

岩下窦静脉取血在 ACTH 依赖性库欣综合征定性定位中的应用 (附 1 例报告)

范晓利¹, 陈欢欢², 段宇², 张冲¹

(¹南京医科大学附属江宁医院糖尿病中心, 江苏 南京 211100; ²南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[关键词] 库欣病; 岩下窦采血; 定性; 定位; 促肾上腺皮质激素

[中图分类号] R586.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)10-1445-03

1 临床资料

患者, 女性, 34 岁, 因“向心性肥胖伴皮肤痤疮紫纹 6 年”于 2010 年 8 月 10 日入院。患者 6 年前无明显诱因出现体重进行性增加, 增重约 40 kg, 伴面部及胸背部痤疮, 腹部及大腿内外侧宽大紫纹, 面红, 头昏, 乏力, 汗多, 双下肢水肿且皮肤色素沉着, 4 年前停经, 2 年前发现血压升高, 最高达 200/160 mmHg, 曾间断服用“北京降压 0 号片”, 效果不佳。体格检查: 体温 37.5 °C, 脉搏 82 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 159/101 mmHg, 体重指数 39.06。神清, 全身皮肤见多处红斑, 灰指甲, 向心性肥胖, 满月脸, 水牛背, 多血质, 面部及后背部见痤疮, 腹部、腋下及大腿内外侧皮肤宽大紫纹(>1 cm)。双下肢水肿且皮肤色素沉着, 右小腿及膝关节红肿触痛, 见一约 0.5 cm × 0.3 cm 破溃, 双侧足背动脉搏动存在, 双手无静止性震颤。入院后检查: 血尿粪常规正常。血生化示: ALT 78.4 U/L, GGT 103.3 U/L, TC 9.21 mmol/L, LDL-C 6.01 mmol/L, GLU 7.55 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Na 150.1 mmol/L。甲状腺功能检查显示: FT3 2.7 pmol/L, FT4 8.3 pmol/L, TSH 0.374 miu/l, TPOAb 29.5 IU/ml。性激素检查显示: FSH 0.8 IU/L, LH 0.2 IU/L, PRL 8.06 μg/L, E2 275.4 pmol/L, T 3.27 nmol/L, P 4.04 nmol/L。肿瘤标志物检查显示: CEA 7.19 μg/L。24 h 尿钾 22.34 mmol。抗核抗体阴性。风湿 3 项示正常。免疫 5 项阴性。尿儿茶酚胺及代谢产物正常。卧立位试验提示肾素-血管紧张-醛固酮系统正常。24 h 尿游离皮质醇 > 4 458.2 nmol。基础皮质醇(F)、促肾上腺皮质激素(ACTH)结果见表 1。心电图示窦性心律、V5R/S<1。心脏超声示左室舒张功能减退。

妇科超声正常。胸部 CT 示两肺胸膜下散在斑片状高密度影, 感染可能, 右肺中叶多发小肺大泡, 双侧多发肋骨骨质欠光整, 脂肪肝。腹部 CT 示中度脂肪肝, 胆囊密度增高, 胆囊炎不排除, 左侧肾上腺增粗, 局部呈结节样。垂体 MR 平扫+增强未见明显异常。大小剂量地塞米松抑制试验均不能被抑制。岩下窦取血查 ACTH 结果见表 2。结果提示岩下窦静脉与外周静脉血 ACTH 比值>2.0, 左侧岩下窦与右侧岩下窦血 ACTH 比值>1.4。

其后患者查垂体 3T 高分辨 MRI 示垂体左侧较右侧稍厚, T2W1 示左侧鞍底信号稍高, 垂体柄略向右偏。其后于神经外科行“经口鼻蝶窦垂体瘤切除术”, 术中见垂体增生肥大, 垂体前叶偏左侧见灰白色肿瘤组织, 质地软。手术切除, 术后病理示垂体腺瘤: ACTH(+).

术后第 2 天血压血糖降至正常, 尿量正常, 停用胰岛素及降压药, 末梢血糖在 6.0~10.0 mmol/L, 无低血糖发生; 血压在 90~110/65~90 mmHg; 复查 F 及 ACTH 结果见表 3。

电解质示 K⁺ 2.30 mmol/L, Na⁺ 143.5 mmol/L, 予补钾治疗后复查电解质示 K⁺ 4.16 mmol/L, Na⁺ 131.0 mmol/L。患者感乏力纳差, 且出现咳嗽发热, 复查胸片示肺部感染, 予加强抗感染治疗、纠正水电失衡; 小剂量皮质激素替代治疗, 予“氢化可的松 50 mg ivd bid”使用 4 d 后患者血压升高, 复查电解质正常, 乏力纳差明显好转, 逐渐减少剂量至维持生理剂量; 并在使用糖皮质激素后使用甲状腺激素替代治疗。术后第 10 天复查甲状腺功能示 FT3 3.2 pmol/L, FT4 22.5 pmol/L, TSH 4.680 miu/l。

分析病例考虑该患者查甲功 FT3、FT4、TSH 均

降低,性激素示 FSH、LH 亦降低,与高 ACTH 反馈性抑制 TRH、GnRH 分泌有关。患者术后出现一过性低钠血症考虑原因如下:①术后纳差,摄入量减少;②术后皮质醇水平突然下降,机体处于相对不足状态,予小剂量皮质激素替代治疗后乏力纳差明显好转。

表1 基础皮质醇及 ACTH 结果

时间	F($\mu\text{mol/L}$)	ACTH(ng/L)
08:00	1.17	161.00
16:00	1.14	115.00
24:00	0.93	99.80

正常参考值范围: F(0.14~0.69 $\mu\text{mol/L}$); ACTH(0~46 ng/L)。

表2 岩下窦采血查 ACTH 结果 ($\mu\text{g/L}$)

