

## 临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003044

## 原发性双侧肾上腺大结节增生的临床特征和疗效分析

柳 明,王和西,聂东梓,徐成伟,张 羯

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

**【摘要】目的:**分析原发性双侧肾上腺大结节增生(primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, PBMAH)患者临床特征及不同手术方式的疗效。**方法:**回顾性分析从2011年1月至2021年8月就诊于重庆医科大学附属第一医院被诊断为单侧肾上腺腺瘤(unilateral adrenal adenoma, UAA)所致促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)非依赖性库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)患者119例和PBMAH患者34例的临床表现、代谢相关疾病、激素分泌水平和影像学特征等临床资料,通过与UAA患者比较以分析PBMAH的临床特征,同时比较PBMAH患者手术前后临床表现、代谢性疾病、激素分泌水平等变化情况以评估不同手术方式对PBMAH的疗效。**结果:**PBMAH患者与UAA患者临床特征有较明显差异。PBMAH组诊断时平均年龄为(49.8±13.1)岁,明显高于UAA组的(43.0±11.6)岁( $P=0.016$ );PBMAH组男女发病率相似,而UAA组女性明显高于男性( $P<0.001$ );PBMAH患者主要表现为亚临床库欣综合征(subclinical Cushing's syndrome, SCS)(55.9%),以高血压、糖尿病等代谢相关疾病最为常见。在激素分泌水平方面,PBMAH组皮质醇增高水平明显低于UAA组,尤其是16:00、24:00血清皮质醇和24 h尿游离皮质醇;10例患者具有家族遗传病史并对其行基因检测提示 $ARMC5$ 基因突变。影像学检查显示双侧肾上腺弥漫性大结节样增生,而UAA患者多为单侧单发腺瘤。治疗方面,SCS PBMAH患者行单侧肾上腺切除术临床缓解率高(100%),而伴库欣貌的PBMAH患者单侧切除术后临床缓解率为50%,16.7%的患者缓解后复发。单侧肾上腺切除术后肾上腺皮质功能不全的发生率(28.6%)明显低于双侧肾上腺手术(100%)。**结论:**PBMAH是一个家族遗传性疾病,发病年龄较高,常表现为SCS,多以高血压、糖尿病为首发症状。PBMAH伴SCS患者建议行单侧肾上腺全切除术,伴有明显CS症状患者建议行一侧全切对侧大部分切除术。

**【关键词】**库欣综合征;原发性双侧肾上腺大结节增生;单侧肾上腺腺瘤;双侧肾上腺切除术;单侧肾上腺切除术

**【中图分类号】**R586.2

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2022-01-10

## Clinical characteristics and therapeutic efficacy analysis of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia

Liu Ming, Wang Huxi, Nie Dongzi, Xu Chengwei, Zhang Yao

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】****Objective:** To analyze the clinical characteristics and the efficacy of different surgical approaches of patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). **Methods:** Clinical data of 119 patients diagnosed with adrenocorticotropic hormone (ACTH)-independent Cushing's syndrome (CS) due to unilateral adrenal adenoma (UAA) and 34 patients with PBMAH in our hospital from January 2011 to August 2021 were analyzed retrospectively. Their clinical data such as clinical features, metabolic-related diseases, hormone secretion levels and imaging features were compared to summarize the clinical features of PBMAH. At the same time, the changes in clinical manifestations, metabolic diseases and hormone secretion levels of PBMAH patients before and after surgery were compared to evaluate the therapeutic efficacy of different surgical procedures on PBMAH. **Results:** Both PBMAH patients and UAA patients had significantly different clinical manifestations. The mean age at diagnosis was (49.8±13.1) years in the PBMAH group, which was significantly higher than that of the UAA group's (43.0±11.6) years ( $P=0.016$ ). The incidence of PBMAH group was similar in both genders, while the UAA group was significantly higher in women than in men ( $P<0.001$ ). Subclinical Cushing's syndrome (SCS) (55.9%) was the main manifestation of PBMAH patients, and metabolic-related diseases such as hypertension and diabetes were the most common. In terms of hormone secretion levels, the cortisol level in the PBMAH group was significantly lower than that in the UAA group, especially serum cortisol at 16:00, 24:00 and 24-hour urinary free cortisol. And 10 patients had family history of genetic disorders, and were tested for mutations in the  $ARMC5$  gene. Imaging showed diffuse large nodular hyperplasia of the adrenal glands bilaterally, whereas UAA patients had unilateral solitary adenomas. For treatment, PBMAH patients with SCS

