

Primary Adrenal Insufficiency with Adrenal Nodular Hyperplasia and Elevated Cortisol: A Case Report and Literature Review

Wenqing Hao¹, Qing Wang², Fei Wang², Lili Xu², Xue Lv¹, Yuxin Han¹, Nailong Yang^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: *nailongy@163.com

Received: Jul. 1st, 2020; accepted: Jul. 15th, 2020; published: Jul. 22nd, 2020

Abstract

We report a patient of primary adrenal insufficiency with adrenal nodular hyperplasia and elevated cortisol. Combined with cortisol, ACTH rhythm and level, and tuberculosis-related testing, the primary adrenal insufficiency caused by tuberculosis was considered. Patients with adrenal nodular hyperplasia accompanied by elevated ACTH and cortisol should be alert to the possibility of primary adrenal insufficiency, and the levels and rhythm of ACTH and cortisol should be regularly monitored to avoid missed diagnosis and misdiagnosis.

Keywords

Primary Adrenal Insufficiency, Adrenal Nodular Hyperplasia, Cortisol, Case Report

以肾上腺结节样增生伴皮质醇升高首诊的原发性肾上腺皮质功能减退症1例

郝文卿¹, 王青², 王飞², 徐丽丽², 吕雪¹, 韩玉鑫¹, 杨乃龙^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: *nailongy@163.com

收稿日期: 2020年7月1日; 录用日期: 2020年7月15日; 发布日期: 2020年7月22日

*通讯作者。

摘要

对以肾上腺结节样增生伴早期ACTH、皮质醇升高首诊的原发性肾上腺皮质功能减退的1例病例资料进行回顾性分析。结合皮质醇、ACTH节律和水平及结核相关检测考虑为结核所致原发性肾上腺皮质功能减退症。以肾上腺结节样增生伴ACTH及皮质醇升高首发就诊的患者需警惕发生原发性肾上腺皮质功能减退症的可能，需定期监测ACTH及皮质醇的水平及节律，避免漏诊及误诊。

关键词

原发性肾上腺皮质功能减退症，肾上腺结节样增生，皮质醇，病例报告

Copyright © 2020 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

原发性肾上腺皮质功能减退症(primary adrenocortical insufficiency, PAI)又称为 Addison 病，是一种罕见的疾病，目前在西方社会的患病率约为 100~140 例/百万[1]，每年发病率为 4~6 例/百万[2]。多见于有白癜风、1 型糖尿病或自身免疫性胃炎及维生素 B12 缺乏症等自身免疫性疾病、慢性传染病的急性发作或接受干扰皮质醇合成、作用或代谢的药物的患者[3]。系由于自身免疫、结核、感染、肿瘤等破坏双侧绝大部分(>80%)肾上腺组织所致，其最经典的表现肾上腺皮质激素缺乏同时 ACTH 升高[4]。现报道 1 例以肾上腺结节样增生伴皮质醇、ACTH 升高为首表现的原发性肾上腺皮质功能减退症一例，期望为临床原发性肾上腺皮质功能减退症的早期识别提供新的认识。

2. 病例摘要

患者女，49 岁，因“查体发现肾上腺增粗 8 天”于 2016-11-09 收入我院。患者 8 天前因上腹部疼痛就诊于消化内科，查上腹部 CT 提示双侧肾上腺结节状增粗(见图 1(a)、图 1(b))，患者平素偶感心慌，余无明显不适。既往体健。入院查体未见明显异常。入院后行相关辅助检查：皮质醇节律异常且夜间升高、ACTH 水平升高，小剂量(1 mg)地塞米松抑制试验皮质醇可被抑制(见表 1)，卧立位试验提示肾素、醛固酮升高(见表 2)，甲功五项可见甲状腺球蛋白抗体阳性，余生化检验未见明显异常。泌尿、消化、心脏超声检查未见明显异常。甲状腺超声：甲状腺弥漫性改变，考虑桥本甲状腺炎。下腹部三维 CT 动态增强扫描：双侧肾上腺多发腺瘤可能性大(见图 1(c)、图 1(d))。鞍区(垂体) MR 动态增强：考虑垂体微腺瘤可能性大(见图 1(e))结合相关检验检查，未发现肾上腺及垂体病变有明确功能，遂建议患者随访，准予出院。

