

垂体柄阻断综合征的诊断学特征并文献复习

王荣荣¹, 马晓庆^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院内分泌科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年6月22日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

目的: 探讨垂体柄阻断综合征(PSIS)诊断学特征。方法: 回顾性分析2022年3月4日济宁市第一人民医院内分泌科收治的1例44岁终确诊为PSIS患者的临床资料, 并进行文献复习。结果: 患者女性, 44岁, 因“生长发育迟缓30余年, 恶心、呕吐4天”入院, 身高151 cm, 体重35 kg, 血压90/64 mmHg, 双侧乳腺Tanner II期, 幼稚外阴, 阴毛Tanner I期, 左左腕关节骨龄片13.6岁, 垂体MRI提示腺垂体变小、垂体柄显示不清、神经垂体异位, 诊断为PSIS。结论: 临床上对生长发育迟缓的患者, 需警惕PSIS的可能, 避免漏诊。

关键词

生长发育迟缓, 垂体柄阻断综合征, 腺垂体功能减退症, 诊断

Diagnostic Features of Pituitary Stalk Blockade Syndrome and Review of the Literature

Rongrong Wang¹, Xiaoqing Ma^{2*}

¹School of Clinical Medicine of Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Endocrinology, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: May 5th, 2023; accepted: Jun. 22nd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the diagnostic characteristics of pituitary stalk interruption syndrome

*通讯作者。

(PSIS). **Methods:** The clinical data of a 44-year-old patient diagnosed with PSIS admitted to the Department of Endocrinology, Jining First People's Hospital on March 4, 2022 were retrospectively analyzed, and the literature was reviewed. **Results:** A 44-year-old female patient was admitted to the hospital due to "growth retardation for more than 30 years, nausea and vomiting for 4 days". The height was 151 cm, the weight was 35 kg, the blood pressure was 90/64 mmHg, bilateral breast Tanner stage II, immature vulva, pubic hair Tanner stage I, left wrist bone age film 13.6 years old, pituitary MRI showed that the adenohypophysis became smaller, the pituitary stalk was unclear, and the neurohypophysis was ectopic. The diagnosis was PSIS. **Conclusion:** Clinically, patients with growth retardation should be alert to the possibility of PSIS and avoid missed diagnosis.

Keywords

Growth Retardation, Pituitary Stalk Interruption Syndrome, Hypopituitarism, Diagnosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

垂体柄阻断综合征(Pituitary Stalk Interruption Syndrome, PSIS)是垂体柄变细或缺如导致下丘脑生成的激素不能通过垂体门脉系统作用于垂体前叶,腺垂体发育不良所致的腺垂体功能减退综合征[1]。该病发病率极低,约占活产新生儿的0.5/100,000,男性多于女性,呈散发性分布,很少有家族性聚集[2]。PSIS由日本学者 Fujisana 于 1987 年首次发现并命名[3],国内则是 2005 年由赵明等人首次报道[4],此后,陆续有个案报道,但多为儿童病例。随着医疗水平的进步及垂体 MRI 的应用,绝大多数病例在婴幼儿期能够得到诊治。本文我们报道 1 例相对较晚确诊的 44 岁女性 PSIS 患者,并结合文献复习,探讨 PSIS 的临床特征及诊治思路。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

