个案报道 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001058

动态增强垂体 MRI 检查阴性库欣病处理对策及病例分析

宋　颖，程庆丰，李启富，周　波，何文雯
（重庆医科大学附属第一医院内分泌科，重庆　400016）

Countermeasures for cushing disease with negative pituitary dynamic enhanced MRI: a case report

Song Ying, Cheng Qingfeng, Li Qifu, Zhou Bo, He Wenwen
(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【中图分类号】R651　　【文献标志码】B　　【收稿日期】2016-07-21

库欣综合征（Cushing syndrome，CS）又称皮质醇增多症，临床上分为促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）依赖性和 ACTH 非依赖性两大类。前者最常见的病因为垂体分泌过量 ACTH 引起的库欣病（Cushing disease），占皮质醇增多症的 65%~75%；其次是异位促肾上腺皮质激素综合征（或称伴瘤综合征），是垂体以外的肿瘤组织分泌过量有生物活性的 ACTH 或 ACTH 类似物所致[1]。临床上经常通过大剂量地塞米松抑制试验、促肾上腺皮质激素释放激素兴奋试验、去氨加压素兴奋试验、鞍区动态增强 MRI、岩下窦静脉取血来鉴别 ACTH 是否来源于垂体。但实际工作中有时会碰到大剂量地塞米松抑制率大于 50%，临床考虑垂体来源的库欣病，但是影像学检查垂体未见异常，影响后续的治疗。本文通过 1 例类似患者的处理，探讨影像学检查阴性的库欣病临床处理对策。

1　病情介绍

男性患者，37 岁，模具工，因“搬重物后出现腰部疼痛 2 个月，不能直立”就诊于重庆某三甲医院行 X 线、磁共振检查，诊断为“胸 12、腰 1、2 椎体压缩性骨折”，于 2014 年 7 月转我院骨科治疗，住院期间发现血压高，高达 188/110 mmHg，给予硝苯地平（拜新同）30 mg qd 治疗后，血压维持在（110~135）/（80~100）mmHg。查体：无肢端肥大，胸腰段脊柱后凸畸形，腹部可见大量紫纹，胸腹部、背部可见散在色素沉着。辅助检查：①标准小剂量地塞米松抑制试验（每 8 h 0.75 mg，连服 2 d）不能被抑制，大剂量地塞米松抑制试验（每 6 h 2 mg，连服 2 d）可被抑制。②口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）+胰岛素释放试验：糖耐量异常。甲状腺功能、泌乳素、生长激素以及甲状旁腺激素正常。骨密度检查提示骨质疏松。③垂体 MRI 平扫及增强扫描：未见明确异常征象。双侧肾上腺 CT 平扫+增强示双侧肾上腺增生。全身 FDG-PET 未见明显异常。

分析及处理：患者小剂量地塞米松抑制试验不能被抑制，大剂量地塞米松抑制率大于 50%，考虑为库欣病。但垂体 MRI 平扫及增强扫描未见明确异常征象。双侧肾上腺 CT 平扫+增强示双侧肾上腺增生。经全院会诊后于 2014 年 9 月在我院泌尿外科行“腹腔镜左侧肾上腺切除术”暂时缓解高皮质醇血症。

患者术后血压降至正常，但仍有向心性肥胖及全身骨痛，多次门诊复查 ACTH 及皮质醇仍高于正常，于 2015 年 6 月 23 日再次入院。入院后查体：满月脸，向心性肥胖，腹部皮肤紫纹。辅助检查：①24 h 皮质醇与 ACTH 节律异常，小剂量地塞米松抑制试验不被抑制及大剂量地塞米松抑制试验可被抑制，和上次入院一样，仍然考虑为库欣病，见表 1。②进一步完善去氨加压素兴奋试验（图 1）：ACTH 于静推后 15 min 达高峰，高峰值（267.90 pg/mL）为基础值（52.59 pg/mL）的 5.1 倍，提示病变仍在垂体。完善岩下窦静脉取血术（由于患者处于高凝状态，容易出现导管尖端堵塞，为了保护患者减少血栓风险，只进行了右侧取血。ACTH 分别为：右岩下窦 179.70 pg/mL、右颈内 24.96 pg/mL、右锁骨下 49.11 pg/mL、上腔 23.66 pg/mL、下腔 30.86 pg/mL、左髂 50.35 pg/mL、右髂 31.40 pg/mL）：右侧岩下窦 ACTH（179.70 pg/mL）比外周其他静脉

