

成人特发性孤立性ACTH缺乏症合并高血压一例并文献复习

杨成艳¹, 李新培², 马晓庆^{3*}

¹山东第一医科大学研究生部, 山东 济南

²济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

³济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月22日

摘要

孤立性ACTH缺乏症(isolated ACTH deficiency, IAD)是一种罕见病, 分为获得性孤立性ACTH缺乏症(AIAD)和特发性孤立性ACTH缺乏症(IIAD), 我国目前报道的IAD例数仍较少, 因为IAD的临床表现缺乏特异性, 多是在给予对症治疗后效果不显著, 症状反复出现才得到正确诊断。因此, 加深对IAD发病机制、临床表现的了解, 熟识其实验室表现、诊断要点至关重要, 本文报道一例合并高血压的IIAD患者, 并结合文献复习, 旨在提高临床医师对该疾病的认识, 提高诊出率。

关键词

孤立性ACTH缺乏症, 发病机制, 临床表现, 诊断, 治疗

A Case of Adult Idiopathic Isolated ACTH Deficiency Combined with Hypertension and Review of the Literature

Chengyan Yang¹, Xinpei Li², Xiaoqing Ma^{3*}

¹Graduate Department, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

³Department of Endocrinology, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 22nd, 2023

*通讯作者。

文章引用: 杨成艳, 李新培, 马晓庆. 成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症合并高血压一例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4238-4243. DOI: 10.12677/acm.2023.133608

Abstract

Isolated ACTH deficiency (IAD) is a rare disease, which is divided into acquired isolated ACTH deficiency (AIAD) and idiopathic isolated ACTH deficiency (IIAD). The number of reported cases of IAD in China is still relatively small. Because of the lack of specificity of the clinical manifestations of IAD, the correct diagnosis is often made only after symptomatic treatment is given with no significant effect and the symptoms continue to recur. Therefore, it is important to deepen the understanding of the pathogenesis and clinical manifestations of IAD, and we also should be familiar with its laboratory manifestations and diagnostic points. This paper reports a case of IIAD with hypertension, and reviews the literature with the aim of improving clinicians' understanding of the disease and increasing the diagnosis rate.

Keywords

Isolated ACTH Deficiency, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

特发性孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症(idiopathic isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency, IIAD)是一种罕见病,起病隐匿,症状缺乏特异性,临床漏诊率和误诊率高[1]。

2. 临床资料

男性,62岁,因“间断性纳差伴恶心2月,加重3天。”于2018年3月27日入院,患者既往慢性阻塞性肺疾病病史30年、血管性头痛病史3年,高血压病史2年,平素口服硝苯地平缓释片20mg每日1次,血压控制不详,否认其他病史。

患者于2018年1月20日出现头痛、纳差,伴有恶心、呕吐,腹部隐痛,当地医院给予抗炎,改善血液循环,护胃,平喘,降压等药物治疗,效果不佳,仍有间断恶心,伴纳差,为进一步诊治于2018年01月31日入住我院消化内科住院治疗,完善血液学检查:空腹血糖3.32mmol/l,血钠125mmol/l,肾上腺皮质轴:皮质醇8点、16点、0点:1.80、5.54、3.13nmol/l,8点促肾上腺皮质激素测定:3.41pmol/l,甲状腺轴功能正常,性腺轴功能正常,垂体MR:部分空泡蝶鞍。胃镜:浅表性胃炎;诊断为浅表性胃炎,给予抑酸、补液等对症治疗患者病情好转并出院,院外口服“奥美拉唑肠溶胶囊、康复新液”。2018年02月10日再次因“恶心伴腹泻”于消化内科住院治疗,复查8点皮质醇:18.7nmol/l,促肾上腺皮质激素测定:4.69pmol/l,本次住院期间请内分泌科会诊,诊断为“继发性肾上腺皮质功能减退、空泡蝶鞍”,给予补充糖皮质激素后症状缓解出院,院外规律服用泼尼松8点5mg、16点2.5mg替代治疗。因病情好转,后患者逐渐停药,停药后再次出现纳差、乏力等症状,并进行性加重,本次入院前3天症状明显加重,伴有恶心、间断呕吐,收入我科。