患者女性,44岁,因“生长发育迟缓30余年,恶心、呕吐4天”于2022年3月4日入住于济宁市第一人民医院内分泌科。出生日期1978年2月5日,年龄44岁,足月顺产,出生身高、体重不详,母亲孕期无特殊用药史,无放射线接触史。6岁前身高、体重、智力发育较同龄人无明显差异,6岁时发现身高明显低于同龄人,曾就诊于多家医院未明确诊断。至青春期第二性征未发育,无乳腺发育,无月经来潮,无腋毛、阴毛生长,无视野缺损及嗅觉障碍,4天前受凉后出现发热伴恶心、呕吐,当地医院查血皮质醇低([115.00 (8:00 am)~96.60 (4:00 pm)~119.0 (0:00 am),参考值:118.60~618.00 (8:00 am),85.30~459.60 (4:00 pm),单位:nmol/L])及血钠低(123.5 mmol/L),为进一步明确原因来诊。既往史:体健,无慢性病史及特殊用药史。婚育史:月经未来潮,27岁结婚,无亲生子女。家族史:父亲身高178 cm,母亲身高165 cm,同胞5人,1弟弟身高180 cm,3妹妹身高160~170 cm,父母非近亲结婚,无矮小、不育家族史。体格检查:血压90/64 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),身高151 cm,体重35 kg,体重指数15.3 kg/m²。体型匀称,全身皮肤黏膜无黄染。甲状腺不大,未闻及血管杂音。心肺腹无异常,双下肢无水肿。双侧乳房扁平,乳晕稍增大,Tanner II期。幼稚外阴,阴毛Tanner I期。本研究经患者知情

同意, 并经医学伦理委员会批准。

2.2. 研究方法

1) 实验室检查: 使用全自动生化分析仪检测常规生化项目, 采用液相串联质谱法测定 25(OH)D 水平, 采用化学发光法检测甲状腺功能、性激素六项、皮质醇和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平。

2) 影像学检查: 采用荷兰飞利浦公司 3.0T 核磁共振成像系统对垂体进行常规扫描, 采用上海联影 Udr770i (悬吊) 医用 X 射线摄影系统对左腕关节进行常规扫描。

3) 左旋多巴兴奋试验: a) 方法: 受试者试验前 1 日 22 点以后禁食, 试验前 6 小时禁饮水。平卧过夜, 实验日 8:00 am 放置留置针, 抽空腹静脉血测定生长激素(GH)水平, 口服左旋多巴 0.5 g, 分别于口服左旋多巴后 30 min、60 min、90 min、120 min 抽取静脉血测定生长激素水平。试验结束后, 进早餐。b) 结果判读: 以服用左旋多巴后任一次测得 GH 最高值为峰值, 峰值 > 10 ng/mL 可排除 GH 缺乏, 5~10 ng/mL 为 GH 部分缺乏, <5 ng/mL 为 GH 完全缺乏。

4) GnRH 兴奋试验: a) 方法: 平卧过夜, 实验日 8:00 am 静脉置管, 取曲普瑞林 100 ug 肌注, 注射前及注射后 30 min、60 min、90 min、120 min 分别检测静脉血测促黄体生成素(LH)和促卵泡生成素(FSH)水平。b) 结果判读: ① 正常性腺功能(女性): 双向反应, 注射后 15 min~30 min 达 LH 峰值, 90 min 第二个更大反应峰并可持续 3~4 小时。FSH、LH 为基础值 3 倍以上, 60 min LH \geq 18 mIU/ml。② 性腺轴功能部分受损: 60 min LH 在 6~18 mIU/ml。③ 延迟反应: 峰值出现于 60~90 min, 增加倍数同正常人。④ 青春前期: 基础值低于正常, 60 min LH \leq 6 mIU/ml 提示性腺轴未启动。

5) 治疗: 入院后第 1 天给予 10%氯化钠注射液 10 ml 每日 3 次口服, 第 3 天明确诊断后开始给予泼尼松片早 5 mg、下午 2.5 mg 口服, 维 D 钙咀嚼片 0.2 g 晚 1 次口服、维生素 D2 软胶囊 0.25 mg/qod 口服, 第 5 天给予左甲状腺素片早 25 ug 每天 1 次口服。

3. 结果

3.1. 患者实验室检查结果

患者住院期间每天监测血压波动在 70/40 mmHg 至 80/53 mmHg, 红细胞、血红蛋白、空腹血糖、血钠偏低, 血皮质醇节律、甲状腺功能、促卵泡生成素、促黄体生成素水平低下, GnRH 兴奋试验显示性激素储备功能低下, 左旋多巴兴奋试验显示完全性生长激素缺乏, ACTH 水平、肝肾功、血脂、糖化血红蛋白、胰岛素、C 肽、大小便常规、24 小时尿钠基本正常(见表 1)。

