

· 短篇论著 ·

儿童库欣病诊治分析(附1例报告并文献复习)*

黄思琪 刘祖霖 张丽娜 侯乐乐 梁立阳 孟哲*

中山大学孙逸仙纪念医院儿科 (广东 广州 510000)

【摘要】目的 通过分析1例经双侧岩下窦静脉取血(BIPSS)确诊的儿童库欣病(CD)的临床诊治过程, 提高儿童CD的诊疗水平。**方法** 结合文献分析1例CD男童的临床表现、内分泌激素、影像学、岩下窦取血、手术及术后随访特点。**结果** 患儿因体重增长过快伴生长减速、多毛及颜面部痤疮等就诊, 结合血清皮质醇节律、24hUFC、LDDST及血清ACTH结果, 诊断为CD, 垂体MRI提示垂体微腺瘤可能, 但HDDST不被抑制, 经BIPSS将病灶定位为左侧垂体微腺瘤, 在神经内镜下行经蝶窦手术, 病理符合ACTH微腺瘤, 术后BMI下降, 多毛、痤疮、黑棘皮症状好转, 身高实现部分追赶, 术后1年肾上腺功能恢复正常, 术后2年无复发。**结论** 儿童CD的临床特征与成人患者有差异, 通常的诊断方法有一定的假阳性及假阴性率, BIPSS不但可以用于确定病因, 还可帮助垂体微腺瘤的术前定位。儿童CD术后须长期随访。

【关键词】 儿童库欣病; 岩下窦取血; 垂体微腺瘤; 术后随访

【中图分类号】 R725.8

【文献标识码】 A

【基金项目】 金磊儿科内分泌中青年医师成长科研基金(PEGRF202011003)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.003

Diagnostic Analysis of Cushing's Disease in Children: A Case Report and Literatures Review*

HUANG Si-qi, LIU Zu-lin, ZHANG Li-na, HOU Le-le, LIANG Li-yang, MENG Zhe*.

Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To improve the diagnosis and treatment of Cushing's disease (CD) in children by analyzing the clinical diagnosis process confirmed by Bilateral inferior petrosal sinus sampling(BIPSS). **Methods** The clinical manifestations, endocrine hormones, imaging, inferior petrosal sinus sampling, operation and postoperative follow-up of a boy with CD were analyzed. **Results** The child was diagnosed as CD due to rapid weight gain associated with growth retardation, hirsutism and facial acne. Combined with the results of serum cortisol rhythm, 24h UFC, LDDST and serum ACTH level, pituitary MRI suggested the possibility of pituitary microadenoma, but HDDST was not inhibited. The focus was located as left pituitary microadenoma through BIPSS. Transsphenoidal surgery (TSS) was performed under neuroendoscope. The pathology was consistent with ACTH microadenoma. The BMI decreased after operation. The symptoms of hirsutism, acne and acanthosis nigricans were improved. The height was partially caught up. The adrenal function returned to normal in the first year after operation. There was no recurrence in the second year after operation. **Conclusion** The clinical features of CD in children are different from those in adult patients. The routine diagnostic methods have certain false positive and false negative rates. BIPSS can not only be used to determine the cause, but also help the preoperative localization of pituitary microadenoma. Long-term postoperative follow-up of CD in children is necessary.

Keywords: Cushing's Disease in Children; Inferior Petrosal Sinus Sampling; Pituitary Microadenoma; Postoperative Follow-Up

内源性库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)发病率为0.7~2.4/100万, 儿童患者约占10%^[1], 临床罕见。且与成人的满月脸、水牛背、向心性肥胖、紫纹、多毛等典型表现不同的是, 儿童CS常表现为体重增加伴与之不相称的身高生长抑制、青春期发育异常等, 极易漏诊误诊^[2]。其中ACTH依赖性CS称库欣病(Cushing's disease, CD), 占儿童CS的75%~80%, 是由于腺垂体过量分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 导致高皮质醇血症引起的相关临床症状的一种疾病^[3]。约90%的儿童CD由垂体微腺瘤引起^[1]。儿童CD的诊断包括临床表现、内分泌学和影像学检查, 当上述结果不一致时, 双侧岩下窦静脉取血(bilateral inferior petrosal sinus sampling, BIPSS)可用来鉴别垂体病灶与异位ACTH依赖性库欣综合征(ectopic ACTH syndrome, EAS), 及帮助垂体病灶的定位^[4-5]。经蝶窦手术(transsphenoidal surgery, TSS)是CD的首选治疗手段, 儿童患者的特殊性使TSS及术后长期管理比成人更具挑战^[6]。本