underwent unilateral adrenalectomy with a high clinical remission rate (100%), while PBMAH patients with Cushing's appearance had a clinical remission rate of 50% after unilateral resection, and 16.7% of patients relapsed. And the incidence of adrenocortical insufficiency after unilateral adrenalectomy (28.6%) was significantly lower than that after bilateral adrenal surgery (100%). **Conclusion:**

作者介绍:柳 明,Email:386127835@qq.com,

研究方向:泌尿系肿瘤的研究和治疗。

通信作者:张 羯,Email:zhangyao07407@126.com。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220623.1420.002.html>

(2022-06-24)

PBMAH is a familial hereditary disease with a higher age of onset, often manifesting as SCS, with hypertension and diabetes as the first symptoms. PBMAH patients combined with SCS are recommended to undertake unilateral total adrenalectomy. Patients with obvious symptoms of CS are recommended to undertake total adrenalectomy on one side and major adrenalectomy on the opposite side.

**【Key words】**Cushing's syndrome; primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia; unilateral adrenal adenoma; bilateral adrenalectomy; unilateral adrenalectomy

库欣综合征(Cushing's syndrome, CS)是一种多种原因引起的肾上腺皮质异常分泌过量糖皮质激素所导致的临床症候群,严重影响患者的生活,甚至危害生命安全,因此对于该疾病的早期诊断以缩短高糖皮质激素持续暴露时间尤为重要。促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)非依赖性CS约占内源性CS的20%,多数由单侧肾上腺肿瘤造成,极少数情况下会发生双侧肾上腺病变,约占所有肾上腺皮质病的5%<sup>[1]</sup>。根据增生结节大小可分为原发性双侧肾上腺大结节增生(primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, PBMAH)和小结节性肾上腺皮质增生(micronodular bilateral adrenocortical hyperplasia, MiBAH)。根据定义,在大结节增生中,结节的大小超过1 cm;如果每个结节的大小都小于1 cm,则为小结节增生<sup>[2]</sup>。

PBMAH是CS的罕见病因,占所有内源性CS的2%以下。过去PMBAM被认为是一种散发性疾病,后来有研究报告在PBMAH病例中发现了 $ARMC5$ 基因的种系突变,确定该疾病具有常染色体显性遗传模式。PBMAH是一种高度异质性疾病,无论是皮质醇过量的严重程度还是肾上腺的形态学表现,其临床特征与单侧肾上腺腺瘤(unilateral adrenal adenoma, UAA)所致CS有巨大差异。

有个案报道可使用类固醇生成抑制剂(酮康唑)和G蛋白受体异常表达的拮抗剂(醋酸亮丙瑞林)治疗PBMAH,但这些药物的具体疗效仍缺乏大量实验证据<sup>[3-4]</sup>。《美国内分泌学会临床实践指南》推荐通过腹腔镜行双侧肾上腺切除术作为外科治疗首选方式<sup>[5]</sup>,但术后患者需终身口服激素替代治疗,发生肾上腺皮质功能不全风险高。因此,保留肾上腺的手术可能是更好的选择,不过也存在患者症状缓解不明显而需二次手术的风险。总的来说,对于PBMAH,手术治疗方式选择仍存在争议。

本研究通过比较PBMAH患者与UAA所致CS患者的临床表现及生化结果来分析PBMAH的临床特征以更好地识别、更早地诊断、更快地治疗,总结重庆医科大学附属第一医院行手术治疗的PBMAH患者术前、术后相关数据,评价不同手术方式的效果,为PBMAH患者手术治疗方案选择提供支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2011年1月至2021年8月就诊于重庆医科大学附属第一医院被诊断为UAA所致ACTH非依赖性CS患者和PBMAH患者,统计其基本资料、临床表现与体征、影像学结果、生化结果及CS导致的相关并发症。其中有使用外源性皮质醇激素病史、被诊断为ACTH依赖性CS患者和合并有其他肾上腺来源肿瘤患者比如原发性醛固酮增多症或嗜铬细胞瘤患者被排除,同时原发性色素结节性肾上腺病不在本研究范围内。