时间(min)	外周静脉	左侧岩下窦	右侧岩下窦
0	148	>1250	431
5	120	>1250	875
10	142	>1250	918

表3 术后基础皮质醇及 ACTH 结果

时间	F($\mu\text{mol/L}$)	ACTH(ng/L)
08:00	0.26	11.60
16:00	0.14	8.57
24:00	0.15	36.10

2 讨论

库欣综合征是由多种病因引起的皮质激素分泌过多而导致的疾病,其病因可分为 ACTH 依赖性或非依赖性,前者绝大多数(90%)是由垂体腺瘤(库欣病)或异位 ACTH 综合征如小细胞肺癌、胸腺类癌等分泌过量的 ACTH,刺激双侧肾上腺增生并分泌过量的皮质醇所致;后者是因肾上腺皮质腺瘤、腺癌或结节性增生自主性地分泌过量皮质醇所致^[1],而临床上通过两者的临床表现、皮质醇水平和 ACTH 的检测、大小剂量地塞米松抑制试验以及影像学等手段并不能完全有效区分^[2],因此两者的鉴别诊断依然是我们目前面临的问题。岩下窦静脉取血(inferior petrosal sinus sampling, IPSS)测 ACTH 是一项较为成熟的检测技术,但因具有创性及价格较贵等原因,国内医院开展较少。但其对于库欣病的定性定位有着重要的价值。岩下窦静脉与外周静脉血 ACTH 的比值 > 2.0 考虑垂体来源;以双侧岩下窦静脉取血比值 > 1.4 定位垂体瘤在垂体的位置, ≤ 1.4 认为肿瘤定位于中线^[3]。对于 ACTH 依赖性库欣综合征治疗,手术切除分泌激素的肿瘤是最终的治愈手段,因此对于临床医生来讲,确切的定性定位有重

要的价值。由于部分垂体微腺瘤体积很小,影像学检查难以发现,导致垂体影像学检查的敏感性较低,有报道垂体核磁共振(MRI)检查准确率为50%^[4],亦有文献报道垂体 MRI 对垂体瘤无确切的诊断价值,即使 MRI 检查为阴性,若 IPSS 测 ACTH 为阳性,也应进行垂体探察^[5],而且部分正常人垂体 MRI 检查可表现为类似垂体微腺瘤的改变^[6],这就导致了垂体影像学检查存在一定的假阳性率。有学者对 IPSS 进行了多中心的研究,报道其对 ACTH 依赖性库欣综合征鉴别诊断的准确率为 86%^[3,7],IPSS 诊断库欣病的敏感性和特异性分别为 93%和 100%^[8],远远高于垂体 MRI 和 CT 检查(准确率分别为 50%,40%),是诊断库欣综合征的较好方法^[9]。IPSS 测 ACTH 是区分垂体来源或异位来源的 ACTH 依赖性库欣综合征及定位垂体病变部位的最可靠的检查手段。为有效区分库欣综合征和异位 ACTH 依赖性库欣综合征(EAS),多数学者建议岩下窦取血时应用促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)刺激,可以提高诊断的敏感性。由于垂体 ACTH 瘤表达血管加压素受体,并可受血管加压素刺激而分泌 ACTH,在应用 CRH 刺激的基础上联合应用血管加压素刺激后取血,可以刺激垂体分泌 ACTH,从而提高诊断的敏感性^[10]。此外,随着插管技术的提高,有学者开始直接从海绵窦取样检测 ACTH 代替岩下窦取血。在诊断准确性上与岩下窦相近,但其对插管技术要求较高,相对岩下窦取血来说,出现插管并发症的几率可能更大。也有学者提出出于安全考虑,可以采用颈内静脉取血的方法代替岩下窦取血,但其敏感性及准确性均低于岩下窦采血。

总之,岩下窦取血对于在临床及生化有典型库欣综合征表现、高度怀疑库欣病,但鞍区 MRI 不能肯定有占位性病变,以及难以区分库欣综合征或 EAS 的患者有较大的定性定位价值。

[参考文献]

- [1] Findling JW, Raft H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(10): 3746-3753
- [2] Peeori Giraldo F. Recent challenges in the diagnosis of Cushing's Syndrome [J]. Horm Res, 2009, 71(Suppl 1): 123-127
- [3] 徐 剑, 吴庆波, 钟历勇. 岩下窦取血在诊断 ACTH 依赖性库欣综合征中的应用 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(4): 244-246
- [4] Colao A, Faggiano A, Pivonello R, et al. Inferior petrosal

- sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 144(5): 499-507
- [5] Salenave S, Gatta B, Pecheur S, et al. Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7): 3371-3376
- [6] Kato K, Saeki N, Yamaura A. Morphological changes on MR imaging of the normal pituitary gland related to age and sex: Main emphasis on pubescent females [J]. *J Clin Neurosci*, 2002, 9(1): 53-56
- [7] Gazioglu N, Ulu MO, Ozlen F, et al. Management of Cushing's disease using cavernous sinus sampling: effectiveness in tumor lateralization [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(4): 333-338
- [8] 卢琳, 顾锋, 张晓波, 等. 岩下窦静脉取血在疑难 ACTH 依赖性库欣综合征诊断中的应用 [J]. *中华神经外科杂志*, 2009, 25(12): 1110-1113
- [9] Jehle S, Walsh JE, Freda PU, et al. Selective use of bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome prior to transsphenoidal surgery [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(12): 4624-4632
- [10] Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155(5): 725-733

[收稿日期] 2012-04-23

本刊现已启用网上稿件管理系统, 作者登陆
<http://jnm.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
审理情况。