

# 核医学检查探寻库欣综合症的病因

罗亚平

100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科

通信作者:罗亚平, Email: luoyaping@live.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.013

**Nuclear medicine imaging in the diagnosis of etiology in Cushing syndrome** Luo Yaping

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Luo Yaping, Email: luoyaping@live.com

患者女,34岁,主诉体质量增加9年,发现血压升高、脸变圆红3年余。患者体质量增加以向心性肥胖为主,6年前发现双肾结石,行多次体外碎石术。3年多前孕期发现血压升高,后行引产,术后逐渐出现面部多血质貌,下腹部及双大腿根部出现紫纹,脸变圆,临床予厄贝沙坦、硝苯地平降压。3个月前因备孕行体格检查,发现肾上腺结节,肝多发占位。血浆皮质醇测定(上午8时)282.6(括号内为正常参考值范围,下同;40~223) μg/L,血浆皮质醇节律消失,尿游离皮质醇217.20(12.3~103.5) μg/24 h,ACTH 38.8~49.5(0~46) ng/L,联合大小剂量地塞米松抑制试验皮质醇均不被抑制,24 h尿儿茶酚胺正常,PTH 59.4(12~68) ng/L。垂体MRI+增强未见异常。岩下静脉窦取血检测,岩下与外周ACTH无梯度改变。胸腹部增强CT见右肺下叶占位,恶性可能性大;右肾上腺结节,腺瘤?转移?双肾多发结石,肝内多发血管瘤可能,双侧多发肋骨局部形态欠规则,转移不排除。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT、SSTR显像(<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-HYNIC-TOC)、全身骨显像结果见图1~3。

PET/CT显像可见患者右肺下叶有代谢异常增高的结

节,大小3.2 cm×2.5 cm,代谢较均匀,SUV<sub>max</sub>为11.1;右肺下叶支气管旁另一代谢增高小结节SUV<sub>max</sub>为5.1。另外右肾上腺可见类圆形结节,边缘光滑,代谢不高;肝脏密度不均匀,代谢未见异常;肋骨及耻骨多处密度增高、骨折,代谢不高。SSTR显像见右肺结节有中等程度摄取,右肾上腺结节摄取不高。<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP全身骨显像可见双侧肋骨、右侧耻骨多发摄取增高区,左侧胫骨骨干摄取增高。

此病例乍看略复杂,病变也较多。首先要清楚检查目的。根据病史可知,这是临床诊断库欣综合征(Cushing syndrome, CS)的患者。CS是由多种病因引起的以高皮质醇血症为特点的临床综合征,除外源性糖皮质激素摄入的因素后,内源性CS可分为ACTH依赖性CS和ACTH非依赖性CS。前者为垂体或垂体以外的异位肿瘤分泌过量ACTH,继而使ACTH作用的靶器官——肾上腺分泌过多皮质醇导致;后者则是由肾上腺来源病变(如腺瘤、腺癌、大结节性增生)分泌的皮质醇增多导致。CS诊断首先要定性,即通过皮质醇增多的临床表现、皮质醇分泌昼夜节律消失、24 h尿游离皮