入院查体:体温:36.2℃,脉搏:69次/分,呼吸:18次/分,血压:191/103mmHg,神志清,精神良好,全身皮肤无黄染,无出血点,未见色素沉着,阴毛、腋毛无缺失,颈软,甲状腺无肿大,心肺听诊无特殊,腹部无压痛、反跳痛,肌力及肌张力正常,病理征未引出。

实验室检查:急查血钠125mmol/l(正常范围:135~145mmol/l),糖皮质激素替代治疗后次日复查血

钠 136 mmol/l (正常范围; 135~155 mmol/l), 空腹血糖: 5.59 mmol/l (其余详见表 1)。腺垂体功能及影像学检查(表 2): 垂体 MR: 蝶鞍扩大, 垂体形态变薄, 垂体窝区见囊状长 T1、长 T2 信号影, 垂体高度约 2.1 mm, 其内未见明显异常信号影, 垂体柄居中, 经静脉注射 Gd-DTPA 后, 垂体强化明显, 信号均匀, 未见异常强化灶, 视交叉走行、形态、信号未见明显异常。双侧颈内动脉流空信号存在。检查结论: 部分空泡蝶鞍(图 1)。肾上腺 CT: 未见明显异常。

治疗及复查随访: 本文患者出院诊断为: 孤立性 ACTH 缺乏症、浅表性胃炎、高血压病 3 级(极高危)、慢性阻塞性肺疾病、血管性头痛等, 出院后继续补充泼尼松片 5 mg 每早 8 点 1 次, 多次门诊复查调整, 患者一般情况及血钠均正常(图 2), 其皮质醇及 ACTH 水平变化如图 3 示, 其中 ACTH 水平有升高趋势, 我们仍在继续随访中。

Table 1. Results of routine laboratory tests
表 1. 常规实验室检查结果

	白细胞 ($\times 10^9/l$)	淋巴细胞 ($\times 10^9/l$)	嗜酸性粒细胞 ($\times 10^9/l$)	血红蛋白 (g/l)	血糖 (mmol/l)	血钠 (mmol/l)	血钾 (mmol/l)
检测值	5.24	0.94	0.23	135	5.59	124	4.9
正常范围	3.5~9.5	1.1~3.2	0.02~0.52	130~175	3.9~6.1	135~145	3.5~5.5

Table 2. Patient's adenohipopituitary function and imaging results
表 2. 患者腺垂体功能及影像学结果

皮质醇 (nmol/l)	ACTH (pmol/l)	TT3 (nmol/l)	TT4 (nmol/l)	FT3 (pmol/l)	FT4 (pmol/l)	TSH (uIU/ml)	TgAb	TPOAb	PRL (ng/ml)
8、16、0 点: 1.80、 5.54、3.13	3.41	1.90	126.86	5.41	13.63	1.35	0.1	0.2	7.35
FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pmol/l)	P (nmol/l)	T (nmol/l)	GH (ng/ml)	垂体 MRI	肾上腺 CT		
3.4	2.75	127.2	<0.159	25.1	-	空蝶鞍	正常		

注: 皮质醇(am: 185~624, pm: <276 nmol/l); ACTH (8:00~10:00 am, 1.6~13.9, pm: <1.6 pmol/l); TT3 (1.25~2.73 nmol/l); TT4 (69.97~152.52 nmol/l); FT3 (3.8~7 pmol/l); FT4 (7.64~16.03 pmol/l); TSH (0.34~5.6 uIU/ml); TgAb (0~4 IU/ml); TPOAb (0~9 IU/ml); PRL (男: 4.0~15.2 ng/ml); FSH (男: 1.5~12.4 mIU/ml); LH (男: 1.7~8.6 mIU/ml); E2 (男: 94.8~223 pmol/l); P (男: 0.7~4.3 nmol/l); T (男: 9.9~27.8 nmol/l); GH (男: 0.003~0.97 ng/ml)。