作者介绍：宋　颖，Email：shuiyunying@126.com，研究方向：继发性高血压。
通信作者：程庆丰，Email：cqf19760516@163.com。
基金项目：国家临床重点专科建设资助项目（编号：财社[2011]170 号）。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1048.016.html（2016-11-18）

表 1 小剂量地塞米松及大剂量地塞米松抑制试验结果

Tab.1 Results of low dose dexamethasone and high dose dexamethasone suppression test

试验	皮质醇(nmol/L)			ACTH(pg/L)			24 h 尿游离皮质醇(nmol/24 h)
	8 am	4 pm	12 pm	8 am	4 pm	12 pm	
基础值 1	288.54	398.94	292.53	36.78	68.65	69.11	1 960.5
基础值 2	–	–	–	–	–	–	>2 578.14
小剂量地塞米松抑制试验	222.19	–	–	–	–	–	830.4
大剂量地塞米松抑制试验	18.11	–	–	–	–	–	315.4

ACTH均高出 2 倍以上，证实为垂体病变导致皮质醇增多症。③复查垂体 MRI 平扫及增强未见明确异常征象(图 2、图 3)。神经外科会诊考虑患者定位诊断明确，于 2015 年 7 月 28 日在全麻下行神经内镜下经蝶鞍垂体瘤切除术，术后病理证实鞍区垂体微腺瘤，免疫组化采用PAP法，激素抗体以及兔PAP均为 DAKO 公司产品，DAB 显色提示 ACTH 小灶(+)、TSH(-)、小灶 GH(+)、PRL(-)，如图 4 所示。目前患者随访中，骨痛缓解外出务工，激素水平未测到。

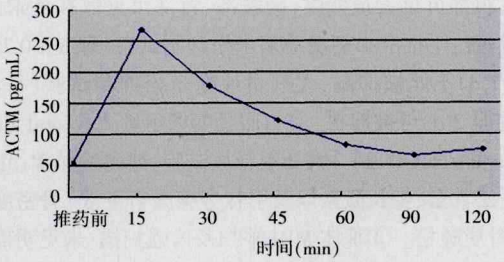


图 1 DDAVP 兴奋试验结果

Fig.1 Results of DDAVP stimulating test



图 2 冠状位垂体 MRI

Fig.2 Coronal pituitary MRI



图 3 矢状位垂体 MRI

Fig.3 Sagittal pituitary MRI

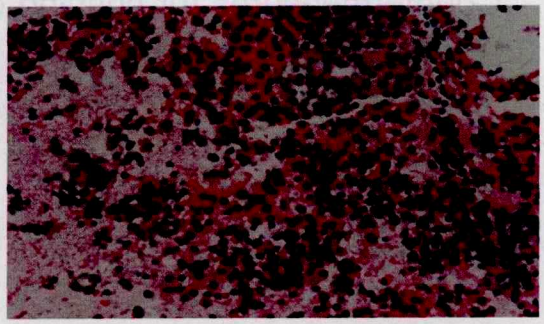


图 4 垂体免疫组化结果(200×)

Fig.4 Results of pituitary immunohistochemistry(200×)

2 讨 论

ACTH依赖的皮质醇增多症常常通过无创和有创手段来鉴别 ACTH 的来源，无创方法有大剂量地塞米松抑制试验、促肾上腺皮质激素释放激素兴奋试验、去氨加压素兴奋试验[1-2]。但是部分患者有时即便通过这些试验证实 ACTH 来源于垂体，但是鞍区动态增强 MRI 未发现垂体病灶，难以指导外科手术治疗，这时就需要通过有创方法岩下窦静脉取血术(inferior petrosal sinus sampling，IPSS)进一步确定定位诊断，弥补影像学检查的缺陷，指导临床治疗[1]。

