

原发性色素性结节样肾上腺皮质病10例临床分析及文献复习

李一君¹, 李冰¹, 倪奇¹, 尹雅琪¹, 周慧鑫², 王雅静¹, 陈康¹, 谷伟军¹, 吕朝晖^{1*}¹解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100039; ²南开大学医学院, 天津 300071

[中图分类号] R586 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0635.2025.0610

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李一君, 李冰, 倪奇, 等. 原发性色素性结节样肾上腺皮质病10例临床分析及文献复习[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(7): 808-816.

[收稿日期] 2025-04-03 [录用日期] 2025-05-29 [上线日期] 2025-06-10

[摘要] **目的** 总结原发性色素性结节样肾上腺皮质病(PPNAD)的临床特点, 为其临床诊治提供参考。**方法** 回顾性分析解放军总医院第一医学中心2008年1月—2024年10月诊治的10例PPNAD患者的临床特征、实验室检查、影像检查、治疗方案及随访资料, 并检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed等数据库, 结合文献报道总结120例PPNAD患者的临床特点。**结果** 10例PPNAD患者确诊年龄15~55岁, 中位发病年龄21.5岁; 7例存在cAMP依赖性蛋白激酶调节亚基1 α (PRKARIA)基因突变, 符合Carney综合征的诊断。1例患者仅有高血压, 余9例有皮肤菲薄、满月脸等典型的库欣综合征表现, 其中5例出现身高增长停滞。7例促肾上腺皮质激素(ACTH)水平 <2.2 pmol/L, 血皮质醇(F)节律紊乱, $F_{0.00}$ 水平为243.24~679.83 pmol/L。小剂量地塞米松抑制试验均未被抑制; 8例出现地塞米松抑制后尿游离皮质醇(UFC)反跳升高。初诊时9例肾上腺CT表现为单侧肾上腺结节伴对侧增粗或双侧肾上腺结节样增粗。10例均先行单侧肾上腺切除, 随访过程中4例出现症状复发, 再次行对侧肾上腺切除。国内外报道的120例患者大部分具有典型的库欣综合征表现, 手术切除肾上腺是主要治疗手段, 基因突变主要集中在PRKARIA, 少部分为磷酸二酯酶11A(PDE11A)和cAMP依赖性蛋白激酶催化亚基 α (PRKACA)。**结论** PPNAD好发于青少年, 对于有典型库欣综合征表现的患者应注意筛查; 影像学表现不典型, 明确诊断有赖于病理学及基因诊断。双侧肾上腺切除术联合术后长期激素替代治疗是标准的治疗方案, 对于早期行单侧肾上腺切除的患者应进行长期随访, 必要时行对侧肾上腺切除。

[关键词] 库欣综合征; 原发性色素性结节样肾上腺皮质病; 外科手术**Clinical analysis of 10 cases with primary pigmented nodular adrenocortical disease and literature review**Li Yi-Jun¹, Li Bing¹, Ni Qi¹, Yin Ya-Qi¹, Zhou Hui-Xin², Wang Ya-Jing¹, Chen Kang¹, Gu Wei-Jun¹, Lyu Zhao-Hui^{1*}¹Department of Endocrinology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China²School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

*Corresponding author, E-mail: metabolism301@126.com

This work was supported by the National Key Research and Development Plan of China (2022YFC2505300, 2022YFC2505301)

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical characteristics of primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) and provide a reference for its clinical diagnosis and treatment. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical characteristics, laboratory tests, imaging examinations, treatment plans, and follow-up data of 10 PPNAD patients diagnosed and treated at the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2008 to October 2024. Databases including CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform, and PubMed were searched, and the clinical characteristics of 120 PPNAD patients reported in the literature were summarized in combination with literature reviews. **Results** The age at diagnosis of the 10 PPNAD patients ranged from 15 to 55 years, with a median age of onset of 21.5 years. Seven patients had the protein kinase A regulatory subunit 1 alpha (PRKARIA) gene mutations, meeting the diagnosis criteria for Carney syndrome. One patient presented

[基金项目] 国家重点研发计划(2022YFC2505300, 2022YFC2505301)**[作者简介]** 李一君, 医学博士, 副主任医师, 主要从事内分泌及代谢疾病方面的研究**[通信作者]** 吕朝晖, E-mail: metabolism301@126.com

with hypertension only, while the remaining 9 patients showed typical Cushing's syndrome manifestations such as thin skin and moon face, among whom 5 experienced stagnation of height growth. In 7 patients, the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels were <2.2 pmol/L, with the disrupted circadian rhythm of cortisol, and the cortisol levels at midnight ranged from 243.24 to 679.83 pmol/L. None of the patients showed suppression in the low-dose dexamethasone suppression test, and 8 patients had an increase in urinary free cortisol (UFC) after dexamethasone suppression. Adrenal CT showed that 9 patients presented with unilateral adrenal nodules accompanied by contralateral thickening or bilateral adrenal nodular thickening. All 10 patients underwent initial unilateral adrenalectomy, and during follow-up, 4 patients experienced symptom recurrence and underwent contralateral adrenalectomy. Most of the 120 patients reported domestically and internationally showed typical Cushing's syndrome manifestations. Surgical resection of the adrenal gland was the main treatment modality. Gene mutations were predominantly in *PRKARIA*, with a few in *PDE11A* and *PRKACA*. **Conclusions** PPNAD is more likely to occur in adolescents. Patients with typical Cushing's syndrome manifestations should undergo screening. Imaging manifestations are atypical, and a definitive diagnosis depends on pathological and genetic diagnoses. Bilateral adrenalectomy combined with long-term postoperative hormone replacement therapy is the standard treatment protocol. Patients who undergo early unilateral adrenalectomy require long-term follow-up, with contralateral adrenalectomy performed when necessary.

