

垂体柄阻断综合征1例

陈雪晴, 白 姣, 李 亚*

西安医学院第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2021年9月18日; 录用日期: 2021年10月11日; 发布日期: 2021年10月20日

摘 要

分析1例垂体柄阻断综合征患者的临床特征及诊疗过程, 阐述其病因、发病机制、临床表现、治疗, 提高临床医生对本病的认识, 以期达到早期诊断及合理的治疗。

关键词

垂体柄阻断综合征, 腺垂体激素缺乏

A Case Report of Pituitary Stalk Interruption Syndrome

Xueqing Chen, Jiao Bai, Ya Li*

The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 18th, 2021; accepted: Oct. 11th, 2021; published: Oct. 20th, 2021

Abstract

The paper was proposed to analyse the clinical features and diagnosis and treatment of a patient with pituitary stalk interruption syndrome. The etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment were elaborated, in order to improve the understanding of the disease by clinicians, so as to achieve early diagnosis and reasonable treatment.

Keywords

Pituitary Stalk Interruption Syndrome, Adenohypophysial Hormone Deficiency

*通讯作者。



1. 引言

垂体柄阻断综合征(pituitary stalk interruption syndrome, PSIS)是一种少见的先天性多垂体激素缺乏性疾病,指垂体柄缺如或显著变细伴有神经垂体异位,导致腺垂体激素分泌减少所引起的临床综合征[1]。由 Fujisawa 等于 1987 年首次报道[2]。PSIS 临床罕见,据相关文献报道,国内活产新生儿发病率为 1/10,000~1/4000,国外为 0.5/100,000 [3]。国内外关于 PSIS 相关报道较少,现将西安医学院第一附属医院内分泌科收治的 1 例 PSIS 的病例报道如下。

2. 病例报告(已获得患者本人知情同意)

2.1. 病史采集

患者,男,30岁,以“发现第二性征不明显10余年”于2021-04-27就诊于西安医学院第一附属医院。患者10余年前因发现喉结不明显,身高增长缓慢,阴毛稀少,生殖器短小等,就诊于当地医院,查性激素系列示:睾酮低(具体不祥),未过系统诊治,病程中,有怕冷,面部轻度浮肿(见图1),无记忆力下降,无嗜睡,无烦躁、易怒,无乏困、无力,7年前开始出现身高增长加速,今为求进一步诊治就诊于我科。既往史:出生时有“胎位不正,难产史”,20岁之前身高较同龄人偏矮明显,23岁至今仍不断长高。个人史:患者父亲175cm,母亲160cm,弟弟175cm,均否认类似疾病史。父母非近亲婚配。弟弟已婚,育有一女。



Figure 1. Puffiness of face

图1. 面部浮肿

2.2. 体格检查

身高173cm,体重:77kg,BMI:24.30 kg/m²。喉结及胡须不明显,声线细腻,双侧乳腺轻度增生(见图2~4),双侧睾丸松软缩小体积约2ml(见图5,图6),阴茎牵拉长度约4cm(见图7),阴毛不明显(见图8),Tanner 1期。

2.3. 实验室检查

性激素:睾酮0.01 ng/ml, PRL: 8.64 ng/ml, E2: 10.37 pg/ml, Prog: 0.34 ng/ml, LH: 0.13 unit/ml, FSH: 0.81 unit/ml。甲功: TSH: 7.788 unit/ml, T4: 51.25 nmmol/l, T3: 1.24 nmmol/l, FT3: 4.74 pmol/l, FT4: 5.10 pmol/l, TgAb: 0.1 unit/ml, TPOAb: 0.2 unit/ml。皮质醇节律:皮质醇(08:00)162.41 nmol/l,

皮质醇(16:00) 32.92 nmol/l, 皮质醇(24:00) 77.16 nmol/l。ACTH 节律: ACTH (08:00) 29.22 nmol/l, ACTH (16:00) 18.08 nmol/l, ACTH (24:00) 12.23 nmol/l。GH: 0.066 ng/ml, 胰岛素样生长因子-1 36.45 ng/ml。GnRH 激发实验(见表 1)及低血糖激发实验(见表 2)。



Figure 2. Bilateral mammary hyperplasia
图 2. 双侧乳腺增生



Figure 3. Left mammary hyperplasia
图 3. 左侧乳腺增生



Figure 4. Right mammary hyperplasia
图 4. 右侧乳腺增生



Figure 5. The volume of the left testicle is reduced
图 5. 左侧睾丸体积缩小



Figure 6. The volume of the right testicle is reduced
图 6. 右侧睾丸体积缩小



Figure 7. Genitals are short
图 7. 生殖器短小



Figure 8. Pubic hair is sparse
图 8. 阴毛稀少

Table 1. GnRH provocation test
表 1. GnRH 激发实验

	注射前	注射后 30 分钟	注射后 60 分钟	注射后 90 分钟	升高倍数
LH (munit/ml)	0.09	0.42	0.48	0.50	2.68
FSH (munit/ml)	0.75	1.71	1.78	2.01	5.56