注: →脑脊液进入蝶鞍

Figure 1. Pituitary MRI
图 1. 垂体 MRI

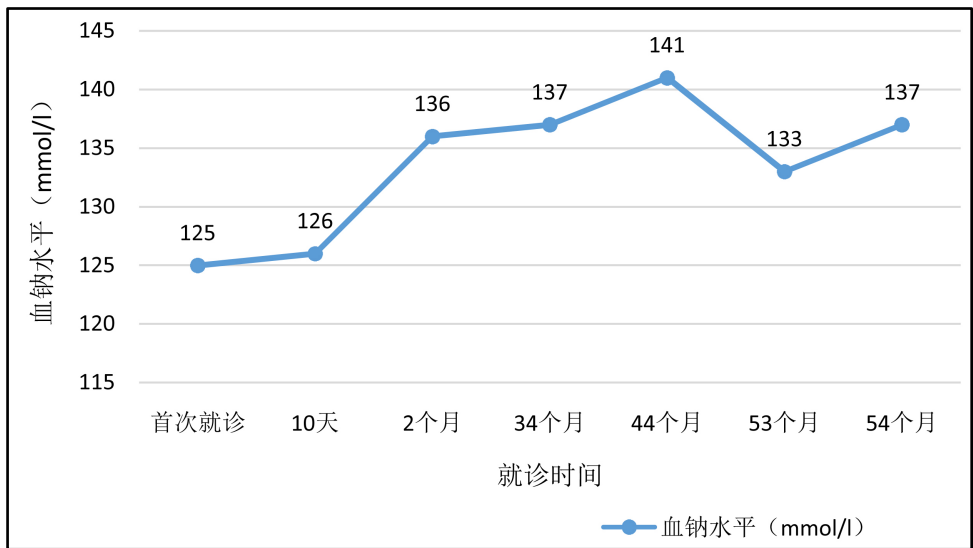


Figure 2. Folding line graph of the patient's blood sodium level on multiple reexaminations
图 2. 患者多次复查的血钠水平折线图

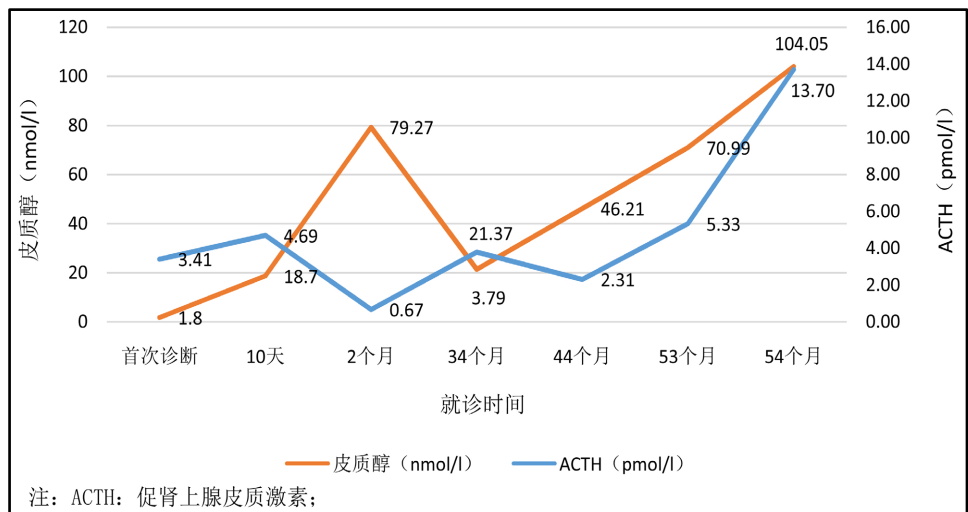


Figure 3. Folding line graph of cortisol and ACTH levels in patients with multiple reexaminations
图 3. 患者多次复查的皮质醇、ACTH 水平折线图

3. 讨论

IIAD 是一种罕见病,我国关于此病的报道较少,患病率难以获取,其特点是继发性肾上腺皮质功能不全,常有以下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)功能低下,表现为促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平绝对或相对不足,血清皮质醇水平降低,腺垂体的其他促激素水平正常,垂体结构多正常,但也可表现为空泡蝶鞍,注意排除外源性糖皮质激素应用及垂体瘤术后所致的 ACTH 缺乏[2]。

ACTH 是由 POMC 基因转录、翻译、裂解产生的一种多肽激素,此过程需要下丘脑释放的 CRH 的刺激、相关转录因子以及激素原转化酶 1 (PC1) [3]的参与,任一环节发生异常都有可能孤立性的 ACTH 的缺乏。IAD 的发病机制尚不明确,有以下几种可能:自身免疫性损伤、垂体灌注不足、空泡蝶鞍、POMC 基因缺陷或酶功能异常、转录因子基因突变等,其中以免疫机制最受推崇, IAD 患者常合并