文回顾性总结中山大学孙逸仙纪念医院收治的1例儿童CD患者的诊疗经过, 并复习相关文献, 为提高儿童CD的诊治水平提供借鉴。

1 病例资料及诊治经过

患儿男性, 12岁9月, 因“体重增长过快2年余, 体毛增多1年”于2019年2月入院。患儿于入院前2年余出现体重增长过快, 约15kg/年, 伴身高增长变慢。入院前1年全身体毛增多伴痤疮、变声等, 曾于多家医院就诊, 先后诊断为“青春发育过早、超重、多毛症、男性乳房发育”等。至入院前2个月患儿出现急躁、易怒, 于当地医院测量血压165/120mmHg, 转入我院。入院时查体: BP 131/86mmHg, BMI 21.8g/m²(P₈₅₋₉₀), 满月脸, 多血质面容, 颜面部较多痤疮, 肩背部及双下肢多毛(多毛评分为11分), 颈背部色素沉着, 腋窝及腹股沟区可见黑棘皮, 双乳B2期, 阴毛PH3期, 阴茎约5cm×2.5cm, 双侧睾丸约12mL。

【第一作者】 黄思琪, 女, 住院医师, 主要研究方向: 儿童内分泌与遗传代谢性疾病。E-mail: huangsq23@mail.sysu.edu.cn

【通讯作者】 孟哲, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 儿童内分泌与遗传代谢性疾病。E-mail: mengzhe@mail.sysu.edu.cn

入院后初步检查发现：24h尿游离皮质醇(24h urinary free cortisol, 24hUFC)升高(1598.30nmol/24h)、皮质醇昼夜节律消失(8am皮质醇347.33nmol/L、4pm皮质醇960.54nmol/L、0am皮质醇771.51nmol/L)、午夜唾液皮质醇升高(43.58nmol/L)、小剂量地塞米松抑制试验(Low-dose dexamethasone suppression test, LDDST)不被抑制,提示患者存在高皮质醇血症;血ACTH升高,但大剂量地塞米松抑制试验(High-dose dexamethasone suppression test, HDDST)亦不能抑制。初步考虑为ACTH依赖性CS,即CD,但病灶定位不明。

为进一步明确CD的病因,行鞍区MRI检查垂体见一大小约9.5mm×4.7mm的长T₁WI稍长T₂WI异常信号影(见图1)。

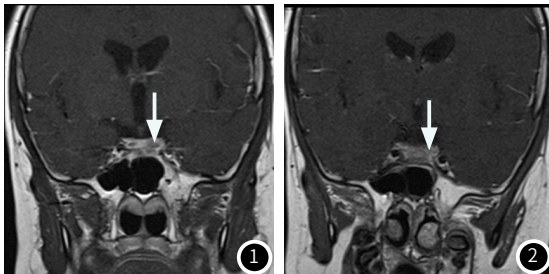


图1 箭头所示左侧微腺瘤可能。图2 箭头所示术后垂体未见异常强化灶。

由于HDDST不被抑制,为排除异位ACTH分泌及对垂体病灶定位,选择对患儿进行BIPSS,术中岩下窦与外周静脉血ACTH的基础值之比 ≥ 2 ,去氨加压素刺激后岩下窦与外周静脉血ACTH比值 ≥ 3 ,左侧与右侧岩下窦ACTH比值 >1.4 (具体数值详见表1),BIPSS结果排除了EAS,同时提示左侧垂体存在ACTH腺瘤。随后在全麻下行“神经内镜下经鼻蝶窦左侧垂体瘤切除术”,术后病理报告提示:符合垂体腺瘤,免疫组化:ACTH(+),Ki67约1%(+)。

表1 岩下窦静脉血与外周静脉血的ACTH水平

	ACTH(pg/mL)		
	0min	去氨加压素后	
		3min	5min
外周静脉血	14.00	25.00	23.00
左岩下窦静脉血	480.00	446.00	979.00
右岩下窦静脉血	73.00	35.00	253.00

2 术后随访

术后予以醋酸氢化可的松替代治疗并随着肾上腺功能的恢复逐渐减量,术后10个月患者自行停药,术后1年复查皮质醇水平位于正常值下限,血ACTH、皮质醇昼夜节律正常,患儿无疲倦乏力等表现。术后第一年生长速率恢复到青春水平,GV约10cm/年,BMI逐渐下降至正常范围内,颜面部痤疮、中心性肥胖、黑棘皮等症状基本消失。术后第二年GV约4cm/年,患儿无疲倦乏力等表现,复查垂体MRI检查:垂体术后改变,未见明显异常强化结节灶(见图2)。