后患者为进一步筛查，于 2017-7-17 第 2 次入住我科，未诉明显不适，无明显症状。查体：双手掌纹、齿龈、舌尖及舌体皮肤黑色素沉着，其它躯体摩擦部位多处色素沉着(如图 1(f)、图 1(g)、图 1(h))。辅助检查：皮质醇水平及节律正常、ACTH 进一步升高，完善小剂量(1 mg)地塞米松抑制试验可被抑制(见表 1)，卧立位试验可见肾素、醛固酮较前下降(见表 2)。复查肾上腺 CT、鞍区(垂体) MR 平扫较前未见明显异常。综合患者症状、体征及辅助检查结果，考虑患者不排除 Addison 病可能，完善结核抗体测定

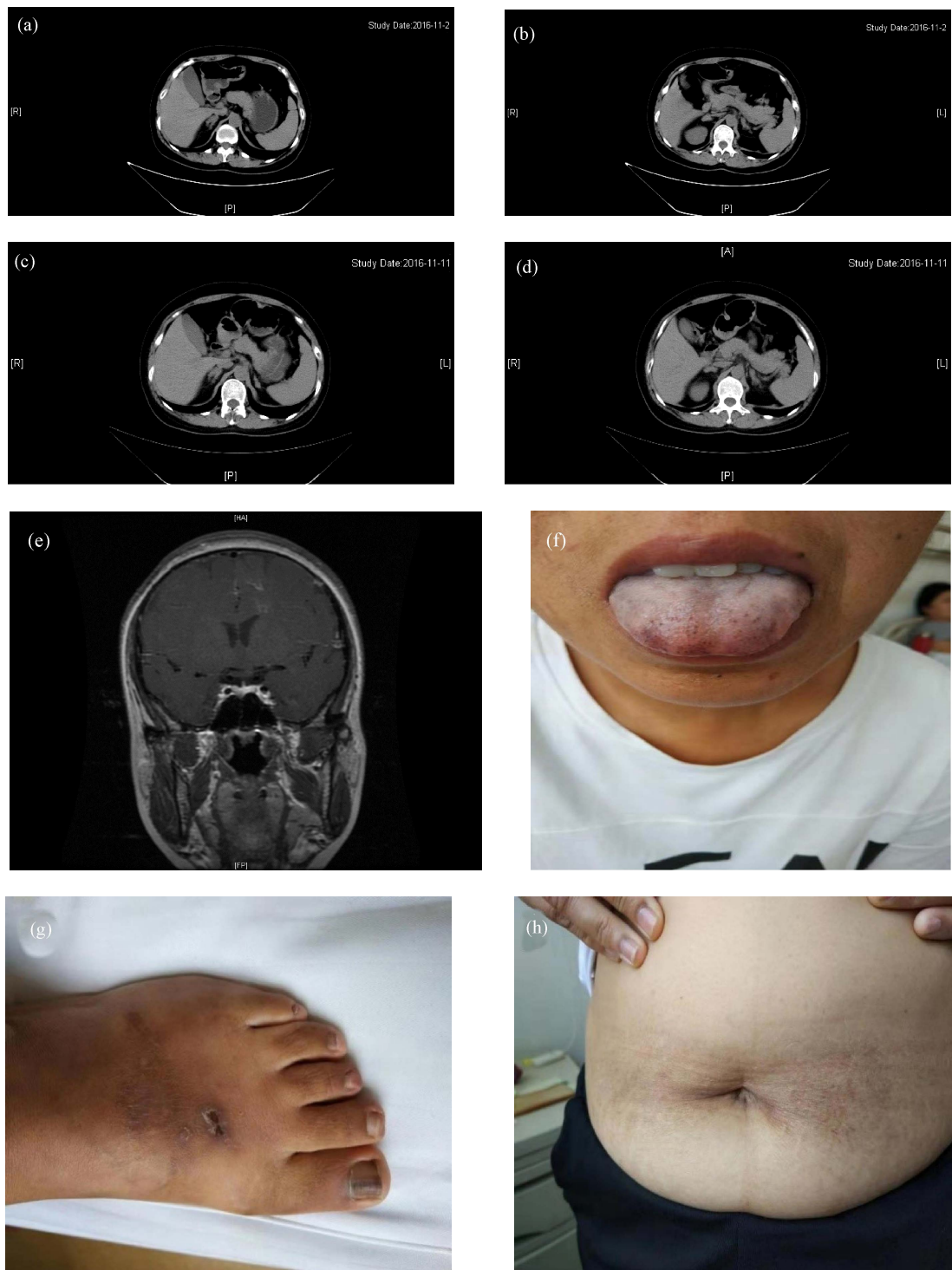


Figure 1. (a)-(d) Adrenal CT and enhanced CT during the first hospitalization showed nodular thickening of both adrenal glands, the arrow points to the thickened adrenal glands; (e) Enhanced pituitary MRI indicated pituitary microadenoma at the first hospitalization, the arrow points to a microadenoma; (f) Scattered black composure on the tongue; (g) Black toenail; (h) Dark around the navel

图 1. (a)~(d) 第 1 次住院时肾上腺 CT 及增强 CT 提示双侧肾上腺结节状增粗, 箭头所示增粗的肾上腺; (e) 第 1 次住院时垂体增强 MRI 提示垂体微腺瘤, 箭头所示处为微腺瘤; (f) 舌部散在黑色沉着; (g) 足部趾甲发黑图; (h) 肚脐周围发黑图

Table 1. The levels and rhythm of cortisol, ACTH**表 1.** 皮质醇、ACTH 水平及节律时间轴

	皮质醇(nmol/L)			ACTH (pg/ml)		
	00:00	8:00	16:00	00:00	8:00	16:00
2016-11-12	68.70 ↑	406.28	399.64	-	139.30↑	92.13↑
2016-11-17	地塞米 1 mg 口服	13.95		地塞米松 1 mg 口服	<1	
2016-01-20	124.8 ↑	341.51	216.78	40.01 ↑	89.78↑	57.49