### 1.2 诊断标准

ACTH非依赖性CS诊断标准符合2011年CS专家共识<sup>[6]</sup>,亚临床库欣综合征(subclinical Cushing's syndrome, SCS)采用欧洲内分泌学会(European Society of Endocrinology, ESE)的诊断标准:①肾上腺意外瘤或肾上腺肿块;②缺乏CS典型临床特征(满月脸、水牛背、向心性肥胖、紫纹等);③生化评估皮质醇过量(当1mg地塞米松抑制实验后血清皮质醇水平>50 nmol/L为异常)。PBMAH的诊断标准如下:①符合ACTH非依赖性CS或SCS的诊断;②CT提示双侧肾上腺结节性增生,至少其中一侧最大结节大于10 mm;③如有,手术病理显示肾上腺结节性增生;④排除PPNAD、库欣病、嗜铬细胞瘤或合并有原发性醛固酮增多症或其他与双侧肾上腺皮质增生相关的疾病<sup>[7-8]</sup>。

### 1.3 治疗方法

所有患者均行腹腔镜手术,手术方式主要为单侧肾上腺切除术,根据术后随访临床表现及体征以及生化结果来决定是否行对侧肾上腺全切术或大部分切除术。通过比较手术前后体质指数(body mass index, BMI)、库欣貌、血压、空腹血糖、糖化血红蛋白、生化结果来判断手术效果。CS缓解的标准是CS临床症状的改善和术后生化检查(过夜地塞米松抑制试验和尿游离皮质醇(urinary free cortisol, UFC)水平,如果两者都没有进行,则其中一项试验)恢复正常。否则,将其定义为CS持续。CS缓解后,复发以CS症状复发和高UFC或过夜小剂量地塞米松试验异常为标准<sup>[5]</sup>。

### 1.4 观察指标

观察2组患者库欣貌、血压、血糖、糖化血红蛋白、骨密度、血钾水平、影像学结果(病变位置、大小、各期CT值、是否有肾结石),同时收集行基因检测的PBMAH患者基因突变情况;所有行手术治疗的PBMAH患者于本院门诊或住院部复查相关指标,包括患者临床症状、血压、血糖、糖化血红蛋白、血清皮质醇、血浆ACTH、小剂量地塞米松抑制实验、是

否口服激素治疗及时间等,未到医院复查患者进行电话随访。

### 1.5 统计学处理

采用 EmpowerStats 3.0 进行数据分析。满足正态分布计量资料采用均值  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用卡方检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 临床表现特征

本研究纳入 PBMAH 的患者 34 例, UAA 所致 ACTH 非依赖性 CS 患者 119 例。PBMAH 患者性别比例相对平衡,而 UAA 患者以女性居多 ( $P<0.001$ );在年龄方面 PBMAH 患者 [ $(49.8 \pm 13.1)$  岁] 明显高于 UAA 患者 [ $(43.0 \pm 11.6)$  岁], 具有统计学差异 ( $P=0.016$ );PBMAH 患者表现为 SCS 的比率明显高于 UAA 组 ( $P=0.014$ ), 2 组患者的典型库欣貌表现无明显统计学差异。PBMAH 患者主要以高血压、糖尿病、骨代谢异常等代谢相关疾病最为常见,部分患者伴有库欣貌且程度较轻,而 UAA 患者除了出现代谢相关疾病,常常伴有典型库欣貌且程度更重(表 1)。

表 1 PBMAH 患者与 UAA 患者临床表现比较 ( $n; \bar{x} \pm s; n, \%$ )

