

## · 综述 ·

## 妊娠诱发库欣综合征的诊疗进展

吴晗 徐丹 王君 吴炎

深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院,南方科技大学第一附属医院)内分泌科,深圳 518020

通信作者:吴炎,Email:wuyan3@medmail.com.cn

**【摘要】** 妊娠诱发库欣综合征是指妊娠状态所诱发的库欣综合征,一般患者在分娩后或终止妊娠后症状得到缓解。该病非常罕见,但对母体与胎儿均产生严重危害。妊娠诱发库欣综合征和妊娠合并库欣综合征在临床表现上相似,但在发病机制及治疗方法上存在差异,诊断较为困难,治疗面临挑战。本文主要针对妊娠诱发库欣综合征的发病机制、诊断和治疗进行简要综述,旨在为妊娠诱发库欣综合征患者的临床管理提供借鉴。

**【关键词】** 库欣综合征;妊娠;肾上腺增生;促黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体

**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金(82000768);深圳市科技计划项目基础研究面上项目(JCYJ20220530152813030)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230722-07028

**Clinical advances in pregnancy-induced Cushing's syndrome** Wu Han, Xu Dan, Wang Jun, Wu Yan.

Department of Endocrinology, Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College of Jinan University, the First Affiliated Hospital of Nanfang University of Science and Technology), Shenzhen 518020, China

Corresponding author: Wu Yan, Email: wuyan3@medmail.com.cn

**【Abstract】** Pregnancy-induced Cushing's syndrome refers to Cushing's syndrome induced by the state of pregnancy. Generally, patients experience relief in symptoms after delivery or termination of pregnancy. This disease is very rare, but it can cause serious harm to both the mothers and the fetuses. The clinical manifestations of pregnancy-induced Cushing's syndrome and pregnancy with Cushing's syndrome are similar, but there are differences in pathogenesis and treatment methods, making diagnosis difficult and treatment challenging. This article mainly reviews the pathogenesis, diagnosis, and therapies of pregnancy-induced Cushing's syndrome, aiming to provide possible suggestions for the clinical management of this condition.

**【Keywords】** Cushing's syndrome; Pregnancy; Adrenal hyperplasia; LHCGR

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (Youth Fund, 82000768); Basic Research General Project of Shenzhen Science and Technology Plan Project (JCYJ20220530152813030)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230722-07028

妊娠合并库欣综合征(Cushing's syndrome, CS),是指孕前确诊的CS,以及在妊娠期间初次诊断的CS。因CS常导致女性患者排卵障碍和不孕症,故妊娠合并CS较为少见,目前文献报道约200余例<sup>[1]</sup>。其中,妊娠诱发CS更为罕见,全球仅有10余例报道<sup>[2-14]</sup>,临床经验十分有限,在诊断和治疗上都极具挑战。妊娠诱发CS是妊娠合并CS的一个特殊类型,是指妊娠状态所诱发的CS,患者在分娩后或终止妊娠后症状缓解<sup>[15]</sup>。因妊娠诱发CS的发

病机制、治疗方法等与妊娠合并CS存在差异,临床医生对该疾病认识不足,导致对疾病正确诊断的延误,同时面临治疗上的困惑与挑战。本文主要就妊娠诱发CS作一综述,为该类患者的管理提供参考。

## 1 临床表现

妊娠诱发CS患者的临床表现和妊娠合并CS,以及非妊娠女性CS患者并无显著差异。患者主要表现为乏力、体重明显增加、满月脸、多血质、皮肤瘀斑、痤疮及紫纹等<sup>[13]</sup>。1996年加拿大Wallace

等<sup>[5]</sup>报道了 1 例患者多次在妊娠期间出现高皮质醇血症临床及生化表现,每次分娩后症状迅速缓解的病例,首次定义为妊娠诱发的 CS。妊娠诱发 CS 患者每次妊娠后的血、尿皮质醇随着分娩迅速下降。分娩 1 周至数月后,血、尿皮质醇水平降至正常或较低水平,临床症状改善,多数患者再次妊娠时可再次发病<sup>[10]</sup>。区别于妊娠诱发 CS 的患者,妊娠期合并 CS 的患者在产后症状及生化并不缓解。

妊娠期间活动性 CS 会增加母体并发症的发生,包括高血压或先兆子痫;糖代谢异常;骨质疏松及骨折等。同时,也会增加胎儿并发症的发生,包括早产、胎儿宫内发育迟缓、流产及死产等<sup>[16]</sup>。相较于其他病因,妊娠诱发 CS 在妊娠期间面临更多的并发症问题,胎儿的预后也较差<sup>[17]</sup>。