[Key words] Cushing's syndrome; primary pigmented nodular adrenocortical disease; surgical operation

原发性色素性结节样肾上腺皮质病(primary pigmented nodular adrenocortical disease, PPNAD)是一种罕见的双侧肾上腺疾病,病因分类属于促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)非依赖性库欣综合征,占全部库欣综合征的比例不足2%^[1]。基因突变为PPNAD的发病因素,同时PPNAD也是Carney综合征的重要组成部分。早期发现并及时治疗对于预防PPNAD患者高皮质醇血症导致的并发症至关重要,同时也有助于尽早筛查并治疗Carney综合征的其他组分。2008年1月—2024年10月解放军总医院第一医学中心共诊治10例PPNAD患者,现对其临床资料进行分析,旨在为该病的诊治提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2008年1月—2024年10月解放军总医院第一医学中心诊治的10例PPNAD患者进行回顾性分析,所有病例均经术后病理确诊。Carney综合征的诊断依据2001年发布的标准,如果患者满足2个主要标准或1个主要标准+1个补充标准即可诊断。主要标准包括:(1)典型分布的斑点样色素沉着(唇、结膜、内外眦、阴道和阴茎黏膜);(2)黏液瘤(皮肤和黏膜)*;(3)心脏黏液瘤*;(4)乳腺黏液瘤*或脂肪抑制MRI表型提示该病变;(5)PPNAD Liddle试验示尿皮质醇不能被地塞米松所抑制;(6)生长激素瘤所致的肢端肥大症;(7)年轻患者存在大细胞钙化性Sertoli细胞肿瘤*或超声提示睾丸特征性钙化灶;(8)甲状腺癌或青年患者甲状腺超声发现多发性低回声结节;(9)沙砾体样色素性神经鞘膜瘤*;(10)蓝痣、多发性上皮样蓝痣;(11)乳腺导管腺瘤(多发性)*;(12)骨软骨黏液瘤*。补充诊断标准:(1)一级亲缘关系有受累;(2)存在cAMP依赖性蛋白激酶调节亚基1 α

(protein kinase A regulatory subunit 1 alpha, *PRKARIA*)基因失活性突变(其中标注*者需经病理证实)。本研究获解放军总医院医学伦理委员会审批(S2023-320-02号)。

1.2 资料收集及患者的基本临床特征 收集所有患者的临床症状、体征、促肾上腺皮质激素-皮质醇(ACTH-F)节律、24 h尿游离皮质醇(24 h urinary free cortisol, 24 h UFC)、小剂量地塞米松抑制试验、大剂量地塞米松抑制试验、影像学检查、手术方式、病理、基因检测及随访资料。

10例中7例为女性,发病年龄11~39岁,中位发病年龄21.5岁,确诊年龄15~55岁,发病至确诊间隔时间0.3~20.0年。例10、例2及例3为一个家系,其中例10为母亲,例2和例3为双胞胎姐妹。10例中9例具有典型的库欣综合征表现,包括高血压、满月脸、皮肤菲薄、水牛背,青春期或青春期前发病的患者出现生长停滞(表1)。PPNAD患者或直系亲属可出现黏膜或皮肤斑点样色素沉着的代表性表现(图1),10例中有4例患者及其父亲查见类似体征。例8、9为颜面、口唇的斑点样色素沉着;例4、6为多部位色素沉着,前者为口唇、左侧颊黏膜,合并腹部咖啡色斑,后者涉及唇部、臀部、外阴。3例同时合并其他疾病,包括垂体无功能微腺瘤(例4)、心房黏液瘤(例6)、左侧乳腺纤维腺瘤(例7)。

1.3 激素测定和地塞米松抑制试验 共7例ACTH_{8:00} <2.2 pmol/L,属于被抑制状态,1例ACTH_{8:00}水平为2.2~4.4 pmol/L,2例ACTH_{8:00} >4.4 pmol/L;所有患者血皮质醇节律紊乱,F_{0:00}水平为243.24~679.83 pmol/L。小剂量地塞米松抑制试验皮质醇均未抑制到50 nmol/L,8例出现小剂量地塞米松抑制试验后UFC反常升高,较基线UFC升高20.8%~581.5%(表2)。

表1 10例PPNAD患者的基本临床特征

Tab.1 Clinical characteristics of 10 patients with PPNAD

项目	例1	例2	例3	例4	例5	例6	例7	例8	例9	例10
性别	女	女	女	女	男	女	女	男	男	女
确诊年龄(岁)	18	15	15	20	16	30	25	23	43	55
发病至确诊间隔(年)	3	4	0.3	8	4	2	4	1	4	20
身高(cm)	150	149	150	153	152	160	161.5	164	161	153
体重(kg)	75	54	46.5	59	55	69	57	88	61	79
BMI(kg/m ²)	25.3	24.3	20.7	25.2	23.8	26.95	21.9	32.7	23.5	33.7
高血压	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
皮肤紫纹	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-
瘀斑	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
痤疮	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
生长停滞	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-
月经紊乱	-	-	-	+	/	+	+	/	/	-
满月脸	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
皮肤菲薄	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
肌肉萎缩	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-
水牛背	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+

PPNAD. 原发性色素性结节样肾上腺皮质病; BMI. 体重指数; “+” 存在; “-” 无; “/” 不适用



PPNAD. 原发性色素性结节样肾上腺皮质病

图1 PPNAD患者颜面及口唇的斑点样色素沉着

Fig. 1 Macular pigmentation on the face and lips of PPNAD patients

1.4 影像学检查 PPNAD患者肾上腺CT的主要表现为肾上腺增粗或小结节样增粗, 本组中有6例CT检查表现为上述征像, 其中例4、5表现为肾上腺增粗, 例6、7表现为一侧肾上腺结节样增粗, 而对侧为小结节, 例9、10为双侧肾上腺结节样增粗。但PPNAD的影像学表现也具有一定的多样性, 部分患者可表现为单侧结节, 本组例1、2、8均发现单侧肾上腺结节, 其中例8左侧肾上腺可见2个结节; 而例3患者在疾病早期肾上腺形态无明显异常, 但随

表2 10例PPNAD患者基础ACTH、皮质醇、UFC水平及地塞米松试验结果

Tab.2 Baseline levels of ACTH, cortisol, and UFC of 10 patients with PPNAD and the change after dexamethasone test