Table 2. Hypoglycemic stimulation test**表 2.** 低血糖激发实验

	空腹	注射胰岛素 30 分钟	注射胰岛素 60 分钟	注射胰岛素 90 分钟	注射胰岛素 120 分钟	血糖 < 2.8 (mmol/l)	低血糖进食后 30 分钟
血糖(mmol/l)	4.62	3.16	4.42	5.35	6.03	3.16	4.42
血清生长激素(ng/ml)	0.073	0.033	<0.03	<0.03	<0.03	0.033	<0.03

2.4. 影像学资料

测骨龄：左腕关节及掌指骨骨骺未见闭合，多系发育迟缓(约符合男性 13 岁骨龄) (见图 9)。甲状腺彩超：甲状腺未见明显异常。睾丸及附睾彩超示：双侧睾丸及附睾体积小。肾上腺 CT 未见明显异常。垂体 MRI：垂体变扁，高度约 1.4 mm，后叶高信号不存在(见图 10)。垂体 MRI 增强：垂体前叶发育不良，垂体柄缺如或变细，垂体后叶异位，考虑垂体柄阻断综合征(见图 11)。



Figure 9. Bone age was measured on admission

图 9. 入院时测骨龄



Figure 10. Magnetic resonance imaging

图 10. PSIS 核磁表现



Figure 11. Strengthen magnetic resonance imaging

图 11. PSIS 增强核磁表现

2.5. 治疗方案

出院后给予肾上腺皮质激素替代：醋酸泼尼松 5 mg 1 次/日，甲状腺轴替代：左甲状腺素钠片 50 微克 1 次/日，性激素替代：十一酸睾酮注射液 100 mg 每月一次 肌肉注射，HCG 替代治疗：HCG 2000 IU 每周三次皮下注射。

2.6. 复诊情况

3 月后复查甲功：TSH: 0.160 unit/ml, T4: 74.38 nmmol/l, T3: 2.84 nmmol/l, FT3: 6.76 pmol/l, FT4: 6.99 pmol/l, TgAb: 0.1 unit/ml, TPOAb: 0.2 unit/ml。性激素：睾酮 0.68 ng/ml, PRL: 7.8 ng/ml, E2: 0.22 pg/ml, Prog: 0.31 ng/ml, LH: 0.47 unit/ml, FSH: 0.47 unit/ml。垂体系列：TSH: 0.164 unit/ml, FSH: 0.3 unit/ml, LH: 0.48 unit/ml, PRL: 8.57 ng/ml, GH < 0.030 ng/ml, ACTH: 13.3 nmol/l。测骨龄 (见图 12)。



Figure 12. Bone age was measured during reexamination

图 12. 3 月后复诊骨龄

3. 讨论

3.1. 临床表现

垂体柄中断综合征(PSIS)患者临床表现各异,无特异性,往往取决于就医年龄、累及的腺体,但目前研究均显示男性多于女性,男女比例约为 8.5:1 [4]。研究显示累及 4 个腺体比例最高,而累及一个腺体比例最小。临床以生长激素缺乏及性激素缺乏最常见。多表现为:生长发育迟缓、骨龄幼稚、阴茎短小、幼稚,睾丸较小,无阴毛和腋毛等。

3.2. 发病机制

关于 PSIS 的发病机制目前不明,有研究[5]显示与围产期损伤有关,据国外文献调查报告提示臀位造成的难产 70%~80%都可造成垂体受损,其次为足位,但也有部分患者无围生期异常史。但近来研究发现下丘脑和垂体先天性发育异常本身可导致胎儿在子宫内的运动异常,造成胎儿的胎位不正,其认为 PSIS 是臀位分娩的原因而不是结果,也就是说患者出生前基因突变导致下丘脑、垂体发育异常,这种发育异常可导致胎儿的异常运动,从而导致患者异常胎位。亦有研究显示该病的发生可能与近亲结婚有关[6]。相关研究显示 PSIS 的发生可能与 PROKR2、PROK2、HESX1、LHX3、LHX4、OTX2、SOX3、PROP1、POU1F1 等基因突变有关,主要通过调控垂体新生血管的形成及垂体功能及分化、发育等方式发挥作用[7]。

