

异位促肾上腺皮质激素综合征

张 翠, 王卫庆

(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科 上海市内分泌代谢病研究所
国家代谢性疾病临床医学研究中心(上海) 国家卫健委内分泌代谢病重点实验室
上海市内分泌肿瘤重点实验室,上海 200025)

关键词:促肾上腺皮质激素; 库欣综合征; 副瘤综合征; 流行病学

中图分类号:R586 文献标志码:A 文章编号:1673-6087(2023)04-0242-05

DOI:10.16138/j.1673-6087.2023.04.006

概 述

异位促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)综合征(ectopic ACTH syndrome, EAS)作为库欣综合征的一种特殊类型,是因垂体以外 ACTH 的肿瘤组织分泌过量具有生物活性的 ACTH,刺激肾上腺皮质增生并产生过量皮质类固醇引起的临床综合征,占库欣综合征患者总数的 5%~10%^[1]。国外文献报道最多见病因为肺部或支气管肿瘤,约占 50%,其次分别为胸腺及胰腺肿瘤,各约占 10%,还可有甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma, MTC),嗜铬细胞瘤,胃肠道及生殖系统、前列腺等部位的肿瘤^[2]。国内报道的 EAS 由胸腺类癌、支气管类癌等所致者较多^[3]。1928 年, Brown 首先报道 1 例肺燕麦细胞癌患者出现皮质醇增高的综合征。1962 年, Liddle 提出 EAS 的概念,并认为 ACTH 的前体基因阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)在非垂体肿瘤大量异常表达是其病因。其后研究证实,在正常情况下 POMC 基因在垂体外组织包括肺、肾上腺、睾丸、脾和卵巢等均有表达,但由于此种转录本只有 800 bp,缺少信号肽,不能分泌入血,无生物学活性,因而更准确的名称为副瘤综合征(paraneoplastic syndrome),但习惯上仍多采用“异位(ectopic)”一词,本文亦沿用“异位”。

一、流行病学

一般认为 EAS 占库欣综合征总数的 9%~18%,近年随着诊断技术尤其是影像学水平的逐步

提高, EAS 的确诊率亦提高。英国 Grossman 研究组总结了 St. Bartholomew 医院 1969—2001 年 318 例 ACTH 依赖性库欣综合征患者,其中 44 例确诊为 EAS^[4]; Lynnette Nieman 研究组 1983—2004 年在美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)高级临床研究中心收集到 90 例 EAS 患者^[5]。截至 2020 年,上海交通大学医学院附属瑞金医院(瑞金医院)内分泌科共诊断 79 例 EAS,其中 38 例(48.1%)定位明确。

以往认为小细胞肺癌是 EAS 的主要来源,但近期资料发现类癌占其病因的第 1 位。一项包括 530 例 EAS 患者的荟萃分析发现:小细胞肺癌 136 例(26%),支气管类癌 114 例(22%),胰岛细胞瘤 84 例(16%),胸腺类癌 55 例(10%), MTC 和嗜铬细胞瘤分别是 26 例和 27 例(均 5%),卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、肝细胞癌、黑色素瘤、淋巴瘤等各种肿瘤也占 EAS 总数的 7%^[6]。而在 Grossman 和 Lynnette Nieman 的研究报道中,居第 1 位的均为肺来源的类癌,分别占 EAS 的 27%和 39%^[7],瑞金医院资料则以胸腺类癌居多^[8], 17 例诊断明确的 EAS 中,病理诊断 6 例为胸腺类癌,1 例支气管类癌。

二、病因学

ACTH 由 POMC 基因剪接生成。POMC 基因位于染色体 2p23,具有生物活性的 mRNA 长约 1 200 bp。其基因表达具有组织细胞特异性,生理情况下只有垂体和下丘脑的 POMC 基因能够在垂体特异性启动子作用下(位于 1 号外显子的上游),编码具有生物活性的 POMC 蛋白质;而垂体外组织虽存在 POMC 基因转录,但通常由 POMC 基因第 3 号外显子下游的启动子激活,编码 mRNA 长度为 800 bp 的转录本,缺少信号肽序列,故无生物活性。但垂体特异性的 POMC 启动子在垂体和下丘脑以

基金项目:国家自然科学基金项目(项目编号:82170797)