3.2. 患者心电图和影像学检查结果

心电图: 窦性心律 70 次/min, 异常 Q 波(I、aVL), ST-T 改变。胸部 CT: 双肺间质性改变; 双肺微小结节灶; 右肺中叶点状钙化灶。妇科超声: 符合幼稚子宫表现, 盆腔积液。左腕关节骨龄片: 左手腕骨 8 块, 左手第一掌骨内侧籽骨出现, 左手诸掌指骨二次骨化中心出现, 部分未闭合, 左侧桡、尺骨骨骺出现、未完全闭合(见图 1)。垂体 MR: 腺垂体变小, 垂体柄显示不清, 神经垂体异位(见图 2)。结论: 垂体柄显示不清, 考虑垂体柄阻断综合征。

3.3. 患者治疗结果

该患者拒绝进一步完善基因检测, 使用泼尼松片口服(第 1~3 天, 早晨 5 mg、下午 2.5 mg 每天 2 次, 3 天后早晨 5 mg 每天 1 次), 左甲状腺素片早 25 ug 每天 1 次口服, 维 D 钙咀嚼片口服 0.2 g 晚 1 次、维生素 D2 软胶囊 0.25 mg/qod 口服, 于 2022-03-11 出院, 出院第 1 天加用戊酸雌二醇片 1 mg/d 口服。2022-03-18 门诊复查甲功 FT 33.58 pmol/L、余项正常, 血常规 HGB 101.0 g/L, 血电解质正常。

Table 1. Patient laboratory results

表 1. 患者实验室检查结果

基本特征与实验室检查	结果					参考范围
性别	女					-
年龄	44					-
身高/cm	151					-
体重/kg	35					-
血压/mmHg	78/45					收缩压: <130 舒张压: <85
红细胞(L)	3.13×10^{12}					$3.8 - 5.1 \times 10^{12}$
血红蛋白(g/L)	88.0					115~150
血糖(mmol/L)	3.85					3.9~6.1
24 h 尿钠(mmol/24h)	240					130~260
血钠(mmol/L)	入院后 1 d	入院后 2 d			入院后 3 d	135~145
	128	129			137	
性激素						
FSH (mIU/ml)	0.38					女: 2.5~10.2
LH (mIU/ml)	<0.20					女: 1.9~12.5
雌二醇(pmol/L)	11.58					女: 6~27
孕酮(nmol/L)	<0.320					女: 0.15~1.4
睾酮(nmol/L)	<0.35					女: 0.14~0.76
泌乳素(ng/ml)	25.39					女: 2.8~29.2
GnRH 兴奋试验	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	女: 15 min~30 min 达 LH 峰值, FSH、LH 峰值为基础值 3 倍以上, 60 min LH \geq 18 mIU/ml
LH (mIU/ml)	<0.02	0.23	<0.20	<0.20	<0.20	
FSH (mIU/ml)	0.41	1.49	1.43	1.84	1.81	
甲状腺激素						
FT3 (pmol/L)	2.79					3.8~7.0
FT4 (pmol/L)	7.29					7.64~16.03
TSH (uIU/ml)	9.860					0.34~5.6
8 am 血皮质醇(nmol/L)	73.06					185~624
8 am 血 ACTH (pmol/L)	2.58					0~10.212
胰岛素样生长因子-1 (ng/ml)	<15.00					15~129
左旋多巴兴奋试验	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	峰值 > 10 ng/mL
生长激素(ng/ml)	0.10	0.08	0.04	0.04	0.04	