项目	PBMAH (n=34)	UAA (n=119)	P 值	
病例数(男/女)	15/19	18/101	<0.001	
年龄/岁	$49.8 \pm 13.1$	$43.0 \pm 11.6$	0.016	
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	$24.8 \pm 3.1$	$24.5 \pm 3.2$	0.556	
SCS	19(55.9)	39(32.8)	0.014	
典型库欣貌	满月脸	15(44.1)	67(56.3)	0.209
欣貌	向心性肥胖	15(44.1)	70(58.8)	0.128
	水牛背	14(41.2)	59(49.6)	0.387
	紫纹	11(32.4)	49(41.2)	0.353
	多毛	6(17.6)	16(13.4)	0.538
	月经紊乱	1(2.9)	26(21.8)	0.011
代谢相关疾病	高血压	32(94.1)	88(73.9)	0.012
	糖尿病或糖耐量异常	21(61.8)	63(52.9)	0.362
	骨质酥松或低骨量	24(70.6)	80(67.2)	0.711
	肾结石	15(44.1)	53(44.5)	0.965
	低钾	12(35.3)	40(33.6)	0.855

### 2.2 生化特征

与 UAA 组相比, PBMAH 组高激素分泌水平程度较轻,尤其是 24 h 尿游离皮质醇、16:00 及 24:00 皮质醇更加明显 ( $P<0.001, P=0.027, P<0.001$ ); PBMAH 组 8:00、16:00、24:00 血浆 ACTH 值明显高于 UAA 组 ( $P<0.001, P<0.001, P<0.001$ ) (表 2); 在 LDDST 及 HDDST 后, PBMAH 组 24 h 尿游离皮质醇、血清皮质醇与基础值百分比均低于 UAA 组 ( $P<0.001$ ), PBMAH 组被抑制程度高于 UAA 组(图 1)。

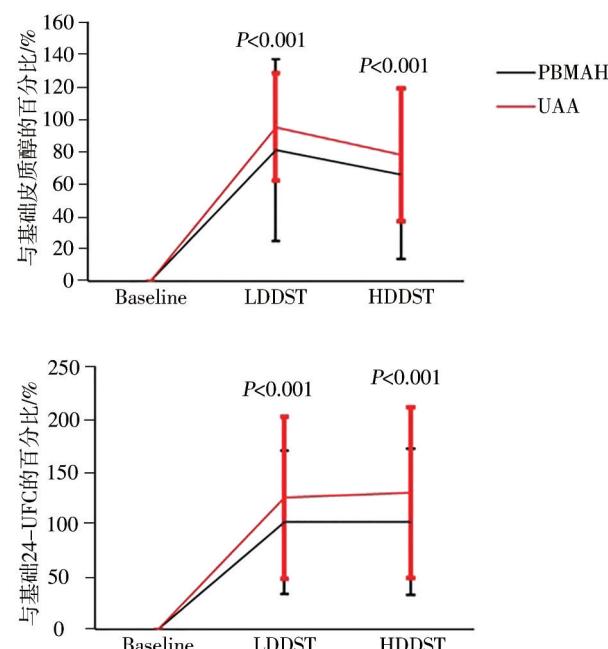


图 1 PBMAH 与 UAA 对大、小地塞米松抑制实验反应

### 2.3 遗传学特征

本研究中,有 10 例 PBMAH 患者家族成员中具有相同病史,其中 2 例为同一家族成员,对这 10 例患者进行基因检测,均发现有 *ARMC5* 基因突变。

### 2.4 影像学特征

34 例 PBMAH 患者影像学结果均提示弥漫性大结节性增生,左侧结节大小为 0.8~10.0 cm,平均值为  $(2.4 \pm 1.8)$  cm,平扫期 CT 值为  $(12.3 \pm 12.1)$  HU, 增强期 CT 值为  $(50.6 \pm 21.2)$  HU; 右侧结节大小为  $(1.0 \sim 11.0)$  cm, 平均值为  $(2.4 \pm 1.8)$  cm, 平扫期 CT 值为  $(12.2 \pm 11.8)$  HU, 增强期 CT 值为  $(52.3 \pm 21.3)$  HU。119 例 UAA 患者影像学结果提示单侧肾上