## 2 发病机制

妊娠合并 CS 患者最主要的病因是肾上腺腺瘤自主分泌皮质醇增多,促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平降低,即非 ACTH 依赖性 CS,其次为库欣病。在妊娠前患者大多有肾上腺或(和)垂体影像学异常,多数为肾上腺腺瘤<sup>[18]</sup>。不同于妊娠合并 CS,妊娠诱发 CS 的病因尚不明确。部分妊娠诱发 CS 患者影像学检查垂体及肾上腺无器质性病变,部分患者表现为单侧或双侧肾上腺增生或腺瘤<sup>[2-14]</sup>。目前已报道的妊娠诱发 CS 的病例中,7 例肾上腺影像学无异常,3 例为双侧肾上腺增生,2 例为单侧肾上腺腺瘤,1 例为双侧肾上腺腺瘤<sup>[2-14]</sup>。

因妊娠诱发 CS 患者在妊娠状态才会导致 CS 的发生,故推断在妊娠过程中产生的某种物质可以刺激母体肾上腺,分泌过多皮质醇。肾上腺皮质异常表达促黄体生成素(LH)/绒毛膜促性腺激素(hCG)受体(LHCGR)目前被认为是最有可能的发病机制<sup>[19]</sup>。

**2.1 肾上腺组织异常表达 LHCGR** LHCGR 是一种性腺特异性 G 蛋白耦联受体,通常在人肾上腺皮质细胞中低水平表达,但在一些肾上腺肿瘤可异位表达高水平的 LHCGR<sup>[20]</sup>。非妊娠状态下,月经周期引起的短暂性 LH 升高不足以刺激 LHCGR。而在妊娠期间,由于 hCG 持续高浓度,进而刺激异常表达的 LHCGR,上调环腺苷酸和蛋白激酶通路,皮质醇产生增多而诱发 CS 的发生<sup>[12,21]</sup>。也有学者认为,对于合并肾上腺腺瘤的患者,在妊娠前可能即存在亚临床 CS<sup>[13]</sup>。尤其是在妊娠期间出现严重骨质疏松症及骨折的患者,更提示妊娠前可能长期存在亚临床高皮质醇血症。在妊娠后,由于 hCG 对

LHCGR 的刺激而诱发或加速 CS 的发生<sup>[13]</sup>。Li 等<sup>[12]</sup>报道了 1 例妊娠期间发生的 CS,患者肾上腺磁共振成像(MRI)提示左肾上腺结节,在妊娠期间予保守治疗,血、尿皮质醇在分娩后 8 周自发降至正常。在产后 6 个月进行了左侧肾上腺占位的切除术,免疫组化染色证实患者的肾上腺组织 LHCGR 表达阳性,而黑素皮质激素 2 受体(melanocortin 2 receptor, MC2R)阴性。Chui 等<sup>[9]</sup>报道了 1 例在多次妊娠期间发生 CS 的患者,在分娩后皮质醇水平和症状迅速恢复正常,肾上腺 MRI 显示双侧肾上腺结节性增生。在患者第 9 次妊娠 2 个月后行左侧肾上腺切除术。实时定量 PCR 显示,与正常肾上腺组织相比,患者肾上腺组织中 LHCGR mRNA 表达增加 2 倍,雌激素受体表达降低。同时,肾上腺和外周白细胞基因组 DNA 中 LHCGR/ $\beta$ -肌动蛋白为 1.5,表明存在 LHCGR 基因的种系复制。也有体内及体外研究表明, hCG 刺激使肾上腺皮质祖细胞转化为 LHCGR 阳性表达增生的肾上腺皮质细胞,增加类固醇激素的合成。同时,类固醇激素的前体包括皮质酮、11-脱氧皮质醇、雄烯二酮的水平也在长时间 hCG 刺激下升高,导致患者的临床症状更严重<sup>[14]</sup>。但是,关于 LHCGR 在肾上腺皮质组织中异常表达的分子机制目前尚不清楚。

**2.2 ACTH 分泌增加** ACTH 被认为在妊娠诱发的 CS 中作用较小,因为 ACTH 水平相对受到抑制,同时 MC2R 表达下调。但妊娠后胎盘分泌 ACTH,使得部分患者 ACTH 检测在正常范围,进而刺激肾上腺腺瘤 MC2R 表达,导致皮质醇生成和分泌增加<sup>[22]</sup>。分娩后,予以 ACTH 1-24 类似物刺激后,皮质醇较基线明显升高,而予 hCG 或促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)刺激后皮质醇的水平变化不明显,证明妊娠诱发 CS 是由 ACTH 诱发<sup>[22]</sup>。如分娩后患者皮质醇仍明显升高,则考虑妊娠合并 CS,需要进行定位诊断明确病灶。