项目	例1	例2	例3	例4	例5	例6	例7	例8	例9	例10
ACTH _{0:00} (pmol/L)	<1.11	1.63	<1.11	<1.11	-	<1.11	1.46	<1.11	<0.22	0.99
ACTH _{8:00} (pmol/L)	<1.11	<1.11	<1.11	<1.11	4.62	4.75	2.53	<1.11	<0.22	0.671
ACTH _{16:00} (pmol/L)	<1.11	<1.11	<1.11	<1.11	-	<1.11	2.26	<1.11	<0.22	0.609
F _{0:00} (nmol/L)	666.7	425.2	312.11	679.83	606.8	243.24	533.7	480.52	527.0	407.69
F _{8:00} (nmol/L)	739.4	424.38	310.19	653.44	647.2	277.19	610.44	533.53	649.9	394.57
F _{16:00} (nmol/L)	675.21	384.66	344.91	657.48	-	299.2	642.4	519.75	559.3	412.39
基线 24 h UFC (nmol/24 h)	2529.85	703.5	256.1	1321.2	880	714.4	3964.2	2212.8	1083.8	2993.8
ACTH-L (pmol/L)	<1.11	3.97	<1.11	1.58	4.79	<1.11	3.0	1.25	<0.22	1.12
F-L (nmol/L)	680.86	449.44	411.82	717.94	742.9	240.89	667.82	638.97	592.9	409.62
24 h UFC-L (nmol/24 h)	3504.87	1319.5	1745.4	3213.1	1327	594.3	4788.6	2971.9	544.3	4295.1
ACTH-H (pmol/L)	<1.11	-	-	-	-	<1.11	2.82	<1.11	<0.22	0.68
F-H (nmol/L)	746.07	-	-	-	-	354.08	829.56	657.58	621.1	446.11
24 h UFC-H (nmol/24 h)	3112.98	-	-	-	-	471.5	6072.5	3928.7	382.0	2509.1

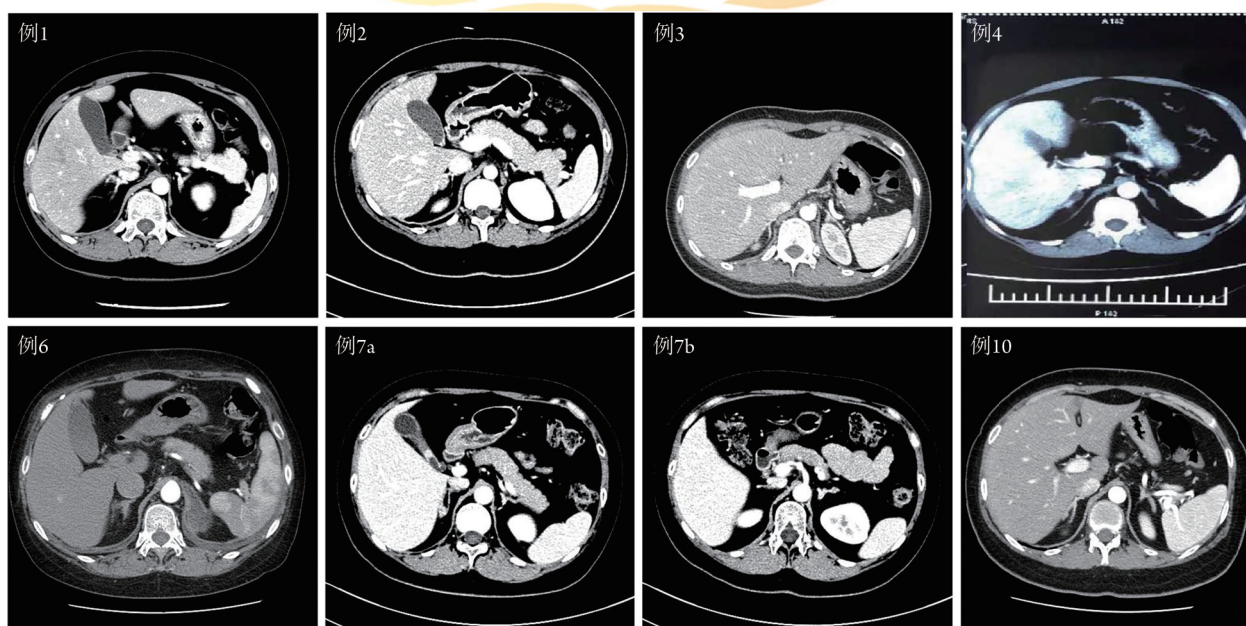
PPNAD. 原发性色素性结节样肾上腺皮质病; ACTH. 促肾上腺皮质激素; F. 皮质醇; 24 h UFC. 24 h 尿游离皮质醇; L. 小剂量地塞米松抑制试验(LDDST); H. 大剂量地塞米松抑制试验(HDDST); “-” 数据缺失

着病程的延长,最后发展为双侧肾上腺结节样增粗。部分患者的肾上腺CT表现见图2。

1.5 基因检测 共7例行基因检测。其中例2、3、10为一个家系,均发现17q24.2存在556 bp大片段拷贝数杂合缺失,且经PCR和电泳检测后进一步确认;该拷贝数变异发生在PRKARIA基因的3号外显子及其相邻2号内含子部分区域;该拷贝数缺失变异包含的编码区碱基缺失可导致移码变异。例4及其父亲存在PRKARIA基因的c.440+5G>A杂合突变;例6存在PRKARIA基因的c.320_321 insG框移突变;例8存在PRKARIA基因的c.-128G>A杂合突变;例9存在PRKARIA基因的c.349-19 A>G杂合突变。均为尚未报道的突变。