表 2 PBMAH 患者与 UAA 患者生化结果比较

项目	PBMAH(n=34)	UAA(n=119)	P 值
24 h 尿游离皮质醇/(nmol·24 h <sup>-1</sup> )	$1273.24 \pm 1027.64$	$1513.88 \pm 977.06$	<0.001
8:00 皮质醇/(nmol·L <sup>-1</sup> )	$471.26 \pm 160.25$	$519.84 \pm 207.90$	0.113
16:00 皮质醇/(nmol·L <sup>-1</sup> )	$430.78 \pm 218.89$	$473.23 \pm 221.51$	0.027
24:00 皮质醇/(nmol·L <sup>-1</sup> )	$380.12 \pm 215.36$	$450.71 \pm 235.78$	<0.001
8:00 ACTH/(pg·mL <sup>-1</sup> )	$5.14 \pm 4.44$	$4.56 \pm 7.18$	<0.001
16:00 ACTH/(pg·mL <sup>-1</sup> )	$4.33 \pm 4.23$	$3.03 \pm 3.70$	<0.001
24:00 ACTH/(pg·mL <sup>-1</sup> )	$3.40 \pm 2.74$	$2.21 \pm 1.70$	<0.001

腺病变,可见正常肾上腺组织及形态,病变侧结节大小为1.3~5.7 cm,平均值为(2.8±0.7) cm,平扫期CT值为(24.7±11.4) HU,增强期CT值为(68.4±24.8) HU(图2)。

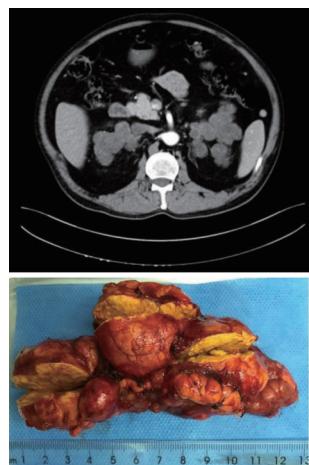


图2 PBMAH患者的CT表现及大体标本

### 2.5 治疗结果

34例患者中有9例行AVS,2例提示左侧优势分泌,其余7例无法判断绝对优势分泌侧;共有22例患者首先根据AVS结果和肾上腺结节大小选择行优势分泌侧或较大侧肾上腺切除术。术后20例获随访,随访时间为1~120个月,平均随访46.7个月,2例失随访。

1例双侧肾上腺先后行全切患者术后予以终身激素替代治疗,在随访84个月内无肾上腺危象发生,所有症状、体征、血压、血糖均恢复正常;5例单侧肾上腺切除术后CS症状未缓解而再次行对侧肾上腺部分切除术患者,术后均出现皮质功能不全,予以(11.0±8.3)个月激素替代治疗,随访(7.8±5.0)个月,CS症状及代谢相关疾病均恢复正常。

14例仅行单侧肾上腺切除术,平均随访(36.8±21.2)个月。SCS 8例术后血压均恢复正常,其中1例在术后2年血压轻度升高并需口服小剂量降压药;1例患者术后血糖缓解,其余均恢复正常1例出现肾上腺皮质功能不全,予以糖皮质激素替代治疗3周后恢复正常。6例CS患者在最后一次随访时,血压恢复正常3例,其余降压药均减量且血压控制可,3例血糖恢复正常,2例存在糖耐量受损,没有进行药物治疗;有3例术后出现肾上腺皮质功能不全,其中有1例在术后3年再次出现体质增加,复查皮质醇昼夜节律异常,2 mg地塞米松抑制实验及大剂量地塞米松抑制实验未被抑制,考虑CS缓解后再复发。

### 3 讨 论

PBMAH在1964年首次文献报道,是一种罕见的特殊类型的CS,其临床症状不典型,大多数患者在50岁左右因检查发现被诊断为偶发瘤。由于对其认识有限,存在漏诊以及误诊,目前对于该疾病的治疗手段选择存在争议。随着医疗水平提高及研究深入,发现PBMAH患者数量逐渐增加,虽然库