Figure 1. Left wrist bone age film
图 1. 左腕关节骨龄片

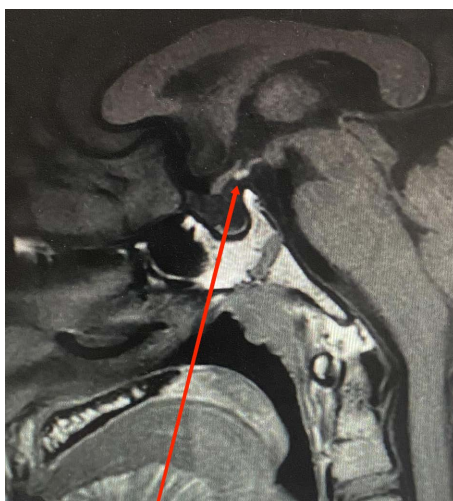


Figure 2. Pituitary MRI images
图 2. 垂体 MRI 影像

4. 讨论

垂体柄是联系垂体前、后叶和下丘脑之间的重要枢纽,是实现下丘脑-垂体系系统精确调控人体内分泌功能、维持内环境稳态的重要结构。垂体柄解剖位置特殊,使得 PSIS 起病较隐匿,给临床诊治工作带来不少难点与挑战。本病患者以生长发育迟缓起病,临床表现为身材矮小、第二性征无发育,实验室检查皮质醇节律减低、甲状腺功能减退,行 GnRH 兴奋试验和左旋多巴激发试验,结果显示完全性生长激素缺乏和性激素储备功能低下,结合影像学检查:骨骺未完全闭合、垂体柄显示不清,综合上述资料,诊断为 PSIS。该病临床多表现为垂体前叶功能减退症状,如身材矮小、骨龄落后、性器官及第二性征发育不良、乏力、怕冷,尿崩症表现少见,影像学上主要为垂体前叶发育不良、垂体柄缺如或明显变细、垂体后叶异位,本例的情况和既往报道基本一致。

PSIS 具体病因学目前尚不十分清楚,可能与围产期不良事件和遗传因素有关。垂体柄本身结构纤细,约 1/3 人群的垂体柄与鞍背紧贴或几乎相贴,1/2 人群的垂体柄距鞍背上缘仅 1~2 mm,因此垂体柄很容

易因外力因素发生损伤[5]。国内外研究报道 PSIS 患者围产期不良事件发生率高, 包括臀先露、足先露、肩先露、窒息及外伤等, 其中臀先露最为常见[6] [7] [8] [9]。胎位异常所致的产程延长, 使胎儿头颅在产道内受挤压的时间延长, 颅内垂体柄可能受外力挤压而损伤断裂, 同时产程中的缺氧及出生后的窒息, 使垂体柄及垂体前叶缺血、缺氧而受损, 导致体内多种激素缺乏。部分未见围产期异常的病例, 考虑与胚胎时期的发育不良有关[10]。早期胚胎发育过程中涉及垂体前叶发育的基因缺陷, 例如目前报道较多的 HESX1、PIT1、PIT2、CPR161、PROP1、LHX3、LHX4、OTX2、TGIF 和 PROKR2 等基因, 被认为可能是 PSIS 的致病基因[11]。另外, 有动物实验证实敲除小鼠的 HESX1、LHX 等基因无法形成垂体柄, 提示 PSIS 可能是一个多基因疾病[12]。也有学者提出, PSIS 可能是多因素作用的结果, 如多基因突变、环境因素等[9]。本例患者无异常围产期事件, 并且未发现其他明显畸形, 但不排除基因突变所致。

关于 PSIS 的治疗, 腺垂体激素的替代治疗是唯一有效的方法, 同时激素的种类及剂量应全面合理。对于多垂体激素缺乏的患者行激素替代治疗的顺序依次为皮质激素、甲状腺素、生长激素、性激素, 注意定期监测血压、血电解质、血糖、甲状腺功能等[13]。本例患者 44 岁, 无生长需求, 拒绝生长激素治疗, 遂给予皮质激素、甲状腺素及性激素替代治疗。一项回顾性研究发现, 严重生长激素缺乏的 PSIS 患者, 生长激素峰值与血清 1,25(OH)₂D 之间呈显著正相关($Rho = 0.35$; $p = 0.015$), 最佳的维生素 D 水平可能改善 PSIS 患者的预后[14]。本例患者血清 25(OH)D 水平仅 15.10 ng/ml, 提示维生素 D 缺乏, 因此激素替代治疗的同时给予维 D 钙咀嚼片、维生素 D2 软胶囊治疗。