2017-07-18	37.51	267.7	194.30	37.45 ↑	252.10 ↑	100.90 ↑
2017-07-20	地塞米 1 mg 口服	8.85		地塞米 1 mg 口服	1.38	
2018-04-09	34.31↓	101.00↓	38.78 ↓	-	507.50↑	24.49

注：我院皮质醇参考范围：7~9 am: 118.6~618; 3~5 pm: 85.3~459.6 nmol/L; 我院 ACTH 参考范围：8 am: 7.2~63.6; 8:00~10:00 am: 9.0~80; 4 pm: 7.2~63.6; 00:00 am < 20 pg/ml。

Table 2. The result of hypertension related test results**表 2.** 高血压相关检测结果

		醛固酮(pg/ml)	肾素(ng/mL/hr)	血管紧张素 II (pg/ml)
2016-11-16	卧位	488.64↑	12.25↑	91.94
	立位	548.43↑	6.89↑	112.00
2017-07-18	卧位	231.26	0.53	144.39↑
	立位	266.87	9.17↑	180.81↑

注：我院醛固酮参考范围：70~300; 肾素：0.10~6.56; 血管紧张素 II：50~120。

结果示：阳性；结核感染 T 细胞检测：阳性；PPD 试验：强阳性。考虑患者诊断为艾迪生病，肾上腺结核可能性大。因患者暂无不适，同时高度怀疑结核感染，为避免应用激素导致结核播散，暂不给予糖皮质激素替代治疗，嘱患者出院后于胸科医院就诊行抗结核治疗。患者出院后于结核病医院就诊，未做出结核感染明确诊断。后患者因“乏力、恶心呕吐 20 余天”于 2018-04-08 入院治疗。查体：全身皮肤色素沉着，眉毛外 2/3 稀疏，阴毛腋毛稀疏，乳头及乳晕明显色素沉着，口唇色黑，口腔黏膜及舌体色黑。辅助检查：ACTH: 583.90 pg/ml; 皮质醇: 113.50 nmol/l; 电解质检测：钠 123.3 mmol/L, 钾 4.88 mmol/L; 促甲状腺激素测定：28.954 mIU/L, PPD 试验：硬结直径 21 mm, 无水疱及破溃，结果判定：强阳性；因考虑患者肾上腺结核可能性大，给予换用免疫抑制作用较弱的氢化可的松 20 mg 08:00 Am + 10 mg 4:00 Pm 口服，并加用优甲乐 25 ug qd 口服补充甲状腺激素。患者症状好转后出院，院外继续口服药物治疗。经随访患者出院后开始抗结核治疗，现一直规律服用氢化可的松 1 片早 8:00 am 服用替代治疗，目前患者皮肤色素沉着较前减轻，无明显不适。