3 讨论

CD是7岁以上儿童内源性CS的最常见原因^[1],发病率低,且多数儿童CD起病隐匿,以体重增长过快、生长受抑制、情绪改变和与青春发育相关的问题,如痤疮、阴毛早现等为主要表现,而满月脸、水牛背、体毛增多等典型表现不明显,较难引起家长重视,多数儿科医生缺少诊治经验^[2,8],易被延误诊断。文献报道儿童CD的确诊时间平均约为2.5年^[7]。本例患儿一直在外院诊治,以体重增加为主,处于正常青春发育年龄,掩盖了CS的其他典型表现,且未关注到身高增长停滞,导致延误诊断。

CD诊疗过程复杂,诊断步骤包括:(1)确定是否高皮质醇血症;(2)确定是否为ACTH依赖性皮质醇增多,即CD;(3)CD病灶的定位。治疗以外科手术为主,需要以儿童内分泌专科和神经外科为主的多学科合作完成^[9]。因此,非常有必要对儿童CD的诊治特点进行总结,提高诊治能力。由于儿童较成人更易受紧张、焦虑乃至采血操作带来的恐惧等情绪影响,大量饮水、严重肥胖等导致假阳性的情况也比成人更常见,因此判断血清皮质醇昼夜节律时,儿童期夜间皮质醇水平升高比基础皮质醇、ACTH水平更具代表性。近年广泛推荐在儿童患者中测定午夜唾液皮质醇,简单、易行且在儿童CS中诊断特异性和敏感性分别为95.2%和100%^[10]。LDDST也被用于儿童高皮质醇血症的初筛检查,若次日血清皮质醇水平 ≥ 50 nmol/L时(特异度为95%,敏感度为80%),须行进一步评估^[11-12]。24h尿游离皮质醇是一种简单、非侵入性的检查,数值不受皮质醇结合球蛋白水平的影响。因此连续3d测定24hUFC,也被认为是评估高皮质醇血症的重要检测手段,24hUFC >38 ug/24h在儿童CS患者诊断特异度为90%,敏感度为88%^[13]。本例患儿LDDST后血清皮质醇值 ≥ 50 nmol/L,24hUFC及午夜唾液皮质醇均升高,皮质醇昼夜节律消失均符合CS的诊断。当基础ACTH浓度ACTH >29 pg/mL时诊断ACTH依赖性CS的敏感性和特异性分别为70%和90%^[13]。一旦ACTH依赖性CS诊断确立,第三步就是明确病变部位。目前多采用HDDST及鞍区MRI检查联合诊断。HDDST主要用于鉴别CD与EAS,服药后血清皮质醇 $<$ 基础值的50%为CD^[11],但HDDST阴性结果不能完全排除CD。鞍区MRI对垂体性CD的定位诊断有重要意义,但国内外文献表明儿童CD以直径 <6 mm的微腺瘤为主,甚至 ≤ 2 mm,加之儿童本身垂体体积小,导致MRI的检出率仅为43%~72%^[14]。因此,当上述检查结果不一致时推荐使用BIPSS,BIPSS是目前国际上公认的明确ACTH来源的“金标准”^[4-5,15],不但可以用于区分CD和EAS,还可帮助垂体微腺瘤的术前定位。特别是BIPSS的术前定位功能对于处在生长发育期,需要尽量保留正常垂体组织的儿童来讲有重要的作用。BIPSS时岩下窦与外周静脉血ACTH的基础比值 ≥ 2 ,去氨加压素刺激后3min、5min岩下窦与外周静脉血ACTH比值 ≥ 3 ,提示病变来源于垂体,偏侧ACTH比值 >1.4 可定位于高值侧。BIPSS区别CD和EAS的准确率接近100%^[16],对垂体病灶偏侧定位的敏感性为58%~100%^[14],因此术

前接受BIPSS有助于提高儿童CD的治愈率。本例患者基础ACTH>29pg/mL,但HDDST结果阴性,无法完全排除EAS可能,故行BIPSS,综合BIPSS结果和其他检查,患者术前诊断考虑为分泌ACTH的垂体微腺瘤(左侧)引起的CD,为后续精准手术治疗奠定了基础。

TSS是儿童CD的一线治疗方法,该术式可使用内镜在尽可能保留正常垂体功能的前提下对肿瘤行选择性全切^[6],儿童期手术治疗有效率可达45%~95%^[17]。但术后随时间的延长,约6%~27%的患者存在复发风险^[18],复发的风险预测因素包括:TSS时年龄较小,肿瘤直径较大,MRI或者术中未识别出腺瘤,侵袭硬脑膜或岩窦,病理无法确认为ACTH腺瘤,在切除的肿瘤组织中USP8基因发生突变^[19]及TSS后下丘脑-垂体-肾上腺轴的较早恢复,如术后糖皮质激素替代不超过6个月^[20]。因此,儿童患者术后亦需长期监测复发风险。