**2.3 其他可能的机制** 妊娠期间,胎盘产生的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)、胰岛素样生长因子 2 (Insulin-like growth factor 2, IGF-2) 和雌激素增加,作用于肾上腺组织异常表达的 CRH 受体、IGF-2 受体和雌激素受体,进一步刺激肾上腺分泌过多的皮质醇,这些也可能是妊娠诱发的 CS 发病的分子机制<sup>[15,19]</sup>。

## 3 诊断

妊娠期间诊断 CS 存在很多难点:(1)正常妊娠女性的临床表现和体征可与 CS 重叠。(2)孕期由

于胎盘分泌 ACTH 和 CRH 两种激素,刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴产生皮质醇。同时,在妊娠后皮质类固醇结合球蛋白也升高。所以,孕期存在生理性的皮质醇升高,从孕中期开始,并在孕末期达到峰值,血皮质醇浓度可以高于非孕期水平 2~3 倍。(3)妊娠女性在检查与治疗上存在较多禁忌,地塞米松抑制试验在妊娠患者中应用受限。妊娠期地塞米松对皮质醇的抑制不明显,且胎盘分泌的 ACTH 不受地塞米松抑制,故区分 ACTH 依赖性或非依赖性较困难<sup>[23]</sup>。以上因素增加了妊娠期间 CS 的诊断难度。当妊娠期女性出现“高血压、瘀斑、肌肉无力”三联征时,应考虑到 CS<sup>[24]</sup>。需进一步完善血清皮质醇节律、24 h 尿游离皮质醇、ACTH,有检测条件的医院可进一步完善午夜唾液皮质醇检测。患者血皮质醇分泌节律消失,24 h 尿游离皮质醇升高 3 倍以上(或午夜唾液皮质醇超过妊娠期参考范围),可诊断 CS。如患者 ACTH 明显降低,建议先完善肾上腺 B 超检查,或在孕中期完善肾上腺 MRI 平扫检查;如患者 ACTH 升高,可在孕中期完善垂体 MRI 平扫以及上述肾上腺影像学检查。

妊娠诱发 CS 尚无明确的诊断标准,患者的生化多数为血皮质醇、24 h 尿游离皮质醇升高 3 倍以上,分泌节律消失,而 ACTH 水平明显降低,即非 ACTH 依赖性 CS<sup>[12]</sup>。患者的肾上腺影像学检查可无异常,部分患者有单侧或双侧肾上腺增生或腺瘤<sup>[11]</sup>。如果患者在既往妊娠过程中有高皮质醇血症的生化 and 临床表现,且终止妊娠或分娩后症状自发消失、血皮质醇水平恢复正常,则高度怀疑妊娠诱发 CS。Andreescu 等<sup>[13]</sup>报道,在分娩后分别给予妊娠诱发 CS 患者 0.1 mg GnRH 和 10 000 U hCG 刺激后,患者血清皮质醇水平较基线升高 111% 和 113%。Li 等<sup>[12]</sup>也报道了 1 例妊娠诱发 CS 的患者,在产后 6 个月予外源性 10 000 U hCG 兴奋试验后,患者血清皮质醇水平较基线升高 85%。因此,分娩后 GnRH 和(或)hCG 兴奋试验可作为妊娠诱发 CS 的诊断方法,阳性反应通常定义为刺激后血皮质醇水平较基线升高大于 50%<sup>[13]</sup>。

#### 4 治疗

妊娠合并 CS 的患者,如症状明显、定位诊断明确,首选在孕中期进行手术治疗,术后需要对患者进行肾上腺皮质功能不全的管理和治疗<sup>[25-26]</sup>。对于存在手术禁忌证的患者,可予药物治疗<sup>[27]</sup>。

