

成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症三例临床分析并文献复习

郭清华 陈康 陆菊明 毋义明 窦京涛 吕朝晖 巴建明 李江源 潘长玉

【摘要】 目的 成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症 (adult idiopathic isolated ACTH deficiency, AIIAD) 十分少见, 临床漏诊和误诊率高。本文通过分析总结本院 3 例 AIIAD 患者的临床特点并复习文献总结特征, 以提高对该病的认识。**方法** 采用回顾性分析的方法, 收集本院近 15 年来收治的 AIIAD 患者共 3 例, 对其临床表现、实验室检查和治疗反应进行分析, 并复习文献资料, 总结该病的临床特征。**结果** 3 例 AIIAD 患者 (男性 2 例, 女性 1 例) 发病时年龄 52 ~ 68 岁。均以乏力、体重下降起病, 确诊前病程 7 个月到 4 年不等, 多次辗转就诊, 长期得不到正确诊断, 分别误诊为更年期综合征、甲状腺炎和胃肠道疾病。通过分析此 3 例患者, 并结合文献复习, 总结该病的临床特征如下: (1) 发病年龄多数 40 岁以上, 无糖皮质激素使用史; (2) 起病隐匿, 多以乏力、消瘦起病, 反复多次诊治; (3) 皮肤无色素沉着; (4) 可表现性功能减退、月经紊乱, 但性激素正常; (5) 低钠血症较易出现, 高钾血症少见; (6) 血淋巴细胞和嗜酸性粒细胞常增高; (7) 血浆 ACTH、皮质醇明显降低, 但垂体其他激素轴系包括促甲状腺激素、促性激素轴和生长激素等均正常; (8) 多伴有甲状腺疾病或甲状腺自身抗体阳性; (9) 常伴有其他自身免疫性疾病, 并随糖皮质激素的替代治疗而缓解; (10) 垂体 MRI 未见异常或呈空泡蝶鞍; (11) 无器质性病变所致垂体 ACTH 分泌异常。**结论** AIIAD 起病隐匿, 症状不典型, 临床上对任何不能解释的低钠血症、乏力、体重下降应该想到该病的可能性。充分认识其临床特征有助于提高临床诊断率, 减少漏诊、误诊。

【关键词】 成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症; 临床特征; 诊断

Analysis of three patients with adult idiopathic isolated ACTH deficiency and literature review Guo Qinghua, Chen Kang, Lu Juming, Mu Yiming, Dou Jingtao, Lyu Zhaohui, Ba Jian-ming, Li Jiangyuan, Pan Changyu. Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China
Corresponding author: Lu Juming, Email: lujm@medmail.com

【Abstract】 Objective Adult idiopathic isolated ACTH deficiency (AIIAD) is an underestimated disorder which is frequently misdiagnosed. In this paper, we presented 3 new cases of AIIAD and summarized the clinical characteristics by analyzing these cases and available literature for further understanding this disease. **Methods** Three cases of AIIAD in our hospital from 1998 to 2003 were retrospectively identified. Data of clinical features, laboratory findings, and response to treatment were collected. The clinical characteristics and pertinent literature were reviewed and analysed. **Results** These 3 cases of AIIAD aged 52-68 years old were misdiagnosed and incorrectly treated for 7 months to 4 years. All three cases presented the symptoms of fatigue and loss of weight at the onset, and were misdiagnosed as climacteric syndrome, thyroiditis, and gastrointestinal disease. The prevalence of AIIAD was very low, and it was thought to be an underestimated disorder. Through analyzing the 3 cases and literature review, the clinical features of this disease were summarized as follows: (1) Most patients were aged over 40 years and had no history of glucocorticoid medication. (2) Clinical presentations were insidious, with symptoms such as fatigue and weight loss. (3) Patients usually had no excessive pigmentation. (4) Hypogonadism in men and amenorrhea in women could be present. (5) Blood chemistry usually revealed hyponatremia but rarely hyperkalemia. (6) Blood lymphocytosis and eosinophilia were common. (7) Plasma ACTH and cortisol levels markedly decreased with normal secretion of other pituitary hormones. (8) High prevalence of thyroid disorder or positive anti-thyroid autoantibody. (9) Usually the other accompanied autoimmune diseases might be ameliorated with glucocorticoid replacement. (10) MRI revealed no structural pituitary defects except for empty sella. (11) No evidence of infiltration, trauma, surgery, infection, and radiotherapy of the pituitary gland was found. **Conclusions** AIIAD is an unspecified and underestimated condition with quite high incidence of misdiagnosis. Patients with unexplained hyponatremia, fatigue, and weight loss should be evaluated for the possibility of AIIAD. Fully understanding clinical

features of AIAD will help to improve the diagnosis and reduce misdiagnosis.

