

# 席汉综合征合并垂体危象1例误诊分析并文献复习

林子萍, 李桃源, 卢筱华, 史长征, 李锦忠, 李敏然, 梁旭竞\*

暨南大学第一附属医院, 广东 广州

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月21日

## 摘要

席汉综合征(Sheehan syndrome, SS)是罕见的内分泌疾病, 不少患者因并发垂体危象而诊断。本文报道一例误诊为脓毒症休克的席汉综合征合并垂体危象患者的临床资料, 并结合文献复习, 通过分析误诊的原因, 探讨席汉综合征的临床表现、诊断、疾病特点、治疗以及经验教训。以期在临床上面对有产后大出血史的病人时, 都应警惕和预防席汉综合征的发生, 从而减少误诊误治及降低病死率。

## 关键词

席汉综合征, 垂体危象, 脓毒症, 休克, 产后大出血

# Sheehan Syndrome with Pituitary Crisis: A Case of Misdiagnosis and Literature Review

Ziping Lin, Taoyuan Li, Xiaohua Lu, Changzheng Shi, Jinzhong Li, Minran Li, Xujing Liang\*

The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: May 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Jun. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 21<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Sheehan syndrome is a rare endocrine disease. Patients are often diagnosed due to pituitary crisis. The case of Sheehan syndrome with pituitary crisis misdiagnosed as septic shock was reported. By analyzing the reasons of misdiagnosis and reviewing the associated literature, the clinical manifestations, diagnosis, characteristics, treatment and clinical experience of Sheehan syndrome were discussed. In order to reduce misdiagnosis and mistreatment, it was suggested that the occurrence

\*通讯作者。

of Sheehan syndrome should be prevented when the patient had a history of postpartum hemorrhage.

## Keywords

Sheehan Syndrome, Pituitary Crisis, Sepsis, Shock, Postpartum Hemorrhage

Copyright © 2022 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

席汉综合征是产后大出血引起的垂体梗死或出血从而导致内分泌功能减退的一种疾病。80%的垂体梗死或出血会导致一种、多种或全部垂体激素(促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素、黄体生成素/促卵泡成熟素、生长激素)分泌不足(垂体功能减退)。除了腺垂体功能减退导致相应的临床症状外,还包括顽固的低血压和低钠血症、血液学表现(如贫血、全血细胞减少)等。临床症状涉及多个系统,患者会在不同专科就诊导致误诊、漏诊。因此,席汉综合征对临床医生有着更高的要求。

## 2. 病例介绍

### 2.1. 病史

患者,女性,51岁,以“发热3天”为主诉于2021年8月16日至暨南大学第一附属医院急诊就诊。患者于3天前无明显诱因出现发热、寒颤,体温最高达41℃,伴头晕、呕吐,呕吐物为胃内容物。血压73/48 mmHg;血糖9.0 mmol/L;降钙素原4.9 ng/ml;白细胞 $2.37 \times 10^9/L$ ;血小板 $76 \times 10^9/L$ ;肺部CT:左肺下叶支气管轻度扩张伴感染,双肺上叶背侧及下叶慢性炎症。新冠核酸为阴性。初诊“脓毒性休克”收入我科。患者自起病以来感乏力,胃纳差,大便正常,尿量较前减少。既往史:1993年有产后大出血史,死胎,当时患者神志不清,具体出血不详,产后无泌乳。近4~5年来出现胃纳差、乏力,性欲明显减退等症状,未重视。

### 2.2. 体格检查

体温36.5℃,心率64次/分,呼吸频率18次/分,血压106/64 mmHg(去甲肾上腺素0.1 ug/kg/min维持,1 mmHg = 0.133 kpa)。精神萎靡,贫血貌,颜面部浮肿,全身皮肤、巩膜无黄染,无皮下出血点及瘀斑。乳晕及皮肤皱褶无色素沉着,腋毛、阴毛稀。双下肺呼吸音低,未闻及干湿啰音。心腹查体未见明显异常,双下肢未见水肿。