1.6 治疗及预后 10例中4例行2次手术治疗,分别切除两侧肾上腺,其余6例行单侧肾上腺切除。所有患者肾上腺大体标本均可见结节样改变,结节切面灰褐色或黑色色素沉着,细胞内富含脂褐素(图3)。所有患者在单侧肾上腺全切或腺瘤切除后,临床症状得到部分缓解,4例在术后0.5~6.0年再次出现临床症状,复查皮质醇水平再次明显升高,切除另一侧肾上腺后,临床症状完全缓解。例1行左肾上腺切除,术后症状缓解,6年后再次出现圆脸、体重增加,复查 $F_{0:00}$ 、 $F_{8:00}$ 、 $F_{16:00}$ 分别为449.5、514.23、448.84 nmol/L,小剂量地塞米松抑制试验后皮质醇(F-L)为602.19 nmol/L,再次行右侧肾上腺大部分切除,临床症状缓解。例2行右肾上腺切除术,临床

症状缓解,术后半年复查 $F_{0:00}$ 、 $F_{8:00}$ 、 $F_{16:00}$ 分别为178.08、181.77、202.9 nmol/L, F-L为295.51 nmol/L,建议患者动态观察,症状明显加重时行对侧肾上腺切除。例3行左侧肾上腺切除,术后临床症状缓解,但未规律监测皮质激素水平。例4行右侧肾上腺切除,临床症状缓解,6年后再次出现脸圆、体重增加,再次行左侧肾上腺大部分切除,术后临床症状缓解,但未获取到患者术后皮质激素水平报告。例5行左侧肾上腺切除,术后症状缓解,2年后出现痤疮、体重增加, F-L为323.9 nmol/L,再次行右侧肾上腺切除及自体肾上腺组织肌肉移植术,术后未规律随访。例6行左侧肾上腺切除术后6个月后症状无明显缓解,行右肾上腺切除,术后补充泼尼松。例7行右侧肾上腺切除,临床症状明显缓解,术后半年复查血清皮质醇水平较前下降, $F_{0:00}$ 、 $F_{8:00}$ 、 $F_{16:00}$ 分别为121.12、142.81、152.7 nmol/L,但午夜1 mg地塞米松抑制试验后皮质醇为191.28 nmol/L,未被抑制到50 nmol/L以下,4年后再次复查 $F_{0:00}$ 、 $F_{8:00}$ 、 $F_{16:00}$ 分别为248.1、314.18、267.3 nmol/L, F-L为305.64 nmol/L,未被抑制,建议行左侧肾上腺切除,但患者未手术。例8行左侧肾上腺切除,临床症状明显缓解,4年后再次出现淤斑症状, $F_{0:00}$ 、 $F_{8:00}$ 、 $F_{16:00}$ 分别为277.2、293.7、268.9 nmol/L, F-L为288.3 nmol/L,建议患者择期行右侧肾上腺切除。例9行左侧肾上腺切除,术后7 d复查 $F_{0:00}$ 、 $F_{8:00}$ 、 $F_{16:00}$ 分别为211.4、224.2、189.4 nmol/L,后未规律随访。



PPNAD.原发性色素性结节样肾上腺皮质病;例1左肾上腺结节影;例2右肾上腺外侧支结节,左肾上腺未见异常;例3双侧肾上腺形态自然;例4双侧肾上腺边缘不规则,增生可能;例6左肾上腺腺瘤,右侧肾上腺结节样增粗;例7右肾上腺小结节(a),左侧肾上腺结节样增粗(b);例10双侧肾上腺结节样增粗

图2 PPNAD患者肾上腺CT表现

Fig.2 Adrenal gland CT images of the patients with PPNAD

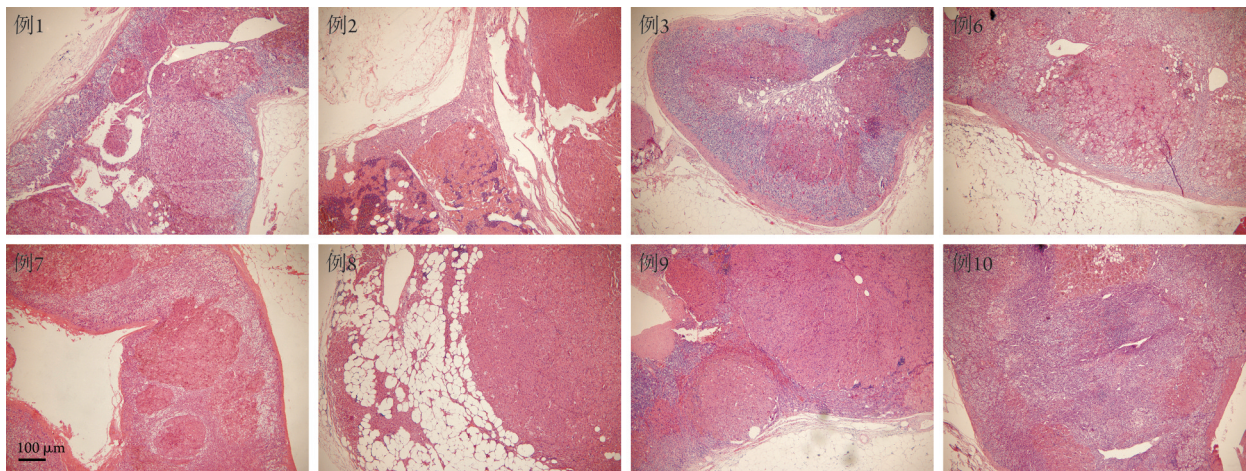


图3 原发性色素性结节样肾上腺皮质病(PPNAD)患者肾上腺病理改变(HE染色, ×40)

Fig.3 The adrenal pathological changes in patients with primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) (HE, ×40)

例10行左侧肾上腺切除,术后第2天查 $F_{8:00}$ 为103 nmol/L,临床症状缓解,但未规律监测激素水平。

2 文献检索与复习

以中文“原发性色素性结节样肾上腺皮质病”,英文“primary pigmented nodular adrenocortical disease”为关键词,在中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed等数据库检索并筛选出45篇包含PPNAD患者一般临床特征及基因突变情况的文献^[2-46],其中中文5篇^[4,11,14,29,37]、英文40篇^[2,3,5-10,12,13,15-28,30-36,38-46],共120例,大部分患者发病年龄<30岁,具有库欣综合征的典型临床表现,主要的治疗方案为肾上腺切除,包括双侧及单侧切除。基因测序发现,PRKARIA是PPNAD主要的致病突变,另有部分致病突变来自PDE11A和PRKACA(表3)。