【Key words】 Adult idiopathic isolated ACTH deficiency; Clinical features; Diagnosis

(Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30: 38-42)

成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症 (adult idiopathic isolated ACTH deficiency, AIAD) 临床报道很少^[1], 国内目前仅限于个案病例报道 5 例左右^[2-5]。其临床特征为继发性肾上腺皮质功能减退, 除了 ACTH 分泌缺陷外垂体其他激素分泌正常, 同时垂体影像学检查没有发现器质性病变, 且不能以外源性使用糖皮质激素、ACTH 垂体瘤剔除术后等所致垂体 ACTH 功能减退所解释, 是一种特殊类型的继发性肾上腺皮质功能减退, 属于单纯性 ACTH 缺乏的一种。临床上对于特发性生长激素缺乏、特发性低促性腺激素性腺功能减退等单纯性某垂体激素的缺乏相对熟悉, 但对于单纯性 ACTH 缺乏的了解非常少, 这与其临床表现不典型、漏诊和误诊率高不无相关。本文旨在分析本院近 15 年来收治的 3 例 AIAD 患者临床表现, 结合文献复习总结其临床特征, 提高对该类疾病的临床认识。

临床资料

例 1 男性, 53 岁, 因乏力、头晕、纳差、消瘦 1 年于 1996 年 1 月入院。1995 年 1 月无诱因出现全身乏力、食欲不振、恶心, 伴有头晕, 无头痛及视野缺损, 血压 85/50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 有时四肢肌肉疼痛。5 个月内体重下降 10 kg。并出现性功能减退、头发及眉毛脱落。于当地医院查胃镜、血红蛋白和血糖正常, FT₃ 5.1 pmol/L, FT₄ 21.3 pmol/L, TSH 14.5 μIU/ml, 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 和甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 滴度高 (具体不详), 考虑为桥本甲状腺炎, 对症处理后症状无缓解。于 1996 年 1 月在本院门诊查 8:00 血皮质醇和 24 h 尿游离皮质醇 (UFC) 水平明显低于正常, 收治入院。发病以来, 患者不嗜咸食, 夜尿增多, 4~5 次/夜, 大便正常, 睡眠尚可。于 1969 年飞行中曾有头颅外伤, 出现短暂意识丧失, 当时诊断为脑震荡和第十二胸椎压缩性骨折。吸烟史 15 年, 已戒, 余无特殊记载。体格检查: 血压 80/45 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 脉搏 45 次/min, 体重指数 (BMI) 19.9 kg/m², 皮肤无色素沉着, 头发及眉毛稀疏, 阴毛、腋毛无脱落。甲状腺 I 度肿大, 质地中等。心音弱, 心率 45 次/min, 肺、腹无异常, 双下肢无水肿, 四肢肌力 V 级。入院后查血常规各项在正常范围, 肝肾功能正常, 血钠 131 mmol/L, 血钾 4.3 mmol/L, 空腹血糖 4.7 mmol/L, 血浆 ACTH 0:00 为 3.9 pmol/L (正常值 0~10.2 pmol/L, 下同), 8:00 为