通信作者:王卫庆 E-mail: wqjgw61@163.com

外组织被激活时,这些组织细胞便会分泌具有生物活性的 POMC 相关蛋白质,从而发生 EAS。研究表明,POMC 基因在垂体外组织的异常表达除了与基因本身的修饰及调控序列有关外,与组织细胞内异常表达的转录因子也有关。现已明确 POMC 基因启动子区域 DNA 甲基化程度的减低是导致异位分泌的原因之一。DNA 甲基化是发生在 DNA 碱基序列上的一种共价修饰,在哺乳动物中,DNA 甲基化主要发生在 5'-CpG-3' 双核苷酸序列的胞嘧啶上。靶序列上甲基基团可阻抑转录因子的结合,从而抑制转录。瑞金医院内分泌科前期工作使用重硫酸盐直接测序的方法发现胸腺类癌组织 POMC 基因启动子-417~-260 这个区域低度甲基化,甚至去甲基化状态,而正常胸腺组织则高度甲基化,且甲基化程度与 ACTH 分泌水平呈反比^[9]。该课题组近期也发现在胰腺神经内分泌肿瘤中,POMC 基因启动子-417~-260 这个区域甲基化程度低于无功能胰腺神经内分泌肿瘤,低于正常胰腺组织,揭示了胰腺异位分泌 ACTH 神经内分泌肿瘤发病机制^[3]。近来,研究者在 POMC 基因中发现了 1 个位于内含子 2/外显子 3 连接附近的新调控区域,体外实验表明,转录因子环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)结合该启动子并调控其转录活性,可作为潜在治疗靶点^[10-13]。

临床表现

EAS 男女发病率基本相同。各年龄段均可发病。根据肿瘤的生长状况,异位 ACTH 分泌肿瘤可分为显性和隐性两类。显性肿瘤恶性程度高,生长速度快、体积大,肿瘤分泌 ACTH 量多,双侧肾上腺增生明显,血皮质醇水平很高。但由于肿瘤的自然病程短,如小细胞肺癌自然病程只有数月,因而没有足够的时间表现出库欣综合征的各种典型临床表现,但高皮质醇血症引起的高血压、低血钾、碱中毒、水肿、肌无力和肌萎缩等非典型表现却可很严重。此类肿瘤容易被各种影像学检查所发现。隐性 ACTH 分泌瘤的恶性程度低,肿瘤体积小,生长速度慢,不易被各种常规的影像学诊断技术发现。由于这类肿瘤自然病程很长,肿瘤本身导致的临床表型并不明显,库欣综合征的各种典型表现如满月脸、水牛背、向心性肥胖、紫纹等却较为明

显,而且色素沉着、低血钾和碱中毒的表现也比较突出^[8-11]。患者首次出现临床症状至最终确诊的间隔时间可以为 6 个月至 8 年不等,曾有报道 1 例 EAS 患者随访 12 年后才发现肺部类癌病灶。异位性肿瘤合成和分泌的 POMC 可进一步降解产生大量 γ 促黑细胞激素(γ -melanocyte stimulating hormone, γ -MSH)和 β -MSH,也可导致明显的皮肤色素沉着。同时,EAS 也可出现一些与肿瘤相关的症状,如肿瘤引起的局部压迫症状,胸腺瘤可有上腔静脉阻塞综合征,肿瘤分泌的异源激素如降钙素、生长激素、胃泌素、胰升糖素等,都可以引起相应的症状^[14]。

诊 断

一、功能诊断

首先应明确库欣综合征的诊断;其次,明确为 ACTH 依赖性库欣综合征;继而,鉴别垂体源 ACTH 分泌和异位 ACTH 分泌。大剂量(8 mg)地塞米松抑制试验灵敏度 70%~90%,特异度 90%~100%。本课题组 17 例诊断明确的 EAS,16 例大剂量地塞米松抑制试验不能被抑制^[15],因而在目前国内促肾上腺皮质激素释放素(corticotropin releasing hormone, CRH)无法获取的情况下,8 mg 地塞米松抑制试验可作为一种方便有效的鉴别诊断方法^[14]。CRH 兴奋试验被认为是区分库欣病和 EAS 最准确的非侵入性检查方法,血皮质醇水平、血 ACTH 水平具有更好的判断价值。