而对于妊娠诱发 CS 患者,鉴于其不同于妊娠合并 CS 发的病机制,并不推荐在孕期手术治疗。如患者症状轻微、皮质醇升高不明显,可密切观察,

通过控制合并症,进行保守治疗和管理。对于严重高皮质醇血症的患者,可在妊娠中晚期给予药物治疗。可选择的药物包括美替拉酮(甲吡酮),卡麦角林,酮康唑,赛庚啶<sup>[15]</sup>。现有的数据大多基于病例报告,因此仍应谨慎使用。结合现有文献报道,对于妊娠诱发 CS 患者的药物治疗首选美替拉酮<sup>[2-14]</sup>。美替拉酮通过抑制 11 $\beta$ -羟化酶,可以很好地控制皮质醇增多症,但 11-脱氧皮质酮的积聚可能会使高血压恶化,从而增加先兆子痫的发生率<sup>[28]</sup>。此外,美替拉酮也可通过胎盘屏障,可能影响胎儿肾上腺类固醇激素的合成<sup>[13,16]</sup>。对于症状明显,继续妊娠风险高的患者,则建议终止妊娠<sup>[13]</sup>。由于患者可能出现多种严重合并症,治疗应采取多学科诊疗模式,为患者制定个体化的治疗方案和随访计划,减少母体和胎儿不良结局的发生。

但是,妊娠诱发 CS 和妊娠期间发生的 CS 往往在患者初次妊娠时难以区分,治疗方式的选择非常棘手。对于临床症状严重、药物控制不理想的患者,如果为非 ACTH 依赖性 CS(或者 ACTH 虽未被抑制,但患者垂体无占位),且合并单侧肾上腺腺瘤,在排除禁忌证后,可考虑在妊娠中期行肾上腺占位切除术,以达到迅速缓解高皮质醇血症带来的严重并发症。

#### 5 随访

疑诊妊娠诱发 CS 的患者应在分娩后 1~3 个月复查血皮质醇、24 h 尿游离皮质醇及 ACTH。如果生化指标降至正常或较前明显下降,则高度怀疑妊娠诱发 CS 的诊断。如果皮质醇水平无明显下降,需完善地塞米松抑制试验、垂体增强 MRI 及肾上腺增强 CT 等重新进行定位及病因诊断。对高度怀疑妊娠诱发 CS 的患者,可进行 GnRH 和(或)hCG 兴奋试验,如刺激后血清皮质醇明显升高,则支持妊娠诱发 CS 的诊断<sup>[12-13]</sup>。

对于诊断明确的患者,需要给予生育指导。因再次妊娠可能仍会诱发 CS,故对于前次妊娠期间症状明显、合并症较多的女性,建议做好避孕措施。如对生育仍有较大需求的患者,需要充分交代妊娠风险,在严密监测下妊娠,以便尽早的诊断和干预。