4.9 pmol/L (5.1~18.9 pmol/L), 血皮质醇 0:00 及 8:00 均 <31.25 nmol/L (8:00 正常值 185.0~594.8 nmol/L), UFC <31.3 nmol/24 h (55.2~345 nmol/24 h)。胰岛素 (0.1 U/kg) 耐量试验: 30 min (血糖 1.4 mmol/L) ACTH 8.2 pmol/L、血皮质醇 <31.25 nmol/L, 45 min (血糖 2.4 mmol/L) ACTH 7.3 pmol/L、血皮质醇 <31.25 nmol/L。ACTH 兴奋试验 (ACTH 25 U 静滴 3 d): 第 1 日 UFC <31.3 nmol/24 h, 低于正常, 第 2 日 135.7 nmol/24 h、第 3 日 348.5 nmol/24 h, 反应接近正常。TSH 14.5 μIU/ml、FT₄ 25.3 pmol/L、FSH 8.4 IU/L、LH 10.7 IU/L、睾酮 22.2 nmol/L; 基础生长激素 (GH) 1.1 μg/L, 胰岛素低血糖兴奋试验 GH 22 μg/L; 促性腺素释放激素 (GnRH) 兴奋试验 LH 峰值 47.8 mIU/L; 促甲状腺素释放激素 (TRH) 兴奋试验 TSH 峰值 38.2 μIU/ml, 均正常。心电图: 窦性心动过缓; 肾上腺 CT 扫描无异常; 垂体核磁共振示空泡蝶鞍。诊断为 AIAD、继发性肾上腺皮质功能减退。口服强的松 5 mg/d 替代治疗, 患者乏力及头晕等症状明显好转, 食欲增强, 体重未再下降。

例 2 女性, 48 岁, 主因头昏、乏力 4 年于 2007 年 8 月入院。患者于 2003 年起头昏、乏力、倦怠, 自觉周身疼痛, 坐位、站立时头昏明显, 血压 80~90/50~60 mmHg, 劳累后心悸、气短伴多汗。食欲减低、腹胀、便秘, 无恶心、呕吐及腹泻。患者出现双下肢无力、疼痛、麻木。2005 年开始月经紊乱, 常数月 1 次。多次至当地医院考虑为更年期综合征, 对症处理症状无改善。发病以来, 躯体肤色无明显变化, 无多饮、多尿, 无视视力下降、视野缺损、复视, 体重无明显变化。既往慢性支气管炎 20 余年, 无糖皮质激素使用史。生育 1 子 1 女。体格检查: 血压 108/62 mmHg, BMI 25 kg/m², 发育正常, 全身皮肤无色素沉着, 双眼视力正常, 视野无缺损。甲状腺未触及肿大。双肺呼吸音清, 心率 72 次/min, 律齐, 腹软, 肝、脾肋下未触及, 脊柱、四肢无畸形, 双下肢肌张力下降, 肌力 IV 级。生理反射存在, 病理征未引出。入院后复查 UFC <25.7 nmol/24 h, 血皮质醇 0:00 为 <25.7 nmol/L, 8:00 为 <25.7 nmol/L, 16:00 为 <25.7 nmol/L; 血浆 ACTH 0:00 为 <2.2 pmol/L, 8:00 为 <2.2 pmol/L, 16:00 为 <2.2 pmol/L。TSH、FT₃、FT₄、FSH、LH、雌二醇均正常, GH 基础 1.6 μg/L, 活动 30 min 后 6.2 μg/L, 甲状旁腺素正常。血生化肝肾功能正常, 血电解质正常, 空腹血糖 3.7~

5.3 mmol/L。血气分析正常。TPOAb 和 TGAb 正常。红细胞沉降率(ESR)2 mm/h,血清蛋白电泳正常。肝胆胰脾双肾超声未见明显异常;垂体 MRI 未见明显异常。胸片未见异常。诊断为 AIIAD,予以强的松片 5mg/d,头昏、乏力等症状明显改善,下肢无力、疼痛和麻木消失。

