

淺談庫欣氏症候群之臨床特徵與診斷

台北市立聯合醫院仁愛院區 內分泌新陳代謝科 林怡君

臨床病例

51歲女性因臉圓及腳腫至新陳代謝科求診，理學檢查發現有月亮臉及腳部水腫。經類固醇隔夜抑制測試(over night dexamethasone suppression test, ONDST)檢查發現隔日早晨8點皮質醇(cortisol)濃度為24.48 ug/dL，無法抑制至小於1.85 ug/dL，顧安排入院檢查。早晚的皮質醇濃度發現均偏高且無日夜變化，再加上促腎上腺皮質激素(ACTH)濃度低至檢測不到(<1 pg/mL)，推測為促腎上腺皮質激素非依賴型(ACTH independent)庫欣氏症候群。進一步安排腹部電腦斷層發現右腎上腺一顆約3公分腫瘤。會診泌尿外科後進行腹腔鏡腎上腺切除術。病理報告為腎上腺皮質腺瘤。病人術後追蹤hypercortisolism情況已消失。

正常腎上腺生理學

腎上腺皮質分三層(zona glomerulosa, zona fasciculate, zona reticulosa)，體內皮質醇主要是由第二層zona fasciculata分泌。在正常的生理狀態下，下視丘會分泌促腎上腺皮質素釋放素(CRH)，促腎上腺皮質素釋放素刺激腦下垂體前葉分泌促腎上腺皮質激素，促腎上腺皮質激素再刺激腎上腺皮質分泌皮質醇。而皮質醇會再負回饋下視丘及腦下垂體抑制CRH和ACTH。在正常人身上，促腎上腺皮質激素和皮質醇的分泌有一個很重要的現象就是早晚的濃度變化(diurnal rhythm)，早上最高，下午變低，晚上更低。這個變化在庫欣氏症候群的病人身上會消失，這是診斷的一個重要特徵¹。

庫欣氏症定義與症狀

任何原因造成血中皮質醇濃度過高的疾病

情況都叫庫欣氏症。9成以上病人會有中央型肥胖的情況，臉部潮紅(plethora)、月亮臉。約8成以上病人會有多毛、月經不規則。高血壓也是很常見約7成以上，其他症狀還包括肌肉無力、背痛、腹部紫色條紋(purple striae)，病人也較易長痘子及皮膚出現瘀青。其中月亮臉、水牛肩(buffalo hump)、鎖骨上脂肪墊(supraclavicle fat pad)和腹部紫色直條紋是相當具有特異性的症狀。如果病人出現這些特徵必須強烈懷疑為庫欣氏症患者。腹部紫色條紋須與一般的肥胖紋做區別，一般而言這種條紋顏色深，成褐紫色也較寬，和細細銀白色的腹部肥胖紋不一樣。當然這些症狀有時不會這麼典型，這時就需要有經驗的醫師做判斷。

分類及原因

由正常腎上腺生理學我們可以將病因分為促腎上腺皮質激素依賴性及非依賴性。依賴性的疾病中最常見的是庫欣氏病(Cushing's disease)，特指腦下垂體腫瘤分泌促腎上腺皮質激素造成的庫欣氏症，約占68%。其他的疾病有異位性分泌ACTH症候群(ectopic ACTH syndrome)，約占12%，常見於一些腫瘤，如：肺癌或是類癌(carcinoid)。另外還有異位性分泌CRH症候群(少見)，macronodular adrenal hyperplasia，及外來施打ACTH。

庫欣氏病(Cushing's disease)特別指分泌促腎上腺皮質激素的腦下垂體腫瘤²，多在20-40歲發病，女性多於男性(3:1-8:1)。雖然腫瘤分泌ACTH但並不會造成病人皮膚或黏膜色素沉積。另外有些人因腫瘤的體積效應(mass effect)或許會有視野的異常或是腦下垂體其他

荷爾蒙的分泌異常。

異位性ACTH分泌症候群約佔12-15%，指分泌ACTH的非腦下垂體腫瘤³，約在40-60歲發病，男性多於女性(3:1)。其中最常見的是肺癌中的小細胞肺癌(佔50%)、類癌(carcinoid)。類癌可以長在肺⁴、腸胃道、胸線、胰臟、卵巢等地方，占的比例依照不同文獻報導有10-40%。其他的癌症約占5-12%，包括胰臟胰島細胞癌(pancreas islet cell carcinoma)、嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma)、甲狀腺髓質癌(thyroid medullary carcinoma)⁵。