3 讨论

PPNAD为罕见的ACTH非依赖性库欣综合征的病因之一,多数患者在儿童和青少年时期被诊断,发病高峰年龄为20~30岁^[28,47-48]。临床可表现为全身皮肤菲薄、痤疮、多毛、紫纹、满月脸、多血质、颈部脂肪垫等典型的库欣综合征症状群,也可由女性继发性闭经、儿童生长迟缓、高血压、骨质疏松等为首发症状就诊。本研究纳入解放军总医院第一医学中心2008—2024年明确诊断为PPNAD的10例患者,大部分患者在青少年时期发病,符合该病的流行病学特点,仅2例患者在30岁以后出现库欣综合征的表现。所有患者均有高血压表现,在青少年时期诊断的患者,除典型皮肤紫纹、满月脸等库欣综合征表现外,由于高皮质醇血症的影响而出现生长停滞的表现,身高相对偏矮。例2、3为同卵双胞

胎姐妹,其中例2临床表现相对典型,而例3主要表现为高血压,两者虽然具有相同的基因突变,但也存在表型差异。既往有研究对4个PPNAD家系进行调查,其中包括15例携带PRKARIA基因突变的患者(7例女性和8例男性)及其4例一级亲属,携带PRKARIA突变的患者中6例女性和1例男性逐渐出现库欣综合征的临床表现并被诊断为PPNAD,且各患者表现出来的库欣综合征症状也不尽相同,由此可见,相同的PRKARIA基因突变位点外显率不稳定^[3]。

PPNAD实验室检查表现为高皮质醇血症,皮质醇分泌昼夜节律消失,ACTH水平明显降低,24h尿UFC水平异常升高,大、小剂量地塞米松试验不能被抑制,约70%的PPNAD患者行联合大、小剂量地塞米松抑制试验后,24h UFC水平反而异常升高,幅度可>50%,其机制可能与PPNAD患者肾上腺小结节过度表达糖皮质激素受体有关,这有助于与其他肾上腺疾病引起的库欣综合征相鉴别^[24,49]。既往解放军总医院第一医学中心的研究显示,PPNAD患者小剂量及大剂量地塞米松抑制后UFC/基线UFC比值明显高于肾上腺皮质腺瘤、原发性双侧肾上腺大结节增生患者,小剂量地塞米松抑制后UFC(UFC-L)/基线UFC比值>1.385有助于诊断PPNAD^[50]。本组8例UFC-L较基线水平升高20.8%~581.5%,与既往研究结果相似^[51]。目前认为,F-L>50 nmol/L可诊断为皮质醇增多症,而UFC-L水平无特定推荐切点^[52]。但对于可疑PPNAD的患者,地塞米松抑制试验24h UFC检测有助于后续的分型诊断。

PPNAD患者肾上腺病变的特点主要为肾上腺体积轻度增大或正常,皮质散在多发小结节伴色素沉着。CT检查表现为双侧肾上腺呈多发小结节样增粗,或一侧腺体有小结节而对侧腺体正常或轻度增粗,也有部分患者CT影像示双侧肾上腺无异常表

表3 文献报道的120例原发性色素性结节样肾上腺皮质病(PPNAD)患者临床特征及基因突变情况
 Tab.3 Clinical characteristics and gene mutation status of 120 patients with primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reported in the literature

年龄段	患病例数	库欣症状	影像学表现	治疗	Carney 组分	基因突变	参考文献
0~10岁	19	典型症状18例, 周期性库欣1例	肾上腺无明显增粗9例, 双侧肾上腺增粗4例, 双侧肾上腺结节样增粗5例, 单侧肾上腺增粗1例	双侧肾上腺切除13例, 单侧肾上腺切除3例, 单侧切除后症状复发再次对侧切除2例, 美替拉酮1例	5例	<i>PDE11A</i> 4例, <i>PDE8B</i> 1例, <i>PRKAR1A</i> 13例, <i>chr19p13.2p12</i> 拷贝数变异1例	[2-13]
11~20岁	43	典型症状39例, 周期性库欣3例, 不典型症状1例	肾上腺无明显增粗22例, 双侧肾上腺结节样增粗14例, 单侧肾上腺增粗7例	双侧肾上腺切除33例, 单侧肾上腺切除4例, 单侧切除后症状复发再次对侧切除5例, 随访1例	18例	<i>PDE11A</i> 2例, <i>PRKAR1A</i> 41例	[2-3,6,9,12,14-28]
21~30岁	39	典型症状38例, 不典型症状1例	肾上腺无明显增粗11例, 双侧肾上腺增粗2例, 双侧肾上腺结节样增粗12例, 单侧肾上腺增粗11例, 双侧肾上腺结节3例	双侧肾上腺切除27例, 单侧肾上腺切除7例, 单侧切除后症状复发再次对侧切除4例, 右肾上腺切除伴转移灶切除1例	18例	<i>PDE11A</i> 1例, <i>PRKACA</i> 1例, β -catenin 1例, <i>PRKAR1A</i> 36例	[3,6,9-10,12,14,17-18,24,28-39]
31~40岁	13	典型症状12例, 不典型症状1例	肾上腺无明显增粗6例, 单侧肾上腺增粗1例, 双侧肾上腺结节样增粗3例, 单侧肾上腺增粗2例, 双侧肾上腺结节1例	双侧肾上腺切除6例, 单侧肾上腺切除4例, 单侧切除后症状复发再次对侧切除3例	5例	<i>PDE11A</i> 1例, <i>PRKAR1A</i> 12例(其中1例合并体细胞 <i>PRKAR1A</i> 突变, 1例合并体细胞 β -catenin突变)	[3,6,10,24,34,40-44]
41~50岁	5	典型症状5例	肾上腺无明显增粗2例, 双侧肾上腺结节样增粗1例, 单侧肾上腺增粗1例, 双侧肾上腺结节1例	双侧肾上腺切除4例, 单侧肾上腺切除1例	3例	<i>PRKAR1A</i> 5例	[18,28,35,45-46]
51~60岁	1	不典型症状1例	肾上腺无明显增粗1例	随访1例	0例	<i>PRKAR1A</i> 1例	[3]