3. 讨论

原发性肾上腺皮质功能减退症(primary adrenocortical insufficiency, PAI)又称为 Addison 病，系由于自身免疫、结核、感染、肿瘤等破坏双侧绝大部分(>80%)肾上腺组织所致，其最经典的表现肾上腺皮质激素缺乏同时 ACTH 升高[4]。在欧美国家，自身免疫是 Addison 病的首要致病原因，而结核为次要原因[5]，在我国，结核仍然是 Addison 病的首要病因，占 57%~70% [6]。唐小燕等报道，结核性 Addison 病中 80%伴有肾上腺外结核[7]。

原发性肾上腺皮质功能减退症主要临床表现为疲劳、周身不适,色素沉着,厌食症、体重减轻,胃肠道症状,低血糖、直立性低血压,低钠血症,高钾血症,闭经、性欲减退、女性腋窝或阴毛脱落、抑郁症,正细胞性贫血,嗜酸性粒细胞,脱水、嗜咸食,肾上腺钙化、白癜风,耳廓软骨钙化,高钙血症等[8]。但是在临床上这些症状往往并不是同时出现,一些典型体征如色素沉着或体重减轻,可能在疾病初始阶段不会出现,进而导致该病的早期诊断较为困难。

国内外对原发性肾上腺皮质功能减退的病例报道均提示 ACTH 升高、皮质醇降低[9] [10] [11] [12] [13],鲜有以肾上腺结节样增生且 ACTH、皮质醇升高为首发表现的记载。本病例患者以查体发现肾上腺增粗就诊,实验室检查提示 ACTH、皮质醇升高,同时合并垂体微腺瘤,但无皮质醇增多症相关表现,且小剂量地塞米松抑制试验皮质醇可被抑制,并逐渐出现皮肤色素沉着、乏力、恶心等症状,并监测到 ACTH、皮质醇、电解质的动态改变,最终出现 ACTH 升高、皮质醇下降,给予激素替代治疗后症状好转。

该患者初诊时是以“查体发现肾上腺增粗”就诊。有研究显示,CT 扫描提示肾上腺增大可以提示早期结核病的存在[14]。结核病可以过两个方面影响肾上腺的体积改变。一方面,结核病可直接累及肾上腺,导致结核性 Addison 病,肾上腺在疾病初期会增大,随着时间的推移,结核性 Addison 病的肾上腺最终会萎缩变小[15]。另一方面,活动性肺结核的患者,其分枝杆菌细胞壁的成分脂多糖可通过 IL-1、TNF- α 等细胞因子介导激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis, HPA 轴),导致机体对皮质醇的需求增加,肾上腺反应性增大,而经抗结核药物治疗后,肾上腺可缩小[16]。因此,肾上腺体积增大患者需注意排除结核病可能,早期抗结核治疗可减少对肾上腺的破坏,减少肾上腺皮质功能减退的发生。该患者在接受抗结核治疗及氢化可的松替代治疗后体重无明显变化,皮肤色素沉着较前减轻,现无明显不适。

患者首诊时皮质醇、ACTH 水平均有升高,往往易对疾病的诊断造成困扰,廖二元内分泌学中有表述特发性肾上腺皮质功能减退症发病的第一个征象是血浆肾素活性(PRA)增高,数月甚至数年后肾上腺束带功能开始减退,首先表现为 ACTH 刺激血皮质醇的分泌反应下降,继而血浆 ACTH 基础值升高,最后皮质醇下降,并出现临床症状[4]。回顾该患者发病过程,考虑患者早期肾上腺皮质受到破坏,皮质醇分泌量减少,反馈刺激垂体 ACTH 细胞增生产生过多的 ACTH,刺激剩余功能完好肾上腺分泌过多皮质醇,造成 ACTH 及皮质醇同步升高的表现,类似于 ACTH 依赖的皮质醇增多症,同时垂体微腺瘤可能由 ACTH 细胞增生发展而来[17]。但此种 ACTH 和皮质醇增多可被小剂量地塞米松所抑制,同时随着病情进展,肾上腺皮质受破坏部分逐渐增多,最终出现典型 PAI 表现。