ACTH非依賴性的疾病則有腎上腺瘤(adrenal adenoma)，約佔10-15%。腎上腺皮質癌(adrenal cortical carcinoma, 8%)，primary pigmented nodular adrenal hyperplasia (PPNAD)，ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH)⁶，Mc-Cunne Albright syndrome⁷，以及外源性庫欣氏症候群(如外源性類固醇的過度使用)。

腎上腺腫瘤中不論是腺瘤(adenoma)或是惡性腫瘤(adrenal cortical carcinoma)都有可能自主性的分泌皮質醇(cortisol)造成庫欣氏症並抑制下視丘-腦下垂體-腎上腺軸(HPA axis)。二者發生庫欣氏症都以女性較多，不過腎上腺皮質癌的盛行率是以男性較多。腺瘤若有自主性的功能分泌通常只有單一的皮質醇，腎上腺皮質癌則常常合併分泌多種荷爾蒙如雄性素(androgen)、鹽皮質激素(mineralcorticoid)、DHEA、DHEA-S，臨床進展較為惡性。

除此之外還有一些偽庫欣氏症候群(pseudo-Cushing's syndrome)的情況，例如酗

酒、肥胖及重度憂鬱症的病人。這些病人在診斷數值上常落在灰色地帶，要和真正的庫欣氏症做區別並不是那麼的容易，需要做更多的動態內分泌學檢查才能釐清病因，是診斷上較困難的地方。接下來介紹庫欣氏症的診斷，分為篩檢，確診及區別病因及定位。

篩檢

主要有1mg dexamethasone隔夜抑制測試及24小時小便游離皮質醇總量測試(24 hr urine free cortisol, 24 hr UFC)，二者都可以在門診檢查。前者的作法是病人於晚上10點吃下dexamethasone 1mg後於隔天八點鐘驗血中皮質醇(cortisol)濃度，藉由正常人可以被抑制到小於1.85ug/dL的標準來做診斷⁸。此法的優點是簡單易做但是偽陽性多，尤其是一些肥胖或是使用雌激素的病人。敏感性(sensitivity)可達9成，特異性(specificity)約6-7成。

24小時小便游離類固醇總量測試的正常值須視檢驗方法而有所不同，不同實驗室做出來結果略有差異。一般而言若是以ICMA或是RIA的檢驗方法，正常人24小時總量會小於100ug左右，若是HPLC的檢驗方法則是以60ug左右定為標準。此法除了可以拿來做庫欣氏症的診斷外，因總量高低亦與疾病的活性成正相關，對於病情的判斷有臨床上的幫助。需注意的是有些偽庫欣氏的病人24小時小便游離皮質醇總量也會上升，這時應將判斷標準提高至正常人的2-3倍以降低偽陽性。

確診

常做的測試有2天低劑量dexamethasone抑制測試(low dose dexamethasone suppression

test, LDDST)⁹及日夜皮質醇濃度變化(diurnal cortisol level)。前者的做法是0.5毫克dexamethasone每6小時口服連續兩天，判讀標準為正常人第三天早晨皮質醇濃度小於1.85ug/dL，24小時小便游離皮質純總量小於20ug。此法的敏感性、特異性都較1mg dexamethasone隔夜抑制測試為佳，但在一些情況下仍有偽陽性，如：重病、極度肥胖、服用phenytoin、rifampin或其他抗癲癇藥、酗酒。

日夜皮質醇濃度變化則是另一種方法，抽血測病患早上8點及晚上10點的皮質醇濃度，利用正常人會有日高夜低的正常生理明顯變化來做診斷。

鑑別診斷及定位

確診之後最重要的就是區分腫瘤的來源，臨床上我們常做的是測量促腎上腺皮質激素濃度、2天高劑量dexamethasone抑制測試(high dose dexamethasone suppression test, HDDST)、DDAVP測試及診斷庫欣氏病(Cushing's disease)的黃金標準：BIPSS(bilateral inferior petrosal sinus sampling)。

ACTH濃度對定位有極大幫助¹⁰，若是濃度極低，則診斷會走向ACTH非依賴型庫欣氏症，這時進一步安排腹部電腦斷層應該會有所發現。若是ACTH濃度不低則診斷走向ACTH非依賴型庫欣氏症，就必須再做高劑量dexamethasone抑制測試、DDAVP測試、BIPSS來做分泌ACTH的腫瘤定位。