例 3 男性,63 岁,恶心、纳差、乏力 7 个月于 2009 年 4 月入院。患者于 2008 年 8 月无诱因出现恶心、纳差、乏力,不伴发热、腹痛、呕吐,无多饮、多尿,无盗汗、咳嗽、咯血,于当地医院查胃镜示“浅表性胃炎”,治疗后症状无缓解,转诊某医院,查血钠 110 mmol/L,予高钠摄入及对症治疗,血钠升至 128 mmol/L,但症状仍无明显改善,出院后出现腹胀、呃逆,多次治疗无效。2009 年 2 月,无诱因出现腹泻,呈黄色稀水样便,每日 6~7 次,不伴发热、腹痛。3 月因上述症状加重,急诊入当地医院查血皮质醇低于正常(具体不详),静脉使用氢化可的松 100 mg/d,静滴 3 d 后改为强的松 15 mg/d 口服,上述症状明显减轻,为进一步诊治就诊本院。患者发病以来体重下降 12 kg,双下肢间断出现皮肤瘙痒和斑丘疹。入院时已停服强的松 5 d,精神萎靡、食欲差,睡眠一般,小便正常。无怕冷,阴腋毛无脱落。既往有过敏性鼻炎,2007 年患“腔隙性脑梗死”。生育 1 子,体健。体格检查:体温 36.4℃,脉搏 66 次/min,血压 120/70 mmHg,体重 49 kg, BMI 18.2 kg/m²。发育正常,慢性病容,全身皮肤黏膜无黄染,双下肢散在红色斑丘疹,无眼睑水肿,口唇无发绀,伸舌居中,甲状腺 I 度肿大,质软,双肺呼吸音清晰,心率 66 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及杂音,腹软,无压痛,阴毛无脱落。血皮质醇 0:00、8:00、16:00 均 < 25.7 nmol/L;血浆 ACTH 0:00、8:00、16:00 均 < 2.2 pmol/L; UFC 26.8 nmol/24 h。甲状腺功能 TT₄ 170.5 nmol/L, TT₃ 1.36 nmol/L, FT₃ 4.15 pmol/L, FT₄ 23.62 pmol/L, TSH 2.45 mU/L, TGAb 197.8 IU/ml, TPOAb 444.7 IU/ml。性激素:睾酮 24.5 nmol/L,雌二醇 102.28 pg/ml, LH 10.3 IU/L, 催乳素 33.19 μg/L, FSH 29.84 IU/L, 孕酮 1.67 nmol/L。血常规:白细胞 7.31×10⁹/L,淋巴细胞 66.5%,血红蛋白 120 g/L。血肝肾功能正常,血钾 3.2 mmol/L,钠 144 mmol/L,氯 104.6 mmol/L。ESR、结核三项均正常。腹部超声:胆囊结石,左肾囊肿,前列腺稍大。肾上腺 CT 未见异常;垂体 MRI 未见异常,脑内多发缺血灶及软化灶。考虑诊断为 AIIAD,给予强的松 7.5 mg/d 口服,患者恶心、纳差、乏力症状明显缓解,精神、食欲较前明显好转,血压恢复至 110/70 mmHg,血电解质正常,双下肢红色斑丘疹基本消退,瘙痒明显减轻,慢性鼻炎症状减

轻。

讨 论

特发性孤立性垂体 ACTH 缺乏症 (IIAD) 由 Steinberg 等^[6]于 1954 年首次报道,其临床特征为继发性肾上腺皮质功能减退,垂体除了 ACTH 分泌减低以外,其他激素分泌正常,垂体结构没有异常,不能以糖皮质激素使用史及 ACTH 瘤切除术等常见单纯垂体 ACTH 缺乏的原因解释,是继发性肾上腺皮质功能减退症的特殊类型。临床表现为先天性 IIAD 和 AIIAD^[1]。

IIAD 的确切发病率不详,国外日本报道较多,300 例以上,推算可能的患病率为 7.3/10 万和 3.8/10 万^[7]。泰国报道 20 年间儿童孤立性垂体 ACTH 缺乏症占继发性肾上腺皮质减退的 9.1%,即 11 例患者中仅有 1 例患者^[8]。Hannon 等^[9]报道排除了各种继发性单纯性垂体 ACTH 缺乏的原因外,真正意义的 IIAD 的病例有 103 例。中国作为亚洲国家,拥有世界人口之最,而对该病的报道目前仅限于几个个案报道,推测实际患者远不至此,可能基于该病的隐匿性及临床对该病的认识不足所致。本文所报道的 IIAD 患者是本科建科以来诊治的 3 例病例,均为成人发病型。