综上所述,妊娠诱发 CS 非常罕见,但严重威胁母体和胎儿的健康。内分泌科医生应认识该疾病,对可疑患者进行早期筛查与诊断,根据患者的严重程度在妊娠期间给予个体化的治疗策略。对高度怀疑妊娠诱发 CS 的患者,可在产后完善 GnRH 和(或)hCG 兴奋试验确诊,并对确诊患者给予孕前咨询和生育指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Castinetti F, Brue T. Impact of Cushing's syndrome on fertility and pregnancy[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2022, 83 (3): 188-190. DOI: 10. 1016/j. ando. 2022. 04. 001.
- [2] Aron DC, Schnall AM, Sheeler LR. Spontaneous resolution of Cushing's syndrome after pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162 (2): 472-474. DOI: 10. 1016/0002-9378 (90) 90413-2.
- [3] Caticha O, Odell WD, Wilson DE, et al. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77 (2): 494-497. DOI: 10. 1210/jcem. 77. 2. 8345057.
- [4] Close CF, Mann MC, Watts JF, et al. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 39 (3): 375-379. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 1993. tb02380. x.
- [5] Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, et al. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (1): 15-21. DOI: 10. 1210/jcem. 81. 1. 8550743.
- [6] Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone--dependent Cushing's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (21): 1577-1581. DOI: 10. 1056/NEJM19991183412104.
- [7] Kasperlik-Zaluska AA, Szczupacka I, Leszczynska-Bystrzanowska J, et al. Pregnancy-dependent Cushing's syndrome in three pregnancies[J]. *BJOG*, 2000, 107 (6): 810-812. DOI: 10. 1111/j. 1471-0528. 2000. tb13348. x.
- [8] Hána V, Dokoupilová M, Marek J, et al. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies and its treatment with metyrapone[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 54 (2): 277-281. DOI: 10. 1046/j. 1365-2265. 2001. 01055. x.
- [9] Chui MH, Ozbey NC, Ezzat S, et al. Case report: adrenal LH/hCG receptor overexpression and gene amplification causing pregnancy-induced Cushing's syndrome[J]. *Endocr Pathol*, 2009, 20 (4): 256-261. DOI: 10. 1007/s12022-009-9090-2.
- [10] Achong N, D'Emden M, Fagermo N, et al. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in recurrent pregnancies: case report and literature review[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2012, 52 (1): 96-100. DOI: 10. 1111/j. 1479-828X. 2011. 01388. x.
- [11] 曾文衡, 陈笑蟾, 徐姣君. 妊娠诱发库欣综合征一例报告并文献复习[J]. *中华妇产科杂志*, 2015 (3): 216-217. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2015. 03. 010.
- [12] Li S, Yang C, Fan J, et al. Pregnancy-induced Cushing's syndrome with an adrenocortical adenoma overexpressing LH/hCG receptors: a case report[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20 (1): 62. DOI: 10. 1186/s12902-020-0539-0.
- [13] Andreescu CE, Alwani RA, Hofland J, et al. Adrenal Cushing's syndrome during pregnancy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177 (5): K13-K20. DOI: 10. 1530/EJE-17-0263.
- [14] Plöckinger U, Chrusciel M, Doroszko M, et al. Functional implications of LH/hCG receptors in pregnancy-induced Cushing syndrome[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1 (1): 57-71. DOI: 10. 1210/js. 2016-1021.
- [15] Younes N, St-Jean M, Bourdeau I, et al. Endogenous Cushing's syndrome during pregnancy[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, 24 (1): 23-38. DOI: 10. 1007/s11154-022-09731-y.
- [16] Hamblin R, Coulden A, Fountas A, et al. The diagnosis and management of Cushing's syndrome in pregnancy[J]. *J Neuroendocrinol*, 2022, 34 (8): e13118. DOI: 10. 1111/jne. 13118.
- [17] Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases[J]. *Endocrine*, 2017, 55 (2): 555-563. DOI: 10. 1007/s12020-016-1117-0.
- [18] Kyriakos G, Farmaki P, Voutyritsa E, et al. Cushing's syndrome in pregnancy: a review of reported cases[J]. *Endokrynol Pol*, 2021, 72 (1): 64-72. DOI: 10. 5603/EP. a2020. 0089.
- [19] Yin X, Liu J. Estrogen receptor  $\alpha$  plays an important role in Cushing's syndrome during pregnancy [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 143: 109817. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2020. 109817.
- [20] Bernichtein S, Alevizaki M, Huhtaniemi I. Is the adrenal cortex a target for gonadotropins? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19 (7): 231-238. DOI: 10. 1016/j. tem. 2008. 06. 003.
- [21] Kersten M, Hancke K, Janni W, et al. Pregnancy induced Cushing's syndrome and primary aldosteronism: a case report [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20 (1): 421. DOI: 10. 1186/s12884-020-03117-1.
- [22] St-Jean M, MacKenzie-Feder J, Bourdeau I, et al. Exacerbation of Cushing's syndrome during pregnancy: stimulation of a cortisol-secreting adrenocortical adenoma by ACTH originating from the foeto-placental unit [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 18-0115. DOI: 10. 1530/EDM-18-0115.
- [23] Machado MC, Fragoso MCBV, Bronstein MD. Pregnancy in Patients with Cushing's Syndrome[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47 (2): 441-449. DOI: 10. 1016/j. ecl. 2018. 02. 004.
- [24] 安平, 陈康, 母义明. 妊娠女性库欣综合征的临床诊治[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (2): 180-184. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2020. 02. 017.
- [25] Brue T, Amodru V, Castinetti F. Management of endocrine disease: management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178 (6): R259-R266. DOI: 10. 1530/EJE-17-1058.
- [26] Martínez García R, Martínez Pérez A, Domingo del Pozo C, et al. Cushing's syndrome in pregnancy. Laparoscopic adrenalectomy during pregnancy: the mainstay treatment [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39 (3): 273-276. DOI: 10. 1007/s40618-015-0345-0.
- [27] Lin W, Huang HB, Wen JP, et al. Approach to Cushing's syndrome in pregnancy: two cases of Cushing's syndrome in pregnancy and a review of the literature [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (18): 490. DOI: 10. 21037/atm. 2019. 07. 94.
- [28] Lim WH, Torpy DJ, Jeffries WS. The medical management of Cushing's syndrome during pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168 (1): 1-6. DOI: 10. 1016/j. ejogrb. 2012. 12. 015.

(收稿日期: 2023-07-22)