儿童CD患者生长发育仍未成熟,而TSS难免损伤部分正常垂体组织,加之多数患儿术前已存在较长时间的高皮质醇血症,严重损害生长发育、体脂代谢等,这些影响均持续存在于疾病缓解后^[21]。因此,儿童患者术后的垂体功能评估及长期内分泌代谢管理必不可少。本例患儿术前因长期高皮质醇血症导致身高增长缓慢、青春发育进程快、骨龄超前,术后身高虽有部分追赶但成年身高受损已不可避免。可见,儿童CD在身高追赶、青春发育及体成分等方面的管理较成年患者更具挑战性。

4 结 论

儿童CD罕见,具有与成人不同的临床特征,体重增长过快并伴有生长减速是一种早期、敏感和最具特征性的症状。相对成人来说儿童期CD的诊治更需要多学科合作,多数儿童CD的ACTH腺瘤为微腺瘤,MRI阳性率偏低。BIPSS不但可以用于区分CD和EAS,还可帮助垂体病灶的术前定位。TSS是CD的最佳的治疗手段,术后长期随访和管理对于改善患者预后非常重要。

参考文献

- [1] Sharma S T, Nieman L K, Feelders R A. Cushing's syndrome: Epidemiology and developments in disease management[J]. Clin Epidemiol, 2015, 7: 281-93.
- [2] Yordanova G, Martin L, Afshar F, et al. Long-term outcomes of children treated for Cushing's disease: A single center experience[J]. Pituitary, 2016, 19(6): 612-624.
- [3] Nayak S, Dabadghao P, Dixit P, et al. Cushing's Disease in Children: A Review[J]. Neurol India, 2020, 68 (Supplement): S52-S65.
- [4] Pappachan J M, Hariman C, Edavalath M, et al. Cushing's

- syndrome: A practical approach to diagnosis and differential diagnoses[J]. J Clin Pathol, 2017, 70(4): 350-359.
- [5] 中国垂体腺瘤协作组. 中国库欣病诊治专家共识(2015) [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 835-840.
- [6] Guaraldi F, Storr H L, Ghizzoni L, et al. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change[J]. Horm Res Paediatr, 2014, 81(3): 145-55.
- [7] Moszczyńska E, Marczak E, Szalecki M, et al. The effects of sampling lateralization on bilateral inferior petrosal sinus sampling for pediatric Cushing's disease-A single endocrinology centre experience and review of the literature[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 650967.
- [8] Storr H L, Alexandraki K I, Martin L, et al. Comparisons in the epidemiology, diagnostic features and cure rate by transsphenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(5): 667-74.
- [9] Clayton, R N. Mortality in Cushing's disease[J]. Neuroendocrinology, 2010, 92 (Suppl 1): 71-76.
- [10] Blair J, Adaway J, Keevil B, et al. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017, 24(3): 161-168.
- [11] 卢琳, 陈佳蕙, 朱惠娟, 等. 地塞米松抑制试验中血、尿皮质醇对库欣综合征的诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(27): 2150-2154.
- [12] Nieman L K, Biller B M, Findling J W, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1526-1540.
- [13] Batista D L, Riar J, Keil M, et al. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome[J]. Pediatrics, 2007, 120(3): e575-586.
- [14] Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Jurkiewicz E, et al. Paediatric Cushing's disease-a literature review of epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, and diagnostics[J]. Endokrynol Pol, 2020, 71(1): 87-95.
- [15] Machado M C, Frago M C B V, Moreira A C, et al. A review of Cushing's disease treatment by the Department of Neuroendocrinology of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(1): 87-105.
- [16] Stratakis, C A. An update on Cushing syndrome in pediatrics[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2018, 79(3): 125-131.
- [17] Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Roszkowski M, et al. Long-term outcome in patients after treatment for Cushing's disease in childhood[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0226033.
- [18] Lonser R R, Wind J J, Nieman L K, et al. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(3): 892-901.
- [19] Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Roszkowski M, et al. Predictive factors for the recurrence of Cushing's disease after surgical treatment in childhood[J]. Endokrynol Pol, 2020, 71(4): 313-318.
- [20] Lodish M, Dunn S V, Sinaii N, et al. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(5): 1483-1491.
- [21] Storr H L, Savage M O. Management of endocrine disease: paediatric Cushing's disease[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(1): R35-R45.

(收稿日期: 2021-06-08)