有其他自身免疫性疾病[4] [5], 如桥本氏甲状腺炎、原发性甲状腺功能减退、Graves'病, 少见的有1型糖尿病、恶性贫血、溃疡性结肠炎等, 其中以自身免疫性甲状腺疾病多见, 这可能是由于ACTH细胞和甲状腺滤泡上皮细胞存在某种共同的抗原[6]; 恶性肿瘤患者在使用免疫检查点抑制剂治疗后也有出现孤立性的ACTH缺乏, 这可能也与免疫相关[7] [8] [9]。另外, 垂体缺血可能也会导致促激素细胞的损伤, 一例分娩过程中大出血的患者不久后被诊断为IAD [10], 其他具有血管病变高危因素者, 如高血压患者, 可因血管条件差而使得垂体灌注不足从而引发IAD [11]; IAD患者的垂体通常无结构性缺陷, 但也有部分IAD患者的垂体MRI呈现空泡蝶鞍, 有研究提出自身免疫机制可能参与其中[12] [13], 本文中患者垂体MRI也有空泡蝶鞍表现, 不排除正是空泡蝶鞍导致了IAD, 临床上对于空泡蝶鞍的患者可以筛查HPA轴功能, 一旦发现腺垂体功能受影响要及时给予干预; Miyauchi等人描述了脑肿瘤的放射疗法可能导致IAD, 机制可能是放射治疗诱导了POMC基因的缺陷或是酶功能的异常[14]; 参与生成ACTH的转录因子有很多种, 其中TBX19对垂体皮质激素的终末分化具有重要意义, TBX19的基因突变导致其功能改变, 从而影响POMC的转录, 最终导致ACTH缺乏[15] [16]。

IAD的临床表现涉及多个系统, 结合文献复习, 分析总结这些IAD患者的临床特点如下: 1) 发病人群以中老年为主, 大多数患者在症状出现时年龄超过40岁; 2) 临床表现隐匿, 常见的有乏力、纳差、恶心、呕吐、腹痛、体重减轻、低血压等, 皮肤无色素沉着, 其他一些较为少见的临床表现有: 抑郁[17]、步态紊乱[18]等; 3) 血清ACTH水平偏低, 其他腺垂体激素分泌正常, 皮质醇水平低且节律消失; 4) 血液化学可显示低钠血症、低氯血症和正常血钾水平, 据报道, 28%的IAD患者有低钠血症[19], 血糖可偏低, 可有淋巴细胞和嗜酸性粒细胞升高, 有报道指出嗜酸性粒细胞升高是一些抗肿瘤药物所导致的IAD的早期异常指标之一[20]; 5) 相关实验: ① ACTH激发实验表现为反应延迟; ② CRH激发实验一般为阴性, 若病变部位在下丘脑则呈阳性; 6) 除空泡蝶鞍外, 垂体无其他结构缺陷。熟识IAD患者的以上临床特点有利于尽早做出诊断, 本文中患者以“纳差、恶心”等消化道症状起病, 两次就诊于消化内科, 最后经内分泌科会诊才得到正确诊断, 患者的血压水平较前未有明显降低, 但对合并有高血压病的其他IAD患者, 若出现血压的突然下降或者明显好转甚至出现非药物性低血压时要警惕此病的可能性[11]。

目前IAD的治疗仍以补充糖皮质激素为主, 剂量上根据患者体重、症状的转归来灵活调整, 但当患者处于发烧、感染、手术等应激状态下时则需要上调糖皮质激素用量[21]。

4. 结论

IAD最终诊断相对简单, 关键在于能否得到早期诊断, 尽管IAD的发病机制到目前为止仍没有被确切描述, 但我们通过不断的病例积累, 提高了对本病的认识, 在遇到可疑病例时要积极诊断, 并给予早期干预, 以提高临床诊断率, 减少漏诊率、误诊率, 为患者争取良好的预后。