欣貌不典型,但由于高皮质醇状态持续存在导致严重代谢性疾病,所以对于PBMAH患者的早期诊断、早期治疗以缩短高皮质醇持续暴露时间,提高患者预后非常重要。

本研究通过与常见的UAA所致CS进行比较,发现PBMAH患者主要表现SCS,较少出现明显的CS症状,通常在50岁左右因为行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查被偶然发现,晚于其他形式的CS,男女比例相对平衡;而UAA患者常伴有明显满月脸、水牛背、向心性肥胖、皮肤紫纹等。既往国内研究发现PBMAH患者的平均诊断年龄高于UAA患者[(53.7±8.3)岁 vs. (41.1±13.1)岁],女性比例低于UAA患者(54.8% vs. 88.0%,  $P<0.01$ ),UAA患者较PBMAH患者更多地表现为满月脸,PBMAH患者高血压、糖尿病发生率最高,与本研究结果类似<sup>[9]</sup>。虽然PBMAH患者的库欣貌发生率与UAA患者没有明显差异,但其库欣貌症状较轻,结合PBMAH患者主要以“高血压”为主诉来就诊且患者高血压发生率明显高于UAA组,表明患者长期以原发性高血压进行治疗,没有进行病因筛查,这也解释PBMAH患者延迟诊断的原因,同时提示对年龄小于60岁高血压患者进行严格筛查。在生化水平方面,除了8:00血清皮质醇PBMAH患者与UAA患者无明显差异外,其余时刻血清皮质醇、24 h UFC低于UAA组患者,且24 h UFC高于参考范围上限的比例(35.3%)明显低于UAA组患者(58.4%),而测定的3个时刻的血浆ACTH水平及地塞米松抑制实验后血清皮质醇和24 h UFC被抑制水平明显高于UAA组患者,反应出对HPA轴的负反馈作用相对较弱。这些表明PBMAH组患者肾上腺分泌皮质醇的能力并没有明显增加,但由于双侧肾上腺体积显著增加,总的皮质醇水平仍然增加。这也说明了为什么大部分PMAH患者库欣貌症状较轻甚至无明显CS症状。PPNAD是一种罕见的CS,常见于青少年,可以散发也可以家族性发病,通常与卡尼综合征有关。CT显示PPNAD患者肾上腺正常或轻度增大,伴有双侧“串珠状”小结节增生,每个结节大小均小于1 cm,伴有色素沉着和结节内皮质肥大,其库欣貌表现更加明显,肾上腺分泌功能更强<sup>[10]</sup>。

2013年Alencar GA等<sup>[11]</sup>和Assié G等<sup>[12]</sup>对PMAH患者进行全基因组和Sanger测序分析时发现PBMAH患者存在ARMC5突变,并证明了ARMC5是一种抑癌基因,ARMC5基因突变是PMAH以常染色体显性遗传的主要原因。本研究发现,具有家族发病的患者存在ARMC5基因突变,也符合目前PBMAH的遗传特性。现阶段对于ARMC5基因突变

在PBMAH患者中的具体作用了解较少,有研究发现ARMC5失活后,肾上腺细胞内类固醇生成酶的表达减少从而导致皮质醇分泌减少<sup>[13]</sup>,皮质醇的分泌与肾上腺肿大成比例增加,这解释了当肾上腺肿大时通常是懒散和缓慢进展的过程,导致晚期CS的发展。