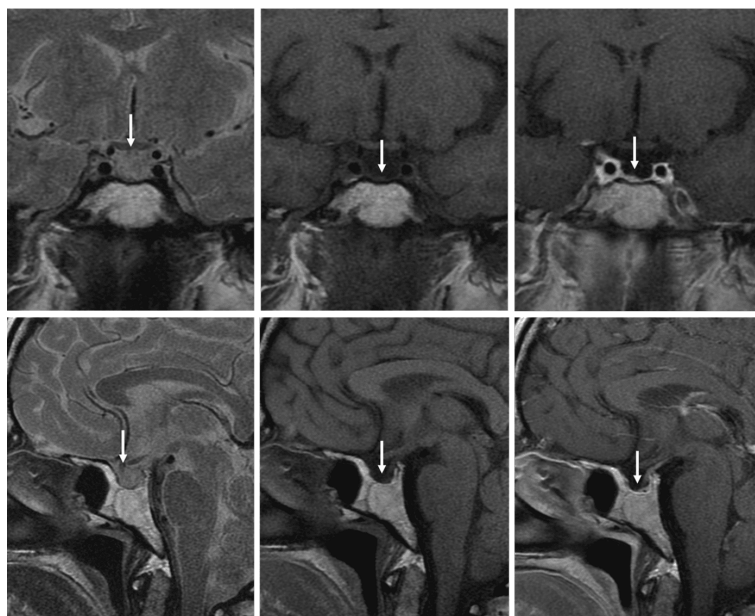
### 2.3. 辅助检查

入院后4天内完善的实验室检查:白细胞 $2.96 \times 10^9/L$ ,血小板 $87.7 \times 10^9/L$ ,血红蛋白78 g/L,红细胞 $2.58 \times 10^{12}/L$ ;超敏C反应蛋白82.32 mg/L;N-前B型钠尿肽1980 pg/mL,肌酸激酶1080 U/L,肌酸激酶同工酶47 U/L,活化部分凝血活酶时间48.3 sec,D-二聚体8280 ng/ml,纤维蛋白降解产物28.90 ug/ml;血清乳酸4.92 mmol/L;血清肌酐88 umol/L;白蛋白29.6 g/L;电解质:血清钠119.9 mmol/L,血钾正常;性激素功能:促卵泡成熟激素(FSH)9.07 mIU/mL,黄体生成素(LH)2.91 mIU/mL,泌乳素:1.33 ng/mL,

雌二醇: 0 pg/mL; 甲状腺功能: 游离三碘甲腺原氨酸(FT3) 2.92 pmol/L, 游离甲状腺素(FT4) 3.34 pmol/L, 促甲状腺激素(TSH) 2.317 mIU/L; 心脏、肝胆脾、泌尿系等超声 + 风湿免疫 + HIV 抗体 + 登革热病原学 + 尿常规均无异常。

### 3. 确诊经过及治疗

患者予抗感染、扩容、补钠等对症治疗后患者再无发热, 复查白细胞、血小板计数正常, C 反应蛋白及降钙素原较前下降, 但患者精神萎靡, 胃纳差, 仍需去甲肾上腺素维持血压, 经常规补钠, 越补越低, 血钠低至 119.90 mmol/L, 有顽固的低血压和低钠血症, 难以用脓毒血症解释。请内分泌会诊, 完善内分泌相关检查: 血浆皮质醇 47.76 nmol/L (上午 8 点), 血浆皮质醇 64.92 nmol/L (下午 4 点), 促肾上腺皮质激素(ACTH) 4.53 pg/mL (上午 8 点); 头颅 MR (图 1)提示: 垂体 MR 提示垂体明显萎缩, 呈空泡蝶鞍改变。结合患者现病史 + 既往史 + 辅助检查, 诊断席汉综合征合并垂体危象, 支气管扩张并感染。予氢化可的松 100 mg q12h 静滴 3 天, 后因无药改用甲强龙 80 mg q12h 静滴。激素治疗后患者血压、血钠逐渐恢复, 肌酸激酶、全血细胞恢复至正常水平, 胃纳改善, 精神好转。后逐渐减少激素用量, 患者好转后出院, 嘱继续口服氢化可的松维持治疗。



**Figure 1.** MRI findings of pituitary in this case (atrophied pituitary is under the mark)

**图 1.** 患者垂体 MRI 检查结果(箭头为萎缩的垂体)

## 4. 讨论

### 分析并文献复习

1937 年 Sheehan 首次描述了席汉综合征, 由于产后大出血致垂体部分或全部功能减退而引起的临床综合征。产后大出血可致机体低血容量、垂体血管痉挛、血栓的形成等, 造成垂体缺血或梗死继而功能减退。有人指出, 垂体功能减退可能还与席汉综合征潜在的自身免疫有关。José Gerardo 等人将 2015~2017 年平均年龄 26.35 ( $\pm 5.83$ ) 岁, 有中度重度产后大出血史的 20 名女性进行了一项研究, 评估垂体腺功能与席汉综合征是否存在自身免疫。结果表明: 所有患者抗垂体抗体均为阴性, 在后续 6 月随访中, 无出现