二、定位、定性诊断

大部分 EAS 分泌肿瘤位于胸腔和腹腔内,约半数肿瘤在常规胸部 X 线摄片、胸腹部 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查时即可定位。但棘手的是有时肿瘤不能为常规检查发现,此时正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)或 PET-CT 在可疑肿瘤部位筛查中有一定帮助。在鉴别诊断库欣综合征病因时岩下窦采血测定 ACTH 有重要价值,甚至有些学者认为其是首要诊断方法。库欣病患者岩下窦与外周静脉同时采样,其 ACTH 具有明显浓度梯度,因 ACTH 分泌呈间歇性,为提高诊断敏感度,测完基础值后常用 CRH 兴奋促使 ACTH 分泌。岩下窦与外周血 ACTH 比值大于 2 或者 CRH 兴奋后大于 3 可确诊库欣病。但垂体发育不良或岩下窦血管丛异常分布有时会导致试验结果假阴性,而 EAS 患

者有时会出现假阳性。分段静脉采血测定 ACTH 梯度对确定分泌 ACTH 肿瘤区段有一定帮助。因为大部分神经内分泌肿瘤都有生长抑素受体 2 型的表达,所以铟(In)标记的生长抑素被用于 EAS 的定位诊断。病理学检查可以进一步明确诊断,通过免疫组织化学(组化)染色可示异位 ACTH 分泌性肿瘤 ACTH 强阳性,电镜检查可发现细胞内分泌性颗粒。

鉴别诊断

EAS 应与垂体瘤所致库欣病进行鉴别。EAS 患者血浆 ACTH 水平较垂体肿瘤高,同时由于其垂体 ACTH 分泌受到抑制,由垂体外肿瘤产生的 ACTH 一般不被大剂量地塞米松抑制。美替拉酮抑制皮质醇合成时,垂体 ACTH 腺瘤 ACTH 分泌增加,而分泌 ACTH 的异位肿瘤不出现此种反应。CRH 可刺激大多数垂体腺瘤患者的 ACTH 释放,但在 EAS 患者则无此作用,异位分泌 ACTH 肿瘤检测常依赖于胸腹部 CT 及 MRI,依赖垂体 ACTH 的库欣病患者垂体附近 ACTH 浓度较被稀释的周围静脉中 ACTH 高,故亦可用两者比值(IPS/P)鉴别 2 种疾病^[16]。

治 疗

一、手术治疗

EAS 异位肿瘤如能早期发现并行根治性切除,一般预后较好,是治疗首选^[6]。对一时无法定位者,高皮质醇血症会严重威胁生命,为缓解症状,考虑行双侧肾上腺全切术后辅以皮质激素替代治疗,以迅速缓解高皮质醇血症所带来的危害。一般先行右侧肾上腺全切,2 周或数周后再行左侧肾上腺切除术^[17-19]。考虑到此类患者在随访过程中有可能发现原发肿瘤,先行单侧肾上腺全切后辅以氨鲁米特治疗。因此,双侧肾上腺次全切除术与单侧肾上腺切除术并辅以皮质醇合成抑制剂是治疗定位诊断不明确 EAS 的有效手段。

二、药物治疗

对于不能定位而未行肾上腺切除的患者,或者手术前需要先控制高皮质醇血症的患者,可应用阻滞皮质醇合成与分泌的药物治疗。美替拉酮、氨鲁米特、酮康唑、米托坦等类固醇合成酶阻断剂可用于该病的治疗。由于上述药物抑制肾上腺皮质激素

合成,可能导致肾上腺皮质功能减退,一般需同时给予糖皮质激素替代治疗。

进展与展望

生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)传统上用于控制激素高分泌症状,由于其抗增殖的优势,目前在临床上广泛应用。一种新的 11-羟化酶抑制剂 osilodrostat 比美替拉酮具有更高的效力和更长的半衰期,目前正在开发用于包括库欣病在内的严重皮质醇增多症,但尚无大规模 EAS 临床试验证实。同时,基于分子生物学研究,已有数篇报道在继发于 MTC 的 EAS 中使用激酶抑制剂的疗效评估。凡德他尼(vandetanib)、索拉非尼(sorafenib)或舒尼替尼(sunitinib)显著抑制 ACTH 分泌,能够持续控制皮质醇增多症,且不依赖于抗肿瘤作用。这些初步但有希望的结果表明,一线激酶抑制剂疗法可能值得考虑用于 EAS 患者。一些新的治疗方法如肽类受体放射靶向治疗,主要包括钇 90(⁹⁰Y)-[dota(0)-phe(1)-tyr(3)-奥曲肽(octreotide), DOTATOC]和镥 177(¹⁷⁷Lu)-(DOTA-octreotate, DOTATATE),对于肿瘤病灶显示阳性摄取的患者在 SSA、分子靶向药物或化疗治疗进展后可考虑用于 EAS。