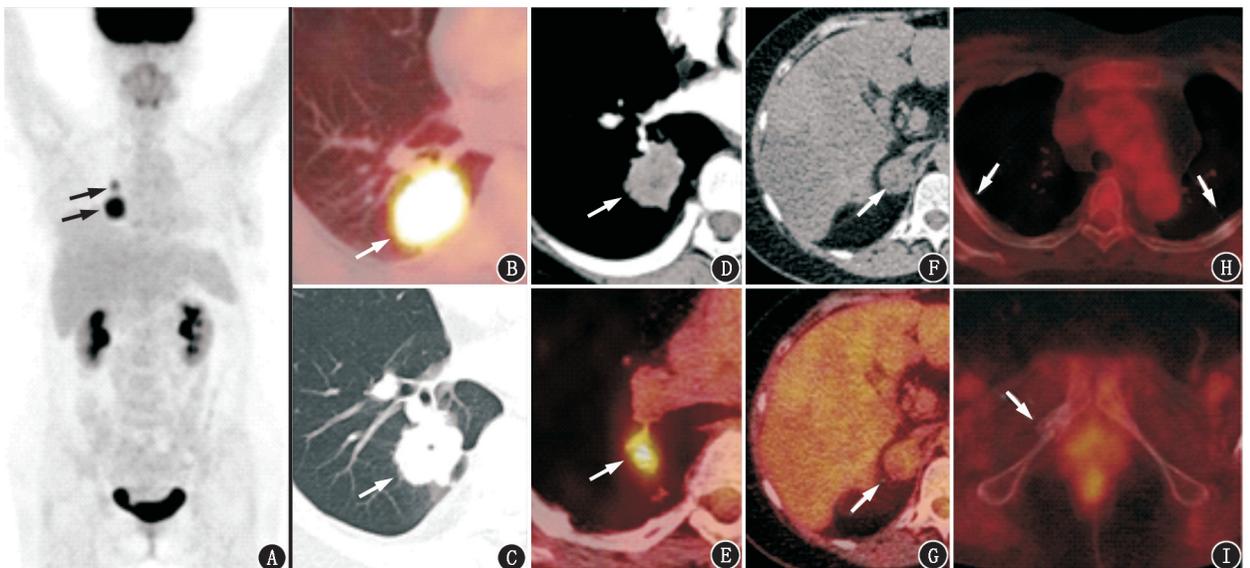


图1 库欣综合征(CS)患者(女,34岁)<sup>18</sup>F-FDG PET/CT显像(A,B,E~I)及胸部增强CT图(C,D;箭头示病灶)。A. MIP图示右肺2个代谢异常增高结节;B.右肺下叶结节代谢异常增高;C. CT可见右肺下叶结节有分叶征、毛刺征、胸膜牵拉征,其内见小空泡;D.右肺结节增强后不均匀强化;E.右肺下叶支气管旁另一代谢增高结节;F,G.右肾上腺较低密度结节,代谢不高;肝脏密度不均匀,代谢未见异常;H,I. 双侧肋骨多处密度增高影,右侧耻骨骨折,代谢均不高

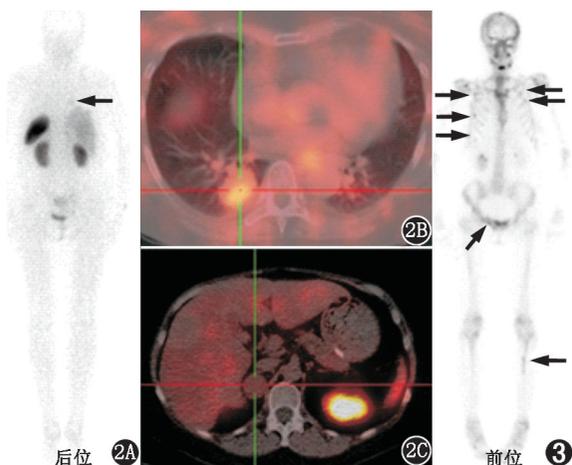


图 2 库欣综合征(CS)患者(女,34岁) $^{99m}\text{Tc}^m\text{-HYNIC-TOC}$ 显像图。2A.注射后4h全身后位像见右胸部可疑摄取轻度增高区(箭头示);2B. SPECT/CT显像见右肺下叶结节摄取增高(十字交叉示);2C.右肾上腺结节摄取未见明显增高(十字交叉示) 图3 该患者 $^{99m}\text{Tc}^m\text{-MDP}$ 全身骨显像图。可见双侧肋骨、右侧耻骨、左侧胫骨多发摄取增高灶(箭头示),分布无规律