以往针对PBMAH患者的治疗首选双侧肾上腺切除术,因为这种方法能够有效解决患者血浆高皮质醇状态,但患者需要进行永久性的糖皮质激素替代治疗,当某些情况患者激素替代不足时,可能发生肾上腺危象<sup>[1]</sup>。虽然PBMAH是双侧肾上腺大结节样增生性病变,但体内皮质醇水平相较于UAA来说是轻微增高的,因为单个肾上腺细胞皮质醇分泌能力是降低的,只要能够切除足够肾上腺组织但不完全切除可能就足以将皮质醇分泌降低到正常范围,所以单侧肾上腺切除术被提出作为一种可能的治疗方案来治疗PBMAH患者,具体手术位置选择AVS提示优势分泌侧及影像学提示肾上腺较大侧。本研究中,有9例行AVS检查仅2例提示优势分泌侧,因此其作用还具有一定局限性。本文中70%的患者在行单侧肾上腺切除术后缓解,7.1%的患者在行单侧肾上腺切除术缓解后复发,28.6%的患者出现肾上腺皮质功能不全。Sheikh-Ahmad M等<sup>[14]</sup>对71例行单侧肾上腺切除术的PBMAH患者进行分析研究时发现,94.4%的患者在单侧肾上腺切除术后缓解,19.4%的患者在行单侧肾上腺切除术缓解后复发,29.6%的患者出现肾上腺功能不全。本研究结果与上述文献报道具有一致性,不过对于SCS患者行单侧肾上腺切除术后均表现为恢复正常或缓解(100%),术后发生肾上腺皮质功能不全1例(12.5%),典型CS患者有6例缓解(50%),其中1例复发(16.7%),术后发生肾上腺皮质功能不全3例(50%);6例无明显缓解患者再次行对侧肾上腺手术,虽然术后症状、体征均恢复,但均出现肾上腺皮质功能不全(100%),1例需终身激素替代治疗,余平均予以(11.5±10.8)个月激素替代治疗后恢复。由于PBMAH患者异质性表现,可能有一些患者适合单侧肾上腺切除术,而有些患者不适合,所以认为最佳的PMAH手术治疗方式应该根据个体化评估来选择。

本研究是回顾性研究,患者的诊断、治疗及随访方案无法根据个人设计进行,部分数据缺失,同时随访方案不规范且部分患者未能进行随访,行双侧肾上腺切除术及单侧肾上腺切除加对侧肾上腺部分切除术的患者较少。但是本研究有UAA导致的CS患者进行对照研究,CS相关并发症的系统评估,手术治疗方式多样,能够长时间随访患者。

总之,PBMAH的临床表现不明显,常常以高血压、糖尿病等并发症就诊,快速诊断相对困难,建议对年轻的高血压患者进行严格筛查,影像学检查有助于诊断。对于PBMAH的治疗,保留肾上腺手术是一种可行有效的治疗手段,既避免了终身激素替代治疗的风险,又能够解决患者的高皮质醇状态,不过具体手术方式应严格遵循个体化原则,同时术后应规律进行随访以评估手术疗效及制定下一步治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] Lacroix A, Feelders R, Stratakis C, et al. Cushing's syndrome[J]. Lancet, 2015, 386(9996):913-927.
- [2] Chevalier B, Vantyghem MC, Espiard S. Bilateral adrenal hyperplasia: pathogenesis and treatment[J]. Biomedicines, 2021, 9(10):1397.
- [3] Shah K, Mann I, Reddy K, et al. A case of severe psychosis due to Cushing's syndrome secondary to primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Cureus, 2019, 11(11):e6162.
- [4] Hannah-Shmouni F, Moraitis AG, Romero VV, et al. Successful treatment of estrogen excess in primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia with leuprolide acetate[J]. Horm Metab, 2018, 50(2):124-132.
- [5] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8):2807-2831.
- [6] 中华医学会内分泌学分会.库欣综合征专家共识(2011年)[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(2):96-102.
- Chinese Society of Endocrinology. Expert consensus on Cushing's syndrome(2011)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2012, 28(2):96-102.
- [7] Costa MHS, Lacroix A. Cushing's syndrome secondary to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007, 51(8):1226-1237.
- [8] Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med, 2013, 369(22):2115-2125.
- [9] 王凯,周薇薇,蒋怡然,等.双侧肾上腺大结节样增生症的临床特征分析[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(12):1010-1014.
- Wang K, Zhou WW, Jiang YR, et al. Clinical analysis of bilateral macronodular adrenal hyperplasia[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2018, 34(12):1010-1014.
- [10] Bourdeau I, Parisien-La Salle S, Lacroix A. Adrenocortical hyperplasia: a multifaceted disease[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34(3):101386.
- [11] Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8):E1501-E1509.
- [12] Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 369(22):2105-2114.
- [13] Cavalcante IP, Nishi M, Zerbini MCN, et al. The role of ARMC5 in human cell cultures from nodules of primary macronodular adrenocortical hyperplasia(PMAH)[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 460:36-46.
- [14] Sheikh-Ahmad M, Dickstein G, Matter I, et al. Unilateral adrenalectomy for primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: analysis of 71 cases[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(12):827-834.

(责任编辑:周一青)