典型病例

患者,女性,17 岁,因“脸变圆,体重增加 2 年”入院。自 2018 年开始出现面部变圆伴面部散在痤疮,食纳好,体重增加明显,未予重视。2020 年 5 月患者出现注意力不集中、情绪低落、学习成绩下降,食纳差、夜眠不佳,体重下降约 5 kg。外院予心理咨询,考虑焦虑症,予心理疏导,盐酸舍曲林、舒必利等口服治疗。治疗期间患者逐渐出现颜面部及双下肢水肿,面部痤疮加重,现为进一步治疗收入住院。病程中患者神志可、精神萎靡,情绪变化较大,食纳可,服药后睡眠尚可,大小便如常,体重近期增加 3 kg 左右。

追问病史,患者足月剖宫产,出生体重 3.15 kg,出生后阿普加评分 10 分,生长发育与同龄人无异。否认家族性遗传病史,否认家族中类似病史。12 岁月经初潮,经期 6~7 d,周期 50~60 d,末次月经 2020 年 7 月初,月经近 20 d 淋漓不尽。

入院后完善基线血皮质醇(8-16-24 点)2 422.73-2 725.22-2 071.38 nmol/L (87.78-98.74-75.05 μg/dL),

ACTH (8-16-24 点)109.9-925.3-61.8 pmol/L(499.6-420.6-281.1 pg/mL), 尿游离皮质醇 21 905.73 μ g/24h 尿。2 mg 地塞米松抑制试验不被抑制,8 mg 地塞米松抑制试验不被抑制, 双侧岩下窦静脉采血(bilateral inferior petrosal sinus sampling, BIPSS)无明显中枢优势,上腔静脉 ACTH 浓度明显高于中枢及外周。垂体 MRI 增强:垂体强化欠均匀。胸部 CT 增强:前纵隔结节,1.7 cm $\times$ 0.9 cm,CT 值 14 HU,增强均匀强化,CT 值 66 HU。上腹部 CT 增强:两肾上腺弥漫增粗。

结合患者临床症状、体征及目前相关生化检查,大、小剂量地塞米松抑制试验不被抑制,BIPSS 无明显中枢优势且上腔静脉血 ACTH 升高明显,垂体影像学阴性,考虑 EAS,前纵隔占位来源可能性大。排除禁忌症后于 2020 年 8 月在全身麻醉下行达芬奇机器人辅助纵隔肿瘤切除术。手术探查见肿瘤位于前上纵隔,直径约 1.8 cm,表面紫褐色,未见明显外侵,完整切除标本,送冰冻,提示肿瘤性病变,神经内分泌肿瘤可能。术后病理示纵隔肿瘤,胸腺神经内分泌肿瘤,核分裂罕见,小灶坏死,符合中分化神经内分泌肿瘤(不典型类癌)。包膜不完整,未见神经及脉管侵犯,肿瘤局限于胸腺组织内,切缘阴性。免疫组化:AE1/AE3(+),细胞角蛋白 19(cytokeratin 19,CK-19)(+),CD56(+),CgA(+),SYN(+),ACTH(70%+),甲状腺转录因子-1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)(+),T-pit(+),Menin(+), α -地中海贫血/智力低下综合征 X 染色体连锁基因(alpha thalassemia/mental retardation syndrome X linked, ATRX)(+),Ki67(1%+),生长抑素受体 2A(somatostatin receptor 2A, SSTR2A)(-),P53(野生型),程序性死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)(-),PD-配体 1(PD ligand 1, PD-L1)(TPS=0)。

患者术中证实肿瘤为异位 ACTH 分泌,予手术切除,皮质醇水平骤减。考虑到有引起肾上腺危象等并发症可能,随时有生命危险。予氢化可的松静脉滴注替代治疗,规律监测血皮质醇和 ACTH 水平及 24 h 尿游离皮质醇水平,逐渐序贯减至 10 mg 氢化可的松口服,停用氢化可的松 1 周后,复查血皮质醇(8-16-24 点)155.66-90.80-34.22 nmol/L(5.64-3.29-1.24 μ g/dL),ACTH(8-16-24 点)1.8-9.6-1.8 pmol/L(8.3-7.9-8.4 pg/mL),尿游离皮质醇 50.40 μ g/24h 尿。进一步行 1 mg 地塞米松抑制试验示血皮质醇可被抑制(20.7 nmol/L,即 0.75 μ g/dL),提示高皮质醇血症处于缓解状态。