Addison 病是一种罕见的疾病,在发达国家中估计发病率为 0.8/10 万,虽然它具有极高的发病率和死亡率,但如果能早期诊断,及时治疗,预后良好[18],研究显示经过正确的治疗和随访,PAI 患者可以接近正常的预期寿命[19]。该病例吸取的经验和教训是应该动态的评估肾上腺形态学和功能学的变化,不能以一时的影像学 and 激素水平升高而左右诊断,相关的抑制试验依然是内分泌疾病诊断的灵魂所在,以帮助我们去伪存真,最大限度保证诊治的精准。

同意书

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Erichsen, M.M., Løvås, K., Fougner, K.J., et al. (2009) Normal Overall Mortality Rate in Addison's Disease, But Young Patients Are at Risk of Premature Death. *European Journal of Endocrinology*, **160**, 233. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0550>

- [2] Løvås, K. and Husebye, E.S. (2010) High Prevalence and Increasing Incidence of Addison's Disease in Western Norway. *Clinical Endocrinology*, **57**, 787-791. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x>
- [3] Barthel, A., Benker, G., Berens, K., *et al.* (2018) An Update on Addison's Disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **127**, 165-175.
- [4] 廖二元. 内分泌代谢病学第3版上[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [5] Betterle, C., Presotto, F. and Furmaniak, J. (2019) Epidemiology, Pathogenesis, and Diagnosis of Addison's Disease in Adults. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 1407-1433. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01079-6>
- [6] 李延兵, 胡国亮, 姚斌, 等. 慢性肾上腺皮质功能减退症 70 例临床分析[J]. 新医学, 2001, 32(4): 207.
- [7] 唐小燕, 张晓文, 韩宙欣, 等. 肾上腺结核致艾迪生病 23 例[J]. 中国医刊, 2001, 36(10): 45-46.
- [8] Melmed, S., Polonsky, K.S., Larsen, P.R. and Kronenberg, H.M. (2011) Williams Textbook of Endocrinology. 12th Edition, Elsevier, Amsterdam.
- [9] Ahasic, A.M. and Ramaswamy, A. (2017) Adrenal Insufficiency. Springer International Publishing, Berlin. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43341-7_49
- [10] Schöfl, C., Mayr, B. and Maison, N. (2019) Daily Adjustment of Glucocorticoids by Patients with Adrenal Insufficiency. *Clinical Endocrinology*, **91**, 256-262. <https://doi.org/10.1111/cen.14004>
- [11] Pramanik, S. (2017) Primary Hypothyroid and Secondary Adrenal Insufficiency-Searching the Missing Link. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, **11**, OJ01. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24756.9648>
- [12] 郑鹏杰, 张少玲. 肾上腺皮质功能减退症的诊治现状[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1): 73-79.
- [13] 李斌. 原发性肾上腺皮质功能减退临床诊断[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(6): 414-418.
- [14] Vita, J.A., Silverberg, S.J., Golland, R.S., *et al.* (1985) Clinical Clues to the Cause of Addison's Disease. *The American Journal of Medicine*, **78**, 461-466. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(85\)90339-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(85)90339-0)
- [15] Keleştimur, F., Unlu, Y., Ozesmi, M., *et al.* (1994) A Hormonal and Radiological Evaluation of Adrenal Gland in Patients with Acute or Chronic Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Endocrinology*, **41**, 53-56. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03784.x>
- [16] Keleştimur, F. (2004) The Endocrinology of Adrenal Tuberculosis: The Effects of Tuberculosis on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis and Adrenocortical Function. *Journal of Endocrinological Investigation*, **27**, 380-386. <https://doi.org/10.1007/BF03351067>
- [17] Joshi, A.S. and Woolf, P.D. (2005) Pituitary Hyperplasia Secondary to Primary Hypothyroidism: A Case Report and Review of the Literature. *Pituitary*, **8**, 99-103. <https://doi.org/10.1007/s11102-005-3281-8>
- [18] Schneller, C., Finkel, L., Wise, M., Hageman, J.R. and Littlejohn, E. (2013) Autoimmune Polyendocrine Syndrome: A Case-Based Review. *Pediatric Annals*, **42**, 203-208. <https://doi.org/10.3928/00904481-20130426-12>
- [19] Bornstein, S.R., Allolio, B., Arlt, W., *et al.* (2016) Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 364-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>