA 的可能,术前需规范进行肾上腺结节功能评估,确诊之后需及时进行手术治疗,并在术中术后规范进行糖皮质激素干预,通过多学科的综合规范管理及随访,这类患者因为 A/CPA 导致的糖脂代谢异常、血压异常、肥胖等情况大多能得到很好的改善,减少心血管疾病发生的风险。对于 A/CPA 的病理特征和分子生物学的进一步研究,有助于进一步发现 A/CPA 的发病机制和演变过程,为 A/CPA 的临床诊断提供新的特异性高的辅助检测方法,以及新的治疗靶点提供基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Bhatt PS, Sam AH, Meeran KM, et al. The relevance of cortisol co-secretion from aldosterone-producing adenomas[J]. Hormones (Athens), 2019, 18(3): 307-313. DOI: 10.1007/s42000-019-00114-8.
- [3] 刘欣雨, 马文君, 娄莹, 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] Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, et al. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8): 2512-2518. DOI: 10.1210/jc.2010-2743.
- [5] Tang L, Li X, Wang B, et al. Clinical characteristics of aldosterone-and Cortisol-Coproducing adrenal adenoma in primary aldosteronism[J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018: 4920841. DOI: 10.1155/2018/4920841.
- [6] 徐智新. 中国新诊断高血压原醛症患病率、临床特征及预后研究/醛固酮—皮质醇共分泌的临床特征分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2021.000162.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识(2020 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(9): 727-736. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200615-00444.
- [8] 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.
- [9] Kukidome D, Miyamura N, Sakakida K, et al. A case of cortisol producing adrenal adenoma associated with a latent aldosteronoma; usefulness of the ACTH loading test for the detection of covert aldosteronism in overt Cushing syndrome[J]. Intern Med, 2012, 51(4): 395-400. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.5597.
- [10] Fallo F, Castellano I, Gomez-Sanchez CE, et al. Histopathological and genetic characterization of aldosterone-producing adenomas with concurrent subclinical cortisol hypersecretion; a case series[J]. Endocrine, 2017, 58(3): 503-512. DOI: 10.1007/s12020-017-1295-4.
- [11] Inoue K, Kitamoto T, Tsurutani Y, et al. Cortisol Co-Secretion and clinical usefulness of ACTH stimulation test in primary aldosteronism; a systematic review and biases in epidemiological studies[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645488. DOI: 10.3389/fendo.2021.645488.
- [12] Zhao L, Wan J, Wang Y, et al. Different cell compositions and a novel somatic KCNJ5 variant found in a patient with bilateral adrenocortical adenomas secreting aldosterone and cortisol[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1068335. DOI: 10.3389/fendo.2023.1068335.
- [13] Carsote M. The entity of Conn's syndrome: primary aldosteronism with autonomous cortisol secretion[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(11): 2772. DOI: 10.3390/diagnostics12112772.
- [14] Allan CA, Kaltsas G, Perry L, et al. Concurrent secretion of aldosterone and cortisol from an adrenal adenoma—value of MRI in diagnosis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 53(6): 749-753. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.01022.x.

(收稿日期: 2022-11-04)