

庫欣氏症的起因是長期高皮質醇血症。其原因有：1.庫欣氏病，腦垂腺促腎上腺皮質素 (ACTH)微腺瘤：1). 瀰漫性腎上腺皮質增生，2). 微結節腎上腺皮質增生，3). 巨結節腎上腺皮質增生； 2.異位腎上腺皮質促素 (ACTH) 症；3. 異位皮質釋素 (CRH) 症；4.腎上腺瘤：1). 單一腎上腺瘤，2). 多發腎上腺瘤，3). 腎上腺癌；5.外源類固醇(俗稱美國仙丹)：壓制腦垂腺－腎上腺軸機能，造成腎上腺皮質機能不全。長期大量服用類固醇，即使停藥，也需 9 至 12 個月才能恢復正常機能，6. G-蛋白(G protein)點突變 McCune-Albright syndrome 相關的庫欣氏症 與 7 偽庫欣氏症 (例如：酒精症)。

在成人庫欣氏症腎上腺病變發生率：增生約佔 81%，腺瘤約 9%，腎上腺癌約 10%。兩側腎上腺增生庫欣氏症，其病理：單純增生約佔 62%，年齡 20-40 歲，性別女：男為 3：1；結節增生約佔 20%，年齡 40-50 歲，女：男為 3：1；異位 ACTH 增生約 18%，年齡 40-60 歲，女：男為 1：3。

庫欣氏症病人的徵候有月形臉、軀幹肥胖、水牛肩、無力、疲倦、高血壓、多血症、青紫色紋、易瘀血傷、傷口癒合不良、腳踝水腫、眼瞼浮腫、骨質疏鬆症、背部疼痛、骨疼痛、病理性骨折、駝背、腎結石、頻尿、夜尿、煩渴、頭痛、神經徵候、月經異常、多毛症、面皰、突眼及心智變化等。

庫欣氏症以對 ACTH 依賴性分為兩類：促腎上腺皮質素 (ACTH)-不依賴與 ACTH-依賴類。

ACTH-不依賴的庫欣氏症起源於腎上腺，細分為三型：

- 1)皮質醇腺瘤 (cortisol-producing adenoma, **CPA**)、
- 2)ACTH-不依賴巨結節增生 (ACTH-independent macronodular hyperplasia, **AIMAH**)
- 3)原發性色素結節腎上腺病 (primary pigmented nodular adrenocortical disease, **PPNAD**)。

後兩型比較罕見。PPNAD 也被稱為原發性腎上腺微結節發育不良 (primary adrenal micronodular dysplasia, **PAMD**)，Carney Complex 的病人，45%有原發性色素結節腎上腺病 (PPNAD)。

此三型庫欣氏症的臨床與病理特徵各不相同，病因學上也是獨特的。大部份病例可由臨床特徵，包括性別，女性好發皮質醇腺瘤 (CPA)、年齡分佈，老人好發 ACTH-不依賴巨結節增生 (AIMAH)，年青人好發原發性色素結節腎上腺病 (PPNAD)，及腎上腺電腦斷層掃描 (CT scan) 所見來診斷。

ACTH-依賴的庫欣氏症起源於腦垂腺，異位分泌 ACTH 瘤，與異位分泌 CRH 瘤。

手術取得之腦垂腺腺瘤過度表現皮質釋因 1(CRF1)受器 mRNA，被認為可以解釋腦垂腺 ACTH 瘤對皮質釋素(CRH) 之增加反應。此外 ACTH 分泌腺瘤顯示升壓素 (vasopressin) V2-與 V3-受器之異常表現，而且在海綿竇採血 (Carvernous sinus sampling, CSS) 發現 ACTH

微腺瘤處有高水平之精胺酸升壓素(AVP, arginine vasopressin)。

ACTH—腺瘤生長非常緩慢的解釋：在離體試管內皮質醇(cortisol) 會壓制人的 ACTH 腺瘤細胞之 RNA 合成與 DNA 合成。分子生物學研究皮質促素(ACTH) 腺瘤是單株的，其基因缺陷在腦垂腺 ACTH 細胞層次，因此切除腦垂腺 ACTH 瘤，可以治癒庫欣氏病。