IIAD 的病因、发病机制不十分清楚。TPIT 是一种细胞限制性 T-box 转录因子,在垂体阿黑皮素原 (POMC) 表达细胞最终分化中发挥重要作用,该基因的突变可导致新生儿发病的 IIAD,已发现 12 种不同的 TPIT 基因失功能性突变^[10-12]。而成人晚发型 IIAD 发病推测与自身免疫关系最为密切^[9],支持免疫机制参与成人晚发 IIAD 的依据有:(1)在 IIAD 或淋巴细胞性垂体炎患者中检测到针对一种分子量为 22 000 垂体蛋白的抗体^[13,14];(2)IIAD 常与许多自身免疫性疾病共存,包括 1 型糖尿病^[15]、特发性血小板减少性紫癜^[16]、普秃^[17]、溃疡性结肠炎^[17]、克罗恩病^[18]、局灶性阶段性肾小球硬化^[19]、迟发性性腺功能减退^[20]等;常伴有自身免疫性甲状腺疾病,如原发性甲状腺功能减退^[9]、桥本病^[16]、Graves 病^[21]、无痛性甲状腺炎^[17];(3)上述疾病在糖皮质激素替代治疗后部分或全部得到缓解。本文所报道 3 例患者中有 2 例伴有 TGAb 和 TPOAb 阳性,1 例患者伴有过敏性皮炎和过敏性鼻炎并且随着强的松的替代治疗而缓解。另外,有研究者认为孤立性 ACTH 缺乏与空泡蝶鞍、头颅外伤有关,1 例创伤后孤立性垂体 ACTH 缺乏症患者 9 个月后自然恢复正常^[1,22]。本文所报道的第 1 例患者在 27 年前发生过头颅外伤并形成了空泡蝶鞍。实际上,在孤立性垂体 ACTH 缺乏症患者中有多例合并有

空泡蝶鞍^[23]。在一项 24 例继发性肾上腺皮质功能减退和自身免疫性疾病的人群中,9 例进行了垂体 MRI 检查,6 例存在部分性或完全性空泡蝶鞍,并同时存在针对 ACTH 细胞的抗体^[24,25]。由此可见,空泡蝶鞍、自身免疫和头颅外伤似乎存在某种关系,推测创伤所致的垂体促肾上腺皮质激素释放激素合成细胞的微损伤和暴露,触发了机体的自身免疫过程和自身抗体的生成,结局是垂体促肾上腺皮质激素释放激素合成细胞的破坏萎缩和空泡蝶鞍的形成。这样就可以解释空泡蝶鞍和头颅外伤对垂体的影响为何仅是 ACTH 分泌缺陷而其他垂体前叶激素却没有受到影响。该推测需要临床病例的进一步积累、总结和验证。到目前为止,基因突变在 AIIAD 的发病中未发现致病作用^[26]。

AIIAD 的临床表现多样而非特异,如乏力、恶心、体重下降及易低血糖等,临床上常易漏诊和误诊。虽然不像原发性肾上腺皮质功能减退那样严重,但没有及时诊断和治疗很容易出现危及生命的危险。本文所报道的 3 例患者有 4 个月到 4 年的反复诊治史,并曾分别被误诊为更年期综合征、甲状腺炎和浅表性胃炎。综合本文所述患者临床特点及文献报道,总结成人特发性孤立性 ACTH 缺乏症临床特征为:(1)发病年龄多数 40 岁以上^[27],本文所报道患者为 53~68 岁,发病之前无糖皮质激素使用史,生长发育正常;(2)起病隐匿且非特异,多以乏力、消瘦起病,反复多次多年就诊和治疗,病情没有缓解,有些甚至在某些促发因素下病情急剧加重,常急诊就医;(3)皮肤无色素沉着,有别于原发性肾上腺皮质功能减退;(4)临床上男性可出现性功能减退,女性可出现月经紊乱,但性激素检查均正常,属于功能性紊乱,推测与全身状态、精神和情绪等有关;(5)血生化可表现为低钠血症、轻度低血糖、血钾正常或正常高值,高钾血症少见^[28];本组 3 例均出现过低钠血症;(6)血淋巴细胞和嗜酸性粒细胞容易增高;(7)血浆 ACTH、皮质醇明显降低,但垂体其他激素轴系包括促甲状腺激素、促性激素和生长激素等均正常;(8)常伴有甲状腺疾病或自身抗体阳性^[29],特发性继发性肾上腺功能减退中甲状腺自身抗体 60% 呈现阳性^[30],一半 AIIAD 患者血浆 TSH 水平增高^[9];(9)常伴有其他全身性自身免疫性疾病;(10)这些临床表现与 AIIAD 紧密相联,因为随着糖皮质激素的替代治疗这些疾病或临床表现也随之缓解;(11)垂体 MRI 未见异常或呈空泡蝶鞍;(12)无器质性病变所致垂体 ACTH 分泌异常,无鞍区手术、浸润、放疗等。