本患者大剂量地塞米松抑制试验提示被抑制，考虑ACTH来源于垂体，但是患者动态增强 MRI 未发现垂体存在病灶，文献报道动态增强 MRI 只能发现 90%左右垂体肿瘤[3]。同时由于大剂量地塞米松抑制试验存在一定假阳性与假阴性，外科无法据此进行手术。因此进一步寻求其他无创检查如促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone，CRH)兴奋试验或 1-脱氨-8-精氨酸血管加压素(DDAVP)兴奋试验[1]，前者国内无此药物，临床无法开展，后者是一种长效的抗利尿激素类似物。DDAVP 具有 CRH 样作用，可促进垂体 ACTH 肿瘤细胞分泌 ACTH。患者安静平卧，肘静脉置管，早上 8 点予 DDAVP 静脉推注 10 μg，在 0(注射前即刻)、15、30、45、60、90、120 min 分别取血测定外周血 ACTH 水平。阳性判断标准为：最高点 ACTH 水平超过基础值的 1.5 倍[4]。本患者

ACTH于静推后 15 min 达高峰，峰值(267.90 pg/mL)为基础值(52.59 pg/mL)的 5.1 倍，提示病变仍在垂体。由于文献报道DDAVP 也可以轻度刺激异位 ACTH 肿瘤产生 ACTH，有时结果与库欣病重叠，为了避免误判，需要进一步进行岩下窦静脉取血。

为了确保垂体手术准确无误，随后进行了有创检查岩下窦静脉取血术，该技术鉴别 ACTH 来源具有 100%的敏感性与特异性，海绵窦连接双侧岩下窦，因此垂体一侧病变可以导致对侧岩下窦 ACTH 水平升高。岩下窦附近 ACTH 浓度较被稀释的周围静脉中 ACTH 高，若岩下窦与外周静脉同时采样，库欣病两者 ACTH 比值可有明显浓度梯度，可以用 IPSS 来鉴别库欣病及异位 ACTH 综合征。鉴于 ACTH 分泌呈间歇性，为提高诊断敏感度，测完基础值后常用 CRH(或 DDAVP)兴奋促使 ACTH 分泌。多数文献认为岩下窦与外周血 ACTH 比值≥2 可以确认为库欣病，若以两者比值≥2 或 CRH 兴奋后比值≥3 作为确认库欣病的标准，异位 ACTH 分泌肿瘤则没有这种表现，以此作鉴别[2]。本例患者在无兴奋下取血提示右侧岩下窦与外周血 ACTH 比值均大于 2，库欣病的诊断进一步得到确认。

国内很多医院无法进行 IPSS，这时可以借助 CRH 或去氨加压素兴奋试验协助定位诊断。本例患者去氨加压素兴奋试验示高峰值为基础值的 3 倍以上，岩下窦静脉取血术示岩下窦 ACTH/外周血 ACTH>2，故患者库欣病诊断明确，术后病理进一步得到确诊。本文通过实例介绍了垂体影像学阴性的库欣病临床处理对策，如果经过上述方法仍然无法协助外科手术去除垂体病灶，可以采用二线治疗如糖皮质激素合成抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、垂体靶向药物治疗、垂体放射治疗或双侧肾上腺切除术[5]，目的是减轻高皮质醇对机体的损害。

参 考 文 献

[1] 中华医学会内分泌学分会. 库欣综合征专家共识(2011 年)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2012，28(2)：96-102.

[2] Miller DL，Doppman JL. Petrosal sinus sampling：technique and rationale[J]. Radiology，1991，178(1)：37-47.

[3] 黄剑云，林伟清，潘光红. 磁共振动态增强扫描对垂体微腺瘤的诊断价值研究[J]. 实用医技杂志，2015，22(7)：709-710.

[4] 吴荔茗，王卫庆. 去氨加压素兴奋试验在库欣综合征中的诊断价值[J]. 国际内分泌代谢杂志，2007，27(5)：303-305.

[5] 张大明，李乃适. 治疗库欣病的新生长抑素类似物帕瑞肽[J]. 中国新药杂志，2012，21(12)：1313-1317，1321.

（责任编辑：唐秋姗）

《重庆医科大学学报》
在线投稿网址：cyxb.alljournals.ac.cn