臨床證實在腎上腺庫欣氏症出現功能性脫離常規的激素受器 (aberrant hormone receptors) 有：1. 食物-依賴與胃抑制性多肽(胃抑素, gastric inhibitory polypeptide, GIP)-依賴庫欣氏症，2. 血管升壓素-反應的庫欣氏症，3. Catecholamine-依賴庫欣氏症，4. 黃體促素 (Luteinizing hormone) / 人絨毛膜性促素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 與羥色胺(serotonin)-反應的庫欣氏症，5. 血管張力素(Angiotensin)-反應的庫欣氏症。

庫欣氏症的診斷：臨床症狀徵候；血漿皮質醇 (plasma cortisol) 8AM, 4PM, 11PM, 無晝夜節律；血漿皮質促素 (ACTH)；24h 尿游離皮質醇(urine free cortisol) >100 μ g/d；11pm 唾液皮質醇(salivary cortisol) > 3.6 nmol/L；Dexamethasone 抑制試驗: 1mg dexamethasone 試驗；2 mg/天 x 2 天低劑量 dexamethasone 試驗；8mg/天 x 2 天高劑量 dexamethasone 試驗。這些試驗常有偽陽性與偽陰性。

影像學檢查包括：腦垂腺 X 光，電腦斷層攝影 (sella CT)，

腦垂腺磁共振造影 (pituitary MRI): 腦垂腺 MRI 檢查是非特異性的，微小腺瘤直徑 3mm 或更小，腦垂腺 MRI 常看不到。

腎上腺電腦斷層攝影 (adrenal CT)，腎上腺磁共振造影 (adrenal MRI)，

核子醫學檢查：腎上腺皮質造影用 131 I-NP-59 同位素檢查 或用正子斷層攝影 11 C-Metomidate PET 檢查。

異位 ACTH 症，例如類癌瘤 (carcinoid tumor)，一般呈現低鉀血症，ACTH > 100 pg/ml，而且無腦垂腺瘤，可用正子斷層攝影， 11 C-5-HTP (hydroxyl-tryptophan) PET 檢查。

此外，下巖竇採血 (Inferior petrosal sinus sampling, IPSS) 或海綿竇採血 (Cavernous sinus sampling, CSS) 配合 CRH test 或 DDAVP test，可以鑑別診斷腦垂腺 ACTH 瘤與異位 ACTH 症。

庫欣氏症的鑑別診斷包括肥胖症，抑鬱症，精神沮喪等。

庫欣氏病的治療包括：

1. 內科藥物治療：

1) 作用於下視丘—腦垂腺：羥色胺拮抗劑(serotonin antagonists) - Cyproheptadine, Metergoline, Ketanserin, Ritanserin；多巴胺促效劑 (dopamine agonists)- Bromocriptine, Lisuride； γ -胺基丁酸 (GABA, γ -aminobutyric acid) 促效劑- Sodium valproate；體抑素同功異構物 (somatostatin analogues)-Octreotide.

2) 作用於腎上腺： Mitotane (o,p'DDD , Lysodren®), Metyrapone, Aminoglutethimide (Elipten), Ketoconazol, Etomidate, Trilostane 。

3) 作用於受器 (receptor)：糖皮質素 (glucocorticoid) 拮抗劑 – Mifepristone (RU486).

2. 外科手術：

1) 腦垂腺瘤切除：經蝶骨腺瘤切除顯微手術 (transsphenoidal microsurgical adenectomy) 治療庫欣氏病，最近十年成功率自 70% 至 98%。影響治療成績的因素有：錯誤的診斷 (偽一庫欣氏症，異位 ACTH 症)；不正確的腺瘤定位 (IPSS 或 CSS)；微小或無法切除之侵略腺瘤。手術中腺瘤定位的進展：自海綿竇與腺瘤定量 ACTH；細胞學檢查與冷凍切片檢查。

2) 在庫欣氏病病人兩側腎上腺切除，可能出現尼爾森氏症 (Nelson's syndrome)。

在庫欣氏症病人：皮質醇腺瘤(CPA) 通常是單一的，且伴以萎縮的皮質。治療是切除一側腎上腺。

兩側皮質醇腺瘤 (bilateral cortisol-producing adenomas, BiCPA) 很少被報告，1977 年迄今，只有 22 例被報告。兩側皮質醇腺瘤，鄰近腺瘤的皮質大多是萎縮的，少數是微結節的。兩側皮質醇腺瘤 (BiCPA) 的治療是切除兩側腎上腺腺瘤部份。