AIIAD 的诊断可参照上述临床特征。实际上对任何不能解释的低钠血症、乏力、体重下降均应该想到该病的可能性。当然诊断中关键的步骤是垂体-肾上腺

轴的功能评估。首先需要确定的是肾上腺皮质功能减退,其次确定是继发性功能减退,最后除外垂体其他激素功能减退。检测清晨血皮质醇水平通常是诊断步骤的第一步^[31],低于 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 可确诊肾上腺皮质功能减退,高于 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 则可除外,介于 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 和 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 之间的状态需要行 ITT 或胰升糖素刺激试验进行进一步评估。血 ACTH 水平和延长 ACTH 刺激试验有助于鉴别原发性和继发性肾上腺皮质功能减退^[1],继发性功能减退患者 ACTH 水平降低,肾上腺皮质醇对 ACTH 刺激呈现延迟反应。但对于新近突然发生的继发性皮质功能减退,如垂体卒中、垂体 ACTH 瘤术后,ACTH 刺激试验容易出现假阴性^[32]。继发性肾上腺皮质功能减退确定后需要进一步明确垂体其他激素的分泌状态和进行垂体影像学检查。GnRH 和 TRH 试验可用于评估垂体 ACTH 以外的其他激素,但 TRH 国内不可供,甲状腺功能基础状态常作为评价标准。

AIIAD 的治疗与继发性肾上腺皮质功能减退症的糖皮质激素替代治疗原则一致,但不需要像合并有其他垂体前叶激素缺乏的继发性肾上腺功能减退症那样要考虑其他激素的替代治疗问题,但当合并原发性甲状腺功能减退时,甲状腺激素的补充需要迟于糖皮质激素的替代。也不同于原发性肾上腺皮质功能减退,继发性不需要盐皮质激素辅助治疗。基于对皮质醇生成率的研究以及临床应用观察,目前推荐每日的糖皮质激素替代治疗的剂量低于以往建议的剂量,尤其是继发性肾上腺皮质功能减退^[32]。每日氢化可的松替代治疗剂量为平均 20 mg (0.30 mg/kg) 或者醋酸可的松 25 mg (0.35 mg/kg),分 2~3 次口服。也可口服等剂量中长效糖皮质激素强的松,平均 5 mg/d^[1]。如遇有应激状态时,为防止肾上腺危象,应加大剂量,如果发生危象,须按阿狄森氏病危象进行抢救。糖皮质激素替代治疗的监测基本依赖于临床症状、体征的判断而非激素测定。虽然 ACTH 替代治疗应该是更生理的治疗方式,但因其受到给药途径、治疗效果等影响,临床应用困难。

总之,AIIAD 临床表现不典型,漏诊和误诊率很高。本文通过分析本院近 15 年来收治 3 例患者的临床表现,并结合文献复习,对该病的临床特征进行了总结。临床上对任何不能解释的低钠血症、乏力、体重下降均应该想到该病的可能性。了解该病的临床特征有助于提高诊断率,减少误诊和漏诊。

参 考 文 献

- [1] Andrioli M, Pecori Giraldo F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency [J]. Pituitary, 2006, 9:289-295.