PDE11A, 磷酸二酯酶11A; *PDE8B*, 磷酸二酯酶8B; *PRKAR1A*, cAMP依赖性蛋白激酶调节亚基 α ; β -catenin, β -连环蛋白; *PRKACA*, cAMP依赖性蛋白激酶催化亚基 α

现^[53]。本组患者中部分病例表现为单侧结节, 对侧腺体正常或轻度增粗, 部分患者表现为双侧肾上腺结节样增粗, 个别病例在起病初期肾上腺形态正常, 随着病程的延长而出现肾上腺结节样增粗改变。文献报道, 对于年龄较大的PPNAD患者, 肾上腺可出现大结节改变^[9]。由此可见, 在疾病早期阶段, 肾上腺形态变化不明显, CT可无异常表现, 随着病程的延长, 肾上腺形态变化会逐渐明显, 影像学检查也会发生相应变化。对于生化检查支持ACTH非依赖性库欣综合征的患者, 肾上腺CT无异常表现时应考虑到PPNAD的可能。

PPNAD是Carney综合征的主要成分之一, 对于诊断为PPNAD的患者, 要筛查Carney综合征的其他组分。PPNAD及Carney综合征均可能是家族性或散发性的, 约50%的PPNAD患者有家族发病倾向, 呈常染色体显性遗传^[54]。Carney综合征的临床表现主要包括PPNAD、心脏黏液瘤、皮肤黏液瘤、皮肤黏膜斑点样色素沉着、蓝痣、乳腺多发黏液瘤或导管腺瘤、睾丸肿瘤、卵巢囊肿、生长激素瘤所致肢端肥大症、甲状腺肿瘤、黑色素神经鞘瘤、骨软骨黏液瘤等。有研究显示, 45%~73%的Carney综合征发病机制与*PRKAR1A*基因突变有关^[55]。本研究文献总结也发现, *PRKAR1A*基因突变主要为外显子突变, 但内含子、拷贝数变异也是导致疾病的原因。约90%的PPNAD患者同时合并Carney综合征, 25%~45%的Carney患者表现为PPNAD^[56]。本组10例中有7例行基因检测, 均发现存在*PRKAR1A*基因突变, 且具有Carney综合征的其他主要特征, 符合Carney综合征的诊断标准。例4及其父亲存在*PRKAR1A* c.440+5G>A杂合突变, 符合常染色体显性遗传。该位点曾有报道存在c.440+5G>C突变, 突变影响外显子4a的剪接, 是1个新剪接位点突变, 携带该突变的家系表现为PPNAD伴皮肤斑点样色素沉着^[17]。例4及其父亲临床表现与该文献报道相似, 推测*PRKAR1A* c.440+5G>A突变也是1个新的剪接位点突变。例2、例3为例10的女儿, 呈现常染色体显性遗传的规律, 突变类型为少见的拷贝数变异。*PRKAR1A* c.320_321 insG、c.-128G>A、c.349-19A>G这3个位点既往在相同区域未见报道存在突变, 因而需要进一步验证上述突变对基因表达的影响。本研究的文献总结显示, *PDE11A*、*PRKACA*也是PPNAD的致病基因, 因此, 对于临床诊断为PPNAD的患者, 在进行基因检测时, 不仅要关注*PRKAR1A*

基因外显子,也应关注内含子、剪接位点、拷贝数变异这些非经典的突变类型,还要注意检测其他导致PPNAD的致病基因。此外,3例未行基因检测的患者尚未发现Carney综合征的其他组分,但也应长期随访,尽量完善基因检测。

对于PPNAD患者,双侧肾上腺切除术联合术后长期激素替代治疗仍是标准的治疗方案,可减少皮质醇水平升高引起的相关并发症^[57-58];对于部分术前症状较轻的患者,行单侧肾上腺切除术或对侧肾上腺次全切除术,症状也有可能得到长期缓解^[59];对于症状再次加重、皮质醇水平继续升高的患者,切除残余肾上腺仍是治疗高皮质醇血症的主要方案。有研究显示,残存的肾上腺组织可能仍具有自主分泌功能,尽管24 h UFC水平正常,但皮质醇分泌失去昼夜节律,这种异常的分泌模式与抑郁症等慢性并发症相关^[60]。本组患者中有4例在行单侧肾上腺切除后,症状有所缓解,但随时间延长再次出现症状,行对侧肾上腺切除后,临床症状缓解。文献总结也发现,双侧肾上腺切除是大部分患者的主要治疗方案,单侧切除的患者在随访过程中可出现症状复发,需要再次切除。因此,对于单侧肾上腺切除的患者,应进行长期随访,观察临床症状和皮质醇水平的变化;当症状加重、皮质醇水平升高时,应进行对侧肾上腺切除以缓解临床症状。后续应进行糖皮质激素替代治疗。

本研究的创新点包括以下方面:(1)样本量较大。由于PPNAD发病率低,目前国内大部分文献为个案报道,国外同类报道中有部分中心病例数大于10例^[30,36,44]。本研究对单中心10例PPNAD患者的临床特点进行了总结,样本量相对不小,并对PPNAD的文献进行梳理和总结,深入分析了国内外目前报道的PPNAD患者的发病特点。(2)通过基因检测报告了未见文献报道的PRKARIA突变位点,扩充了PRKARIA突变的基因数据,为深入认识该病的病因提供了参考。但本研究也存在部分病例随访时间不足的局限,后续应关注患者的长期预后,并对基因突变后cAMP蛋白激酶调节亚基的功能进行深入研究,以更深入地理解疾病的发病机制。