质醇升高,以及小剂量地塞米松抑制试验不被抑制来鉴别CS与单纯性肥胖。本例临床和实验室检查符合上述特点,CS定性诊断明确。不同的病因产生过量皮质醇的机制不同,垂体-肾上腺轴的反馈调节也不同,因此可根据ACTH水平及大剂量地塞米松抑制试验来鉴别病因,即定位诊断。肾上腺来源病变导致的ACTH非依赖性CS的ACTH水平通常被肾上腺分泌的过多皮质醇抑制,一般 $<10\text{ ng/L}$ ;而ACTH依赖性CS的ACTH水平可正常或升高。本例ACTH水平在正常偏高的范围,因此为ACTH依赖性CS。在大剂量地塞米松抑制试验中,异位ACTH综合征大多不被抑制,而垂体性CS仅20%不被抑制<sup>[1]</sup>。本例皮质醇不被抑制,且垂体MRI+增强检查未见异常,岩下窦静脉取血也未见岩下与外周ACTH梯度改变,不支持垂体性CS,因此临床高度怀疑为异位ACTH综合征。

异位ACTH综合征最常见由肺、胸腺、胰岛的肿瘤导致,细胞类型主要为来源于外胚层神经嵴的摄胺脱羧(amino precursor uptake and decarboxylation, APUD)细胞,小细胞肺癌、类癌占很大比例<sup>[2]</sup>。这些肿瘤大多表达SSTR,SSTR显像的目的就是寻找异位ACTH分泌的肿瘤。但SSTR显像对于垂体ACTH瘤、肾上腺病变导致的ACTH非依赖性CS的诊断意义并不大<sup>[3]</sup>。 $^{18}\text{F-FDG}$ 显像探测异位ACTH分泌肿瘤的能力尚不明确,有研究<sup>[4]</sup>认为FDG PET/CT并不比常规影像学检查能更好地检出异位ACTH分泌的肿瘤,这可能与类癌通常FDG代谢不太高有关。但对于侵袭性较强的小细胞肺癌、高级别的胰岛细胞瘤,FDG PET/CT的阳性率会提高<sup>[5]</sup>。

本例右肺下叶代谢异常增高的结节,CT图像上显示其有分叶征、毛刺征、胸膜牵拉征和小空泡的征象,较符合肺癌表现;右肺下叶支气管旁代谢增高的小结节,可能是支气管旁淋巴结转移。结合右肺结节在SSTR显像上摄取中度增高的表现及患者临床特点,小细胞肺癌异位分泌ACTH导致

CS这一诊断似乎能够解释本病全貌。

肺内结节若考虑肺癌伴淋巴结转移,那么右肾上腺结节需先除外转移瘤。这时就体现了FDG PET/CT的优势——肺结节与肾上腺结节的代谢完全不同(在大小相近的情况下,除外PET部分容积效应),且肾上腺结节为类圆形、光滑,与多从肾上腺髓质开始生长的转移瘤的形态不同,因此肾上腺结节不考虑转移;结合其形态、密度(CT值15 HU),可能是肾上腺皮质来源的良性肿瘤,是否具有功能在影像上难以明确,但如前所述,临床应已除外肾上腺病变导致的ACTH非依赖性CS,因此右肾上腺结节可能为无功能腺瘤。此外,肝脏密度不均与脂肪肝病背景下的多发血管瘤有关,SSTR显像肝脏摄取不太均匀也与之有关,肝脏并无CS或恶性相关病变。

CS常见的临床症状为由长期皮质醇分泌过多导致的水盐、糖、脂代谢障碍及免疫抑制等表现,如向心性肥胖、多血质貌、高血压、与年龄不匹配的骨质疏松、肾结石等。这些症状在本例均有体现,其中骨质疏松可伴多发病理性骨折,骨折可仅由轻微碰撞引起,骨折部位多,因骨折是在病程中不同时期发生的,可随机分布。本例骨显像中双侧肋骨、骨盆、胫骨无明显分布规律的摄取增高灶可用骨质疏松造成的骨折来解释;这些骨折在FDG PET/CT上除可见骨折线或骨痂形成外(图1H, I),代谢均不高,说明骨折可能不是最近发生的,同时也进一步排除了骨转移的可能。