- [2] 顾鸣宇, 彭永德, 姚莉莉, 等. 孤立性 ACTH 缺乏症一例及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22:494-495.
- [3] 孙美珍, 徐隆绍. 单纯性 ACTH 缺乏症合并无痛性甲状腺炎一例 [J]. 国外医学内分泌学分册, 2000, 1:107.
- [4] 郑建军, 刘艳芳. 孤立性 ACTH 缺乏症一例 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 1997, 3:161.
- [5] 龙健, 张素华. 孤立 ACTH 缺乏症病例报告及文献复习 [J]. 内分泌外科杂志, 2008, 4:235-236.
- [6] Steinberg A, Shechter FR, Segal HI. True pituitary Addison's disease, a pituitary unitropic deficiency; fifteen-year follow-up [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1954, 14:1519-1529.
- [7] Yamamoto T, Kamoi K. Prevalence of maturity-onset isolated ACTH deficiency (IAD) in 2005: Japanese cohort studies [J]. Endocr J, 2008, 55:939-941.
- [8] Osuwannaratana P, Nimkam S, Santiprabhob J, et al. The etiologies of adrenal insufficiency in 73 Thai children; 20 years experience [J]. J Med Assoc Thai, 2008, 91:1544-1550.
- [9] Hannon MJ, O'Halloran DJ. Isolated acquired ACTH deficiency and primary hypothyroidism: a short series and review [J]. Pituitary, 2011, 14:358-361.
- [10] Pulichino AM, Vallette-Kasic S, Couture C, et al. Tpit mutations reveal a new model of pituitary differentiation and account for isolated ACTH deficiency [J]. Med Sci (Paris), 2004, 20:1009-1013.
- [11] Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90:1323-1331.
- [12] Vallette-Kasic S, Couture C, Balsalobre A, et al. The TPIT gene mutation M86R associated with isolated adrenocorticotropin deficiency interferes with protein: protein interactions [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92:3991-3999.
- [13] Takao T, Nanamiya W, Matsumoto R, et al. Antipituitary antibodies in patients with lymphocytic hypophysitis [J]. Horm Res, 2001, 55:288-292.
- [14] Kikuchi T, Yabe S, Kanda T, et al. Antipituitary antibodies as pathogenetic factors in patients with pituitary disorders [J]. Endocr J, 2000, 47:407-416.
- [15] Giustina A, Candrina R, Cimino A, et al. Development of isolated ACTH deficiency in a man with type I diabetes mellitus [J]. J Endocrinol Invest, 1988, 11:375-377.
- [16] Jujo T, Tomizuka T, Fuse M, et al. Isolated ACTH deficiency with Hashimoto's thyroiditis and idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2007, 96:991-993.
- [17] Sheehan MT, Islam R. Silent thyroiditis, isolated corticotropin deficiency, and alopecia universalis in a patient with ulcerative colitis and elevated levels of plasma factor VIII: an unusual case of autoimmune polyglandular syndrome type 3 [J]. Endocr Pract, 2009, 15:138-142.
- [18] Kalambokis G, Vassiliou V, Vergos T, et al. Isolated ACTH deficiency associated with Crohn's disease [J]. J Endocrinol Invest, 2004, 27:961-964.
- [19] Yamada S, Bandai S, Masutani K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient with isolated ACTH deficiency and reversible hypothyroidism [J]. Clin Exp Nephrol, 2010, 14:168-172.
- [20] Sato Y, Tanda H, Kato S, et al. Isolated ACTH deficiency in a late onset case of hypogonadism (LOH) not diagnosed by examination in an internal medicine clinic [J]. Hinyokika Kiyo, 2008, 54:573-575.
- [21] Miyauchi S, Yamashita Y, Matsuura B, et al. Isolated ACTH deficiency with Graves' disease: a case report [J]. Endocr J, 2004, 51:115-119.
- [22] Karavitaki N, Wass J, Henderson Slater JD, et al. A case of post-traumatic isolated ACTH deficiency with spontaneous recovery 9 months after the event [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77:276-277.
- [23] Gulcan E, Gulcan A, Taser F, et al. May primary empty sella turcica be a cause of isolated ACTH deficiency? A case report and the review of related literature [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2007, 28:745-748.
- [24] Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W, et al. Secondary adrenal insufficiency associated with autoimmune disorders: a report of twenty-five cases [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 49:779-783.
- [25] Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K, et al. Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 67:633-638.
- [26] Couture C, Saveanu A, Barlier A, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97:E486-E495.
- [27] Burke CW, Moore RA, Rees LH, et al. Isolated ACTH deficiency and TSH deficiency in the adult [J]. J R Soc Med, 1979, 72:328-335.
- [28] Vasikaran SD, Tallis GA, Braund WJ. Secondary hypoadrenalism presenting with hypercalcaemia [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1994, 41:261-264.
- [29] Murakami T, Wada S, Katayama Y, et al. Thyroid dysfunction in isolated adrenocorticotropin hormone (ACTH) deficiency: case report and literature review [J]. Endocr J, 1993, 40:473-478.
- [30] Kasperlik-Zaluska AA, Czarnocka B, Czech W. Autoimmunity as the most frequent cause of idiopathic secondary adrenal insufficiency: report of 111 cases [J]. Autoimmunity, 2003, 36:155-159.
- [31] Reimondo G, Bovio S, Allasino B, et al. Secondary hypoadrenalism [J]. Pituitary, 2008, 11:147-154.
- [32] Salvatori R. Adrenal insufficiency [J]. JAMA, 2005, 294:2481-2488.

(收稿日期:2013-07-19)

(本文编辑:周丽斌)