高劑量dexamethasone抑制測試做法是2毫克dexamethasone每6小時給予連續兩天，

這是用來區分ACTH依賴型庫欣氏症的方法之一¹¹，若是庫欣氏病(Cushing's disease)的病人則第三天早晨8點皮質醇會被抑制至基礎值的50%而24小時小便游離皮質醇總量會被抑制至基礎值的10%。不過也有一些例外的情況，例如：若引起庫欣氏病(Cushing's disease)的腦下垂體腫瘤太大則此法抑制效果會不佳，反之造成ACTH依賴型庫欣氏症中的類癌(carcinoid)則容易被此測試抑制¹²，在判讀時須格外小心。

至於DDAVP測試的做法則是靜脈給予病人10ug的DDAVP，若是庫欣氏病(Cushing's disease)的病人則皮質醇會上升20%，或是ACTH會上升50%。但同樣有上述例外的情況出現。

因為以上的兩種測試都有前述的例外情況，再加上ACTH依賴型庫欣氏中，庫欣氏病(Cushing's disease)所佔的比例是最高的(約7成)，所以我們還是建議病人要接受診斷庫欣氏病的黃金標準—BIPSS(bilateral inferior petrosal sinus sampling)¹³。放射科醫師將導管經由兩側頸靜脈(jugular vein)放置到兩側inferior petrosal sinus進行採血，驗出中央ACTH數值，再算出中央ACTH與周邊血液ACTH數值比(C/P)及兩側ACTH數值比(R/L)。若C/P>2(進行BIPSS時若施打CRH則C/P>3)則可確定分泌ACTH的腫瘤來源是位於腦下垂體¹⁴，此時再以R/L來做分邊(lateralization)的判斷(R/L或L/R>1.4)。

至於影像學檢查須視定位結果作安排，若是ACTH非依賴型庫欣氏症，這時就會進

一步安排腹部電腦斷層。若經由上述的動態內分泌學測試發現應是庫欣氏病則安排蝶鞍的MRI(sella MRI)。若懷疑是異位性ACTH症則可安排胸腹部的電腦斷層或是octreotide scan，有時腫瘤十分小而不易察覺，診斷上相當困難。

治療

只要定位清楚，手術是第一優先的選擇，所以之前的診斷是非常重要的。其中庫欣氏病的術式現在一般採用經蝶竇微創手術(transsphenoidal microsurgery)，若是小瘤成功率高(85%)，若是大瘤(macroadenoma)則成功率只有25%。再發的庫欣氏病的處理十分棘手，須另文討論，可採用的方式有：再次transsphenoidal microsurgery、放射療法、藥物控制或是雙側腎上腺切除¹⁵。

結語

庫欣氏的病人臨床上並非不常見，初步診斷通常不是太大的問題。但在鑑別病因及定位的部分因為關係到治療所以需要非常小心。有時動態內分泌學測試不能只做一種，因為判讀上會有許多的灰色地帶，必須多種測試互相參照，彼此呼應。其中BIPSS更是在診斷ACTH依賴型庫欣氏症中不可或缺的黃金診斷標準。唯有如此才能做出正確的定位，治療才會成功。

參考文獻

1. Weitzman ED, Fukushima DK, Nogeire C, et al: Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin

Endocrinol Metab 1971; 33: 14-22.

2. Gicquel C, Le Bouc Y, Luton J-P, et al: Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 472-5.

3. Findling JW, Tyrrell JB: Occult ectopic secretion of corticotropin. Arch Intern Med 1986; 146: 929-33.

4. Wajchenberg BL, Mendonca B, Liberman B: Ectopic ACTH syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol 1995; 53: 139-51.

5. Howlett TA, Drury PL, Perry L, et al: Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. Clin Endocrinol (Oxf) 1986; 24: 699-713.

6. Malchoff CD, MacGillivray D, Malchoff DM: Adrenocorticotrophic hormone-independent adrenal hyperplasia. Endocrinologist 1996; 6: 79-85.

7. Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, et al: Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. J Pediatr 1999; 134: 789-92.

8. Nugent CA, Nichols T, Tyler FH: Diagnosis of Cushing's syndrome; single dose dexamethasone suppression test. Arch Intern Med 1965; 116: 172-6.

9. Orth DN: Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
10. Besser GM, Edwards CRW: Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1972; 1: 451-90.
11. Liddle GW: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20: 1539-60.
12. Findling JW, Doppman JL: Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocr Metab Clin North Am* 1994; 23: 511-37.
13. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-62.
14. Oldfield EH, Doppman LJ, Nieman LK, et al: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 897- 905.
15. Aghi MK: Management of recurrent and refractory Cushing disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 560-8. 