3.3. 实验室检查

研究显示 PSIS 伴有 3 种以上垂体前叶激素缺乏的患者高达 92.7%,生长激素、促性腺激素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素缺乏的比例分别为 100%、95.8%、81.8%和 76.3% [8]。生长激素缺乏,判定方法以激发试验后任一次测得 GH 最高值为峰值,峰值 $> 10 \text{ ng/ml}$ 为 GH 不缺乏, $5\sim 10 \text{ ng/ml}$ 为 GH 部分缺乏,峰值 $< 5 \text{ ng/ml}$ 为 GH 完全缺乏[9]。甲状腺功能可为正常,但大多数为中枢性甲减,而 PSIS 所致中枢性甲减患者 TSH 升高的比例及幅度大于其他原因所致中枢性甲减。中枢性甲减伴 TSH 升高组 T4 较 TSH 正常组略低,其可能原因为甲状腺激素的反馈抑制作用减弱而致使垂体 TSH 细胞分泌了无生物活性 TSH [10]。GnRh 兴奋试验:在男性, $60 \text{ min LH} \geq 8 \text{ IU/L}$,提示下丘脑-垂体-性腺轴完全启动或青春发育延迟。 $60 \text{ min LH} \leq 4 \text{ IU/L}$,提示下丘脑-垂体-性腺轴未启动。Rottembourg 等分析了 27 例 PSIS 患者,81.4% (22/27)存在青春期不发育,其中 17 例存在完全性促性腺激素缺乏,提示促性腺激素缺乏在 PSIS 中很常见[11]。PSIS 核磁主要表现为:垂体柄缺如或明显变细、垂体后叶异位、垂体前叶发育不良、及少数局限性脑萎缩[12]。即使存在垂体后叶异位,PSIS 患者中鲜有尿崩症发生,这可能是由于垂体后叶的血供来自颈内动脉分支,受垂体门脉系统影响小,故 PSIS 患者一般不伴有垂体后叶激素缺乏。但在一项关于 79 例中枢性尿崩症儿童的病因研究中,有 33 例诊断为 PSIS,比例高达 41.7%,这也说明了对 PSIS 患者垂体后叶功能检查的重要性[13]。

3.4. 治疗

目前唯一有效的治疗是针对缺乏的激素进行相应的药物替代治疗,应注意生长激素缺乏合并性激素缺乏的青少年,首先给予生长激素解决身高问题,待身高达到预期或不再增长后再给予性激素替代治疗。

参考文献

- [1] Zhang, Y., Zhao, X. and Chen, M. (2021) Clinical Analysis of 10 Cases of Pituitary Stalk Interruption Syndrome and Literature Review. *Neuroendocrinology Letters*, **42**, 150-156.
- [2] Fujisawa, I., Kikuchi, K., Nishimu, R.A.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>

- [3] 赵琳琳, 张晓娟, 王守俊. 垂体柄阻断综合征一例报道及文献复习[J]. 中国全科医学, 2013, 16(31): 3027-3028.
- [4] 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.
- [5] 郭清华, 陆菊明, 窦京涛, 等. 垂体柄中断综合征五例分析并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008(5): 480-482.
- [6] 尹倩倩, 左春林, 胡红琳, 等. 垂体柄中断综合征 21 例临床特征分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(20): 2486-2489, 2492.
- [7] 韩白玉. 垂体柄中断综合征患者临床特征与基因分析[D]. 北京: 解放军医学院解放军总医院, 2016.
- [8] Guo, Q.H., Yang, Y., Mu, Y.M., *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>
- [9] 黄炫赓, 苏宏业, 黎英荣, 等. 胰岛素低血糖生长激素激发试验与左旋多巴生长激素激发试验的比较[J]. 华夏医学, 2020, 33(3): 19-21.
- [10] 臧丽, 张娟, 郭清华, 等. 89 例垂体柄中断综合征患者垂体-甲状腺轴激素特点分析[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(1): 53-55.
- [11] Rottembourg, D., Linglart, A., Adamsbaum, C., *et al.* (2008) Gonadotrophic Status in Adolescents with Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *Clinical Endocrinology*, **69**, 105-111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03155.x>
- [12] 李志坚. 垂体柄阻断综合征的 MRI 诊断与临床特点分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2013, 11(2): 13-15.
- [13] Liu, W., Hou, J., Liu, X., Wang, L. and Li, G. (2019) Causes and Follow-Up of Central Diabetes Insipidus in Children. *International Journal of Endocrinology*, **2019**, Article ID 5303765. <https://doi.org/10.1155/2019/5303765>