参考文献

- [1] 顾鸣宇, 彭永德, 姚莉莉, 等. 孤立性ACTH缺乏症一例及文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(5): 494-495.
- [2] 张兰予, 陈国芳, 刘超, 钱玲玲, 王春滨, 于静静, 查敏. 成人孤立性ACTH缺乏症3例报道并文献复习[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(4): 284-286.
- [3] Patti, G., Guzzetti, C., Di Iorgi, N., et al. (2018) Central Adrenal Insufficiency in Children and Adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **32**, 425-444. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.03.012>
- [4] Hannon, A.M., Hunter, S., Smith, D., et al. (2018) Clinical Features and Autoimmune Associations in Patients Presenting with Idiopathic Isolated ACTH Deficiency. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **88**, 491-497. <https://doi.org/10.1111/cen.13536>
- [5] 郭清华, 陈康, 陆菊明, 母义明, 窦京涛, 吕朝晖, 巴建明, 李江源, 潘长玉. 成人特发性孤立性ACTH缺乏症三

- 例临床分析并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(1): 38-42.
- [6] 邢健, 郭志新. 成人孤立性 ACTH 缺乏症 2 例[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(12): 1134-1136.
- [7] Iglesias, P., Sánchez, J.C. and Díez, J.J. (2021) Isolated ACTH Deficiency Induced by Cancer Immunotherapy: A Systematic Review. *Pituitary*, **24**, 630-643. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01141-8>
- [8] Iglesias, P., Peiró, I., Biagetti, B., *et al.* (2021) Immunotherapy-Induced Isolated ACTH Deficiency in Cancer Therapy. *Endocrine-Related Cancer*, **28**, 783-792. <https://doi.org/10.1530/ERC-21-0228>
- [9] Ono, M., Fukuda, I., Nagao, M., *et al.* (2022) HLA Analysis of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced and Idiopathic Isolated ACTH Deficiency. *Pituitary*, **25**, 615-621. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01231-1>
- [10] Kinoshita, J., Higashino, S., Fushida, S., *et al.* (2014) Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Development during Chemotherapy for Gastric Cancer: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*, **8**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-90>
- [11] 殷和佳, 赵豫梅. 2 型糖尿病合并孤立性 ACTH 缺乏症和原发性甲减漏诊一例[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(5): 15-16.
- [12] Chiloiro, S., Giampietro, A., Bianchi, A., *et al.* (2021) Empty Sella Syndrome: Multiple Endocrine Disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 181, Elsevier, Amsterdam, 29-40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820683-6.00003-8>
- [13] 刘好, 胡蕴, 毛晓明. 成人孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症的临床分析[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(12): 1287-1289.
- [14] Nishikawa, T. (2002) Does Radiation Therapy for Brain Tumor Affect Pituitary Function, Resulting in Isolated ACTH Deficiency? *Internal Medicine*, **41**, 417. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.417>
- [15] Kong, W.J., *et al.* (2019) A Case of Congenital Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency Caused by Two Novel Mutations in the TBX19 Gene. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, 251. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00251>
- [16] Kardelen AI, A.D., Poyrazoğlu, Ş., Aslanger, A., *et al.* (2019) A Rare Cause of Adrenal Insufficiency-Isolated ACTH Deficiency Due to TBX19 Mutation: Long-Term Follow-Up of Two Cases and Review of the Literature. *Hormone Research in Paediatrics*, **92**, 395-403. <https://doi.org/10.1159/000506740>
- [17] Stacpoole, P.W., Interlandi, J.W., Nicholson, W.E. and Rabin, D. (1982) Isolated ACTH Deficiency: A Heterogeneous Disorder. Critical Review and Report of Four New Cases. *Medicine*, **61**, 13-24. <https://doi.org/10.1097/00005792-198201000-00002>
- [18] Yukihiro, G., *et al.* (2016) Neurological Symptoms in a Patient with Isolated Adrenocorticotropin Deficiency: Case Report and Literature Review. *BMC Endocrine Disorders*, **16**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0082-6>
- [19] Vasikaran, S.D., Tallis, G.A. and Braund, W.J. (1994) Secondary Hypoadrenalism Presenting with Hypercalcaemia. *Clinical Endocrinology*, **41**, 261-264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02540.x>
- [20] Ariyasu, R., *et al.* (2017) Adrenal Insufficiency Related to Anti-Programmed Death-1 Therapy. *Anticancer Research*, **37**, 4229-4232. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11814>
- [21] Guo, Q.H., *et al.* (2013) Adult Idiopathic Isolated ACTH Deficiency: A Short Series and Literature Review. *Neuro Endocrinology Letters*, **34**, 693-700.