综上所述,对于有典型库欣综合征表现的患者,特别是发病年龄低的患者应注意筛查PPNAD。由于PPNAD影像学表现不典型,UFC-L较基线水平升高、合并存在Carney综合征其他组分表现或存在家族史的患者,应进行PPNAD基因筛查,通过病理学检查及基因检测以明确诊断。双侧肾上腺切除术联合术后长期糖皮质激素替代治疗是标准的治疗方案;对于初期行单侧肾上腺切除的患者,应进行长期随访,必要时行对侧肾上腺切除。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Pasternak-Pietrzak K, Stratakis CA, Moszczyńska E, et al. Detection of new potentially pathogenic mutations in two patients with primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) - case reports with literature review[J]. Endokrynol Pol, 2018, 69(6): 675-681.
- [3] Navarro Moreno C, Delestienne A, Marbaix E, et al. Familial forms of Cushing syndrome in primary pigmented nodular adrenocortical disease presenting with short stature and insidious symptoms: a clinical series[J]. Horm Res Paediatr, 2018, 89(6): 423-433.
- [4] 许钰英,李燕虹,陈秋莉,等.体细胞PRKACA基因变异致原发性色素结节性肾上腺皮质病1例[J].中华儿科杂志,2023,61(1):76-78.
- [5] Urban C, Weinhäusel A, Fritsch P, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) and pituitary adenoma in a boy with sporadic Carney complex due to a novel, *de novo* paternal PRKARIA mutation (R96X)[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20(2): 247-252.
- [6] Tadjine M, Lampron A, Ouadi L, et al. Detection of somatic beta-catenin mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69(3): 367-373.
- [7] Horvath A, Mericq V, Stratakis CA, et al. Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med, 2008, 358:750-752.
- [8] Horvath A, Giatzakis C, Robinson-White A, et al. Adrenal hyperplasia and adenomas are associated with inhibition of phosphodiesterase 11A in carriers of PDE11A sequence variants that are frequent in the population[J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11571-11575.
- [9] Groussin L, Jullian E, Perlemonne K, et al. Mutations of the PRKARIA gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(9): 4324-4329.
- [10] Carney JA, Gaillard RC, Bertherat J, et al. Familial micronodular adrenocortical disease, Cushing syndrome, and mutations of the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) [J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(4): 547-555.
- [11] 冉慧,马笑堃,王庆祝,等.原发性色素性结节样肾上腺皮质病一例及其家系的基因突变研究[J].中华内科杂志,2014,53(5):398-402.
- [12] de Cremoux P, Rosenberg D, Goussard J, et al. Expression of progesterone and estradiol receptors in normal adrenal cortex, adrenocortical tumors, and primary pigmented nodular adrenocortical disease[J]. Endocr Relat Cancer, 2008, 15(2): 465-474.
- [13] Corica D, Lugarà C, Bertherat J, et al. Adrenal Cushing syndrome: diagnosis and management in a 10-year-old boy with carney complex[J]. Horm Res Paediatr, 2024: 1-10.
- [14] 万爽,张婷婷,陈涛,等.原发性色素沉着性结节性肾上腺皮质病3例[J].中华内科杂志,2022,61(8):944-946.
- [15] Sun Q, Song J, Feng W, et al. Carney complex presenting as subclinical Cushing syndrome in a child due to a novel Phosphodiesterase 11A mutation[J]. Heliyon, 2022, 8(12): e12077.
- [16] Ferreira SH, Costa MM, Rios E, et al. Carney complex due to a novel pathogenic variant in the PRKARIA gene - a case report[J]. J

- Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(2): 197-202.
- [17] Fu J, Lai F, Chen Y, *et al.* A novel splice site mutation of the *PRKARIA* gene, C.440+5 G>C, in a Chinese family with Carney complex[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(8): 909-917.
- [18] Hernández-Ramírez LC, Tatsi C, Lodish MB, *et al.* Corticotropinoma as a component of carney complex[J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1(7): 918-925.
- [19] Storr HL, Metherell LA, Dias R, *et al.* Familial isolated primary pigmented nodular adrenocortical disease associated with a novel low penetrance *PRKARIA* gene splice site mutation[J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 73(2): 115-119.
- [20] Zhang CD, Pichurin PN, Bobr A, *et al.* Cushing syndrome: uncovering Carney complex due to novel *PRKARIA* mutation[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019: 18-0150.
- [21] Poukoulidou T, Maiter D, Bertherat J, *et al.* A rare case of familial Cushing's syndrome with a common presentation of weight gain due to a mutation of the *PRKARIA* gene causing isolated primary pigmented nodular adrenocortical disease[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(9/10): 1005-1009.
- [22] Peck MC, Visser BC, Norton JA, *et al.* A novel *PRKARIA* mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease and the Carney complex[J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(2): 198-204.
- [23] Almeida MQ, Brito LP, Domenice S, *et al.* Absence of *PRKARIA* loss of heterozygosity in laser-captured microdissected pigmented nodular adrenocortical tissue from a patient with Carney complex caused by the novel nonsense mutation p. Y21X[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008, 52(8): 1257-1263.
- [24] Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, *et al.* Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur *in vitro* and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3931-3937.
- [25] Kubo H, Tsurutani Y, Sugisawa C, *et al.* Phenotypic variability in a family with carney complex accompanied by a novel mutation involving *PRKARIA*[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2022, 257(4): 337-345.
- [26] Cai XL, Wu J, Luo YY, *et al.* A novel mutation of *PRKARIA* caused carney complex in a Chinese patient[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(24): 3009-3010.
- [27] Pereira AM, Hes FJ, Horvath A, *et al.* Association of the M1V *PRKARIA* mutation with primary pigmented nodular adrenocortical disease in two large families[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 338-342.
- [28] Groussin L, Horvath A, Jullian E, *et al.* A *PRKARIA* mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease in 12 kindreds[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(5): 1943-1949.
- [29] 兰玲, 张国英, 邓微, 等. 原发性色素性结节性肾上腺皮质病家系报告并基因突变分析[J]. *山东医药*, 2017, 57(26): 86-88.
- [30] Tung SC, Hwang DY, Yang JW, *et al.* An unusual presentation of Carney complex with diffuse primary pigmented nodular adrenocortical disease on one adrenal gland and a nonpigmented adrenocortical adenoma and focal primary pigmented nodular adrenocortical disease on the other[J]. *Endocr J*, 2012, 59(9): 823-830.
- [31] Morin E, Mete O, Wasserman JD, *et al.* Carney complex with adrenal cortical carcinoma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): E202-E206.
- [32] Kyrilli A, Lytrivi M, Bouquegneau MS, *et al.* Unilateral adrenalectomy could be a valid option for primary nodular adrenal disease: evidence from twins[J]. *J Endocr Soc*, 2018, 3(1): 129-134.
- [33] da Silva RMG, Pinto E, Goldman SM, *et al.* Children with Cushing's syndrome: primary pigmented nodular adrenocortical disease should always be suspected[J]. *Pituitary*, 2011, 14(1): 61-67.
- [34] Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, *et al.* A large family with Carney complex caused by the S147G *PRKARIA* mutation shows a unique spectrum of disease including adrenocortical cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): 351-359.
- [35] Libé R, Horvath A, Vezzosi D, *et al.* Frequent phosphodiesterase 11A gene (*PDE11A*) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by *PRKARIA* mutations: *PDE11A* may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): E208-E214.
- [36] Ghazi AA, Mandegar MH, Abazari M, *et al.* A novel mutation in *PRKARIA* gene in a patient with Carney complex presenting with pituitary macroadenoma, acromegaly, Cushing's syndrome and recurrent atrial myxoma[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(3): 376-380.
- [37] 顾燕云, 陈瑛, 宋怀东, 等. 一例家族性 Carney 综合征临床及分子生物学研究[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(10): 764-768.
- [38] Zheng H, Kang H, Qiu Y, *et al.* Novel *PRKARIA* mutation in carney complex: a case report and literature review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1384956.
- [39] Dimitrovska M, Plaseska-Karanfilska D, Gogusev JK, *et al.* Male infertility associated with a novel *PRKARIA* mutation in carney complex[J]. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2024, 17: 11795514241293073.
- [40] Kamilaris CDC, Faucz FR, Andriessen VC, *et al.* First somatic *PRKARIA* defect associated with mosaicism for another *PRKARIA* mutation in a patient with Cushing syndrome[J]. *J Endocr Soc*, 2021, 5(4): bvab007.
- [41] Korpaisarn S, Trachoo O, Panthan B, *et al.* A novel *PRKARIA* mutation identified in a patient with isolated primary pigmented nodular adrenocortical disease[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(2): 769-776.
- [42] Mineo R, Tamba S, Yamada Y, *et al.* A novel mutation in the type Iα regulatory subunit of protein kinase A (*PRKARIA*) in a Cushing's syndrome patient with primary pigmented nodular adrenocortical disease[J]. *Intern Med*, 2016, 55(17): 2433-2438.
- [43] Hofland J, de Herder WW, Derks L, *et al.* Regulation of steroidogenesis in a primary pigmented nodular adrenocortical disease-associated adenoma leading to virilization and subclinical Cushing's syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 168(1): 67-74.
- [44] Bandelin PB, Moreno AJ, Lemar HJ, *et al.* The use of positron emission tomography-computed tomography scan in the evaluation of a patient with Carney complex[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(8): 2946-2947.
- [45] Tsurutani Y, Kiriya K, Kondo M, *et al.* Carney complex complicated with primary pigmented nodular adrenocortical disease without Cushing's syndrome recurrence for five years after unilateral adrenalectomy[J]. *Intern Med*, 2022, 61(2): 205-211.
- [46] Akin S, Noyan S, Dagdelen S, *et al.* Unusual presentations of Carney Complex in patient with a novel *PRKARIA* mutation[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2017, 38(4): 248-254.

- [47] Guarnotta V, Emanuele F, Salzillo R, *et al.* Adrenal Cushing's syndrome in children[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1329082.
- [48] Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(4): M85-M97.
- [49] Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V, *et al.* The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(7): 2406-2413.
- [50] 苗新宇, 林璐, 李乐乐, 等. 基于地塞米松抑制试验的原发性色素性结节样肾上腺皮质病鉴别诊断切点探讨[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(7): 679-684.
- [51] Chen S, Li R, Lu L, *et al.* Efficacy of dexamethasone suppression test during the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease in Chinese adrenocorticotropic hormone-independent Cushing syndrome[J]. *Endocrine*, 2018, 59(1): 183-190.
- [52] Valassi E, Franz H, Brue T, *et al.* Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(5): 613-624.
- [53] Courcoutsakis NA, Tatsi C, Patronas NJ, *et al.* The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex): imaging findings with clinical and pathological correlation[J]. *Insights Imaging*, 2013, 4(1): 119-133.
- [54] Bouys L, Violon F, Louiset E, *et al.* Bilateral adrenocortical nodular disease and Cushing's syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(10): 2422-2432.
- [55] Vaduva P, Bertherat J. The molecular genetics of adrenal Cushing [J]. *Hormones (Athens)*, 2024, 23(4): 601-610.
- [56] Maillot M, Bourdeau I, Lacroix A. Update on primary micronodular bilateral adrenocortical diseases[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(3): 132-139.
- [57] Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, *et al.* Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia[J]. *Surgery*, 2008, 143(6): 750-758.
- [58] Liu X, Zhang S, Guo Y, *et al.* Treatment of primary pigmented nodular adrenocortical disease[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(11): 721-730.
- [59] Vitellius G, Donadille B, Decoudier B, *et al.* Unilateral or bilateral adrenalectomy in PPNAD: six cases from a single family followed up over 40 years[J]. *Endocrine*, 2022, 78(1): 201-204.
- [60] Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, *et al.* Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(4): 1274-1278.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®