综上分析,本例诊断肺癌(小细胞肺癌可能性大)肺门淋巴结转移、异位ACTH综合征似乎顺理成章,然而又有难以解释之处。异位ACTH综合征分为显性和隐性肿瘤,显性肿瘤通常恶性程度较高、进展快、肿瘤较容易发现,有时会因病程太短而临床还未有典型CS临床表现,如侵袭性强的小细胞肺癌,这种肿瘤代谢往往高;隐性肿瘤瘤体小、恶性程度低、发展慢、影像学检查有时不易发现肿瘤,较为典型的如支气管类癌、胸腺类癌,这类肿瘤代谢通常不太高。显性肿瘤和隐性肿瘤的实验室检查也有区别:显性肿瘤的ACTH水平通常很高,多在 $300\text{ ng/L}$ 以上,而隐性肿瘤的ACTH多 $<300\text{ ng/L}$ ,与垂体性CS的ACTH水平有重叠。本例ACTH水平均在正常高限,应为隐性肿瘤,但ACTH水平与影像所见的肺内显著病变的瘤负荷并不匹配。此外,肺内结节FDG代谢明显增高, $\text{SUV}_{\text{max}} > 10$ ,提示肿瘤恶性程度高、侵袭性强;然而患者病程至少有3年(出现多血质貌、皮肤紫纹3年),尽管在之前的病程中患者并未进行相关检查明确有CS,但骨显像和PET/CT上所见多发陈旧性骨折的表现,支持患者CS病史较长,并非近期出现。因此,肺内结节的高代谢与 $>3$ 年的病程也不相匹配。

患者后行右肺下叶切除+淋巴结清扫术,病理为肺隐球菌病,支气管旁淋巴结慢性炎性病变,可见肉芽肿。术后多次复查ACTH和24h尿游离皮质醇,较术前无明显变化。如前所述,CS常见的临床症状除水盐、糖、脂代谢障碍外,还有长期皮质醇分泌过多导致的免疫抑制表现(如易感染机会致病菌)。遗憾的是,此例仍未找到异位ACTH分泌的肿瘤。本例难点和要点一方面为需根据临床信息逐一为影像上异常所见分析出合理解释,另一方面还在于即使有强烈的临床证据和较典型的影像表现,也要冷静思考与鉴别。

利益冲突 无

本文直接使用的缩略语: ACTH (adreno-cortico-tropic-hormone), 促肾上腺皮质激素; FDG (fluorodeoxyglucose), 脱氧葡萄糖; HYNIC (hydrazinonicotinamide), 联肼尼克酰胺; MDP (methylene diphosphonate), 亚甲基二膦酸盐; MIP (maximum intensity projection), 最大密度投影; PTH (parathyroid hormone), 甲状旁腺激素; SSTR (somatostatin receptor), 生长抑素受体; SUV<sub>max</sub> (maximum standardized uptake value), 最大标准摄取值; TOC (Tyr3-octreotate), 酪氨酸 3-奥曲肽

参 考 文 献

[1] 吴东, 李骥. 北京协和医院内科住院医师手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 782-789.  
Wu D, Li J. Resident physician manual of Peking Union Medical

College Hospital [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 782-789.  
[2] Nieman LK. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome [DB/OL] [2017-07-20]. <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-behcets-disease/abstract/125>.  
[3] Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, et al. Diagnostic nuclear medicine [M]. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 735-746.  
[4] Santhanam P, Taieb D, Giovanella L, et al. PET imaging in ectopic Cushing syndrome: a systematic review [J]. Endocrine, 2015, 50 (2): 297-305. DOI:10.1007/s12020-015-0689-4.  
[5] Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (9): 3231-3244. DOI:10.1210/JC.2015-1589.

(收稿日期:2017-07-20)