ACTH-不依賴巨結節增生(AIMAH) 與原發性色素結節腎上腺病 (PPNAD) 的治療是兩側腎上腺全部切除。

3. 放射線治療：

過去庫欣氏病常作腦垂腺放射線治療，如今腦垂腺手術進步，因此放射線治療只有在腦垂腺外科手術失敗、兩側腎上腺切除後、或尼爾森氏症病人才作。

參考文獻：

1. Nomura K, Saito H, Aiba M, Iihara M, Obara T, Takano K: Cushing's syndrome due to bilateral adrenocortical adenomas with unique histological features. *Endocr J.* 2003; 50:155-62.
2. Aiba M, Kawakami M, Ito Y, Fujimoto Y, Suda T, Demura H: Bilateral adrenocortical adenomas causing Cushing's syndrome. Report of two cases with enzyme histochemical and ultrastructural studies and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:146-50.
3. Koch CA, Chrousos GP: Cushing's disease. In: Powell MP, Lightman SL, Laws Jr ER (eds) *Management of Pituitary Tumors: The Clinician's Practical Guide*, 2nd.ed., Totowa: Humana Press, 2003: 51-75.

4. Raffin-Sanson ML, de Keyzer Y, Bertagna X: Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol* 2003;149:79-90.
5. Morris D, Grossman A: The medical management of Cushing's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2002;970:119-33.
6. Bourdeau I, Lacroix A: Aberrant hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:230-6.
7. Bourdeau I, Stratakis CA: Cyclic AMP-dependent signaling aberrations in macronodular adrenal disease. *Ann NY Acad Sci* 2002;968:240-55
8. Bertagna X, Raux-Demay M-C, Guilhaume B, Girard F, Luton J-P: Cushing's disease. In: Melmed S (ed) *The Pituitary*. 2nd ed., Williston:Blackwell, 2002:495-560.
9. Eriksson B, Bergstrom M, Sundin A et al.: The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. *Ann NY Acad Sci* 2002;970:159-69
10. Kameyama K, Takami H: Pigmented Granules in Functional Black Adenoma of the Adrenal Gland: A Histochemical and Ultrastructural Study. *Endocr Pathol*. 1999; 10:353-7.
11. Iwase K, Nagasaka A, Tsujimura T, et al.: Cushing's syndrome with cortisol hypersecretion from one of bilateral adrenocortical adenomas: report of a case. *Surg Today*. 1994;24:538-43.
12. Ludecke DK, Flitsch J, Knappe UJ, Saeger W: Cushing's disease: a surgical view. *J Neuro-Oncology* 2001;54:151-66.
13. Flitsch J, Knappe UJ, Ludecke DK: Direct intraoperative micromethod for hormone measurements of pituitary tissue in Cushing's disease. *Surg Neurol* 1999;52:585-91.
14. Bourdeau I, Lacroix A, Schurch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA: 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 Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3931-7.
15. Stergiopoulos SG, Stratakis CA: Human tumors associated with Carney complex and germline PRKAR1A mutations: a protein kinase A disease. *FEBS Lett*. 2003;3;546:59-64.
16. Loriaux DL: Cushing's syndrome. In: Bar RS (ed) *Early diagnosis and treatment of endocrine disorders*. Totowa: Humana Press, 2003: 269-75.

17. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647-72.
18. Raff H, Raff JL, Findling JW: Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2681-6.
19. Boscaro M, Barzon L, Sonino N: The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med* 2000;160:3045-53.
20. Miyajima A, Nakashima J, Tachibana M, Baba S, Nakamura K, Murai M: ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia caused Cushing's syndrome. *Urol Int* 1997;58:259-61.
21. Landman RE, Horwith M, Peterson RE, Khandji AG, Wardlaw SL: Long-term survival with ACTH-secreting carcinoma of the pituitary: a case report and review of the literature [Review]. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3084-9.
22. dePerrot M, Spilopoulos A, Fischer S, Totsch M, Keshavjee: Neuroendocrine carcinoma (carcinoid) of the thymus associated with Cushing's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2002;73:675-81.
23. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D.: Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3568-73.
24. Newfield RS, Kalaitzoglou G, Licholai T, Chilton D, Ashraf J, Thompson EB, New MI: Normocortisolemic Cushing's syndrome initially presenting with increased glucocorticoid receptor numbers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:14-21.