[参考文献]

- [1] Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 1992, 10(1): 21-27.
- [2] Winquist EW, Laskey J, Crump M, et al. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production[J]. J Clin Oncol, 1995, 13(1):157-164.
- [3] Zhang C, Jin J, Xie J, et al. The clinical features and molecular mechanisms of ACTH-secreting pancreatic neuroendocrine tumors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): dgaa507.
- [4] Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(2): 371-377.
- [5] Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(8): 4955-4962.
- [6] Beuschlein F, Hammer GD. Ectopic pro-opiomelanocortin syndrome[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2002, 31(1): 191-234.
- [7] Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome[J]. Lancet, 2006, 367(9522):1605-1617.
- [8] Wang WQ, Ye L, Bi YF, et al. Six cases of ectopic ACTH syndrome caused by thymic carcinoid[J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29(4):293-297.
- [9] Ye L, Li X, Kong X, et al. Hypomethylation in the promoter region of POMC gene correlates with ectopic overexpression in thymic carcinoids[J]. J Endocrinol, 2005, 185(2): 337-343.
- [10] Li Y, Peng Y, Jiang X, et al. Whole exome sequencing of thymic neuroendocrine tumor with ectopic ACTH syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(2): 187-194.
- [11] Liu RX, Wang WQ, Ye L, et al. p21-activated kinase 3 is overexpressed in thymic neuroendocrine tumors (carcinoids) with ectopic ACTH syndrome and participates in cell migration[J]. Endocrine, 2010, 38(1): 38-47.
- [12] Bi YF, Liu RX, Ye L, et al. Gene expression profiles of thymic neuroendocrine tumors (carcinoids) with ectopic ACTH syndrome reveal novel molecular mechanism[J]. Endocr Relat Cancer, 2009,16(4): 1273-1282.
- [13] Bi YF, Ye L, Chen YH, et al. Characteristics of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome due to thymic

- carcinoid and analysis of the molecular mechanism[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(7): 667-670.
- [14] Gewirtz G, Yalow RS. Ectopic ACTH production in carcinoma of the lung[J]. J Clin Invest, 1974, 53(4): 1022-1032.
- [15] Jiang J, Li N, Wang X, et al. Aberrant expression and modification of silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors involved in the pathogenesis of tumoral cortisol resistance[J]. Endocrinology, 2010, 151(8): 3697-3705.
- [16] Nieman LK. Molecular derangements and the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome[J]. Endocr Rev, 2022, 43(5):852-877.
- [17] Reincke M, Ritzel K, Oßwald A, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(4): M23-M32.
- [18] Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, et al. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion[J]. Eur J Endocrinol, 2020, 182(4): R29-R58.
- [19] Guerrero-Pérez F, Peiró I, Marengo AP, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to thymic neuroendocrine tumours: a systematic review[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(4):1041-1056.

(收稿日期:2023-04-28)

(本文编辑:王朝晖)

· 简讯 ·

《诊断学理论与实践》杂志征稿、征订启事

经国家有关部门批准,由上海交通大学医学院附属瑞金医院编辑出版的《诊断学理论与实践》杂志已于2002年向国内外公开发行人,2004年起被评定为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),并被国家科技部中国科技论文与引文数据库(CSTPC)收入。

本刊的办刊宗旨是:提高读者的诊断理论水平、诊断技能和拓宽诊断循证思路,提高综合分析能力,为疾病的诊断、鉴别诊断、病情观察和预后判断提供依据。

本刊所刊内容包括病史采集、体检方法和有关疾病在放射、超声、核医学、检验、内镜和病理检查中的表现特征和诊断要点等。所设栏目包括述评、专家论坛、论著、研究报告、病例分析、经验介绍、技术方法、综述和讲座等。在反映临床诊断的基础理论、基本方法和基本技能的同时,传播现代诊

断学的新理论、新知识、新方法和新技术。

本刊为双月刊,大16开,88页,采用全铜版纸,每期定价18元,全年108元,邮发代号:4-687。

欢迎各位读者向当地邮政局或直接向《诊断学理论与实践》杂志编辑部订阅!

本刊编辑部地址:上海市瑞金二路197号瑞金医院科教大厦14F

邮政编码:200025

电话:021-64370045-611425,021-64374749

传真:021-64374749

E-mail:diagnrj@163.com;diagnrj@rjh.com.cn

(《诊断学理论与实践》编辑部)