PSIS 患者任其发展会引起不可逆的生长发育缺陷, 严重影响患者的生命质量, 特别是肾上腺危象可以危及生命, 因此要给予足够的重视。本例患者早期辗转于多家医院均未得到明确诊断, 最终 44 岁才在我院被确诊为 PSIS, 可见部分地方医院对于一些罕见病认识的匮乏。总结本例患者诊治体会, 对于生长发育迟缓就诊的患者, 要警惕 PSIS 的可能, 做到早诊断、早治疗, 以期获得最佳治疗效果。

参考文献

- [1] Zhang, Y., Zhao, X. and Chen, M.J.N.L. (2021) Clinical Analysis of 10 Cases of Pituitary Stalk Interruption Syndrome and Literature Review. *Neuroendocrinology Letters*, **42**, 150-156.
- [2] Guo, Q., Yang, Y., Mu, Y., et al. (2013) Pituitary Stalk Interruption Syndrome in Chinese People: Clinical Characteristic Analysis of 55 Cases. *PLOS ONE*, **8**, e53579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053579>
- [3] Fujisawa, I., Kikuchi, K., Nishimura, K., et al. (1987) Transection of the Pituitary Stalk: Development of an Ectopic Posterior Lobe Assessed with MR Imaging. *Radiology*, **165**, 487-489. <https://doi.org/10.1148/radiology.165.2.3659371>
- [4] 赵明, 王晓, 张忠军. 垂体柄中断综合征一例[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(3): 280.
- [5] 王守森, 张发惠, 章翔, 等. 垂体柄的显微解剖及其临床意义[J]. 解剖学杂志, 2002, 25(1): 61-63.
- [6] Maghnie, M., Larizza, D., Triulzi, F., et al. (2008) Hypopituitarism and Stalk Agenesis: A Congenital Syndrome Worsened by Breech Delivery? *Hormone Research*, **35**, 104-108. <https://doi.org/10.1159/000181883>
- [7] 韩白玉, 张倩, 李乐乐, 等. 114 例垂体柄中断综合征临床分析[J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(5): 534-538.
- [8] Bar, C., Zadro, C., Diene, G., et al. (2015) Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. *PLOS ONE*, **10**, e0142354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142354>
- [9] Reynaud, R., Albarel, F., Saveanu, A., et al. (2011) Pituitary Stalk Interruption Syndrome in 83 Patients: Novel HESX1 Mutation and Severe Hormonal Prognosis in Malformative Forms. *European Journal of Endocrinology*, **164**, 457-465. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0892>
- [10] Comi, G., Filippi, M., Martinelli, V., et al. (1993) Brain Stem Magnetic Resonance Imaging and Evoked Potential Studies of Symptomatic Multiple Sclerosis Patients. *Eur Neurol*, **33**, 232-237. <https://doi.org/10.1159/000116943>
- [11] Tasi, C., Sertedaki, A., Voutetakis, A., et al. (2013) Pituitary Stalk Interruption Syndrome and Isolated Pituitary Hypoplasia May Be Caused by Mutations in Holoprosencephaly-Related Genes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, E779-E784. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3982>

- [12] Davis, S.W., Ellsworth, B.S., Millan, M.I.P., *et al.* (2013) Pituitary Gland Development and Disease: From Stem Cell to Hormone Production. *Current Topics in Developmental Biology*, **106**, 1-47.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416021-7.00001-8>
- [13] 孟凌琼, 秦贵军, 任蕾, 刘艳霞, 王芳, 李静. 垂体柄阻断综合征临床诊疗分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(10): 31-33.
- [14] Delecroix, C., Brauner, R. and Souberbielle, J.-C. (2018) Vitamin D in Children with Growth Hormone Deficiency Due to Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *BMC Pediatrics*, **18**, Article No. 11.
<https://doi.org/10.1186/s12887-018-0992-3>