由于自身免疫介导导致的垂体功能减退的情况[1]。De Bellis 等人, 回顾性检测诊断为席汉综合征患者血清中的抗下丘脑抗体和抗垂体抗体, 抗下丘脑抗体和抗垂体抗体分别为 40%和 35% [2], 但它们在席汉综合征的病理生理学中的作用不确定, 仍需要进一步研究。

席汉综合征的诊断目前主要依靠病史、临床表现和实验室检查(激素水平、垂体 CT 或 MRI 等)。席汉综合征的经典诊断标准: 1) 有产后大出血病史; 2) 严重低血压或休克, 需要输血或液体复苏治疗; 3) 产后无泌乳; 4) 产后闭经; 5) 不同程度垂体前叶功能不全, 部分或完全垂体功能减退; 6) 计算机断层扫描(CT)或 MRI 显示部分或完全空蝶鞍[3]。需要鉴别的是, 淋巴细胞性垂体炎也可引起垂体功能减退和腺垂体肿大, 继而出现空鞍区。席汉综合征引起的垂体危象的休克表现需与心源性休克、脓毒症休克、低血容量性休克相鉴别。仅影像学或临床表现难以诊断为席汉综合征。

随着社会护理技术的发展, 席汉综合征的发生率有所下降, 但仍是发展中国家和发达国家常见的产科并发症。中重度产后大出血的发生率仍比较高[4]。据统计, 中国 2016~2018 年严重产后出血(出血量  $\geq 1000$  ml)发生率呈上升趋势, 分别为 0.62%、0.81%、0.93%, 2019 年略有下降, 为 0.92% [5]。席汉综合征在产后出血量 1~2 L 并伴有低血压的女性中发生率为 1%~2% [6], 主要累及垂体前叶。主要累及垂体前叶, 为慢性病程, 诊断延迟时间可达 19.7 年, 累及垂体后叶或急性病程较为少见。该病例中诊断年限为 28 年, 患者长期处于肾上腺皮质激素缺乏的状态, 最终因感染诱发垂体危象。

席汉综合征的临床表现主要是出现腺垂体功能减退。腺垂体由垂体 - 肾上腺轴、垂体 - 甲状腺轴、垂体 - 性腺轴组成。José Gerardo 等人实验证明, 20 名诊断为席汉综合征的女性中, 18 人(95%)至少有一种激素受到影响, 12 人(60%)可诊断为垂体功能减退[1]。产后大出血导致的垂体损害, 可以从垂体的血管解剖结构和妊娠期增大的腺垂体两个方面的共同作用来解释。Antunes JL 在灵长类动物实验中发现: 恒河猴在做 Valsalva 动作期间, 垂体的门静脉系统血流会停止[7]。垂体独特的血管结构使组织在长时间动脉低血压或静脉充血的情况下易发生缺血。一般情况下垂体内血液灌注的灌注压力大于鞍内压力, 但女性在妊娠期时, 体内对于内分泌激素的需求增加, 脑垂体中相应的分泌细胞随之增生, 导致脑垂体的平均体积是未怀孕时平均体积的 1.36 倍。在相对狭窄的空间里, 脑垂体增大会增加鞍内压力, 一旦发生产后大出血, 因低血压时垂体的血液难以灌注, 脑垂体易发生缺血缺氧出现损伤, 进而出现脑垂体萎缩, 空泡蝶鞍样改变[8] [9]。

本例患者产后大出血史, 产后无乳, 腋毛、阴毛稀, 性欲减退等表现, 均提示患者垂体 - 性轴受损。患者 FT3、FT4 下降, 存在继发性甲状腺功能不全。该患者住院期间出现难以纠正的低血压和低钠血症, 可以用垂体危象、急性继发性肾上腺皮质功能不全而解释。患者垂体 - 肾上腺轴受损时, 糖皮质激素释放不足, 肾小管重吸收钠减少, 失水失钠严重。细胞外液低渗透压, 水进入细胞内增多, 加上糖皮质激素释放不足时胃纳差、恶心、呕吐, 导致钠吸收不足, 加重失水失钠。低钠血症可引起癫痫的发生, 癫痫是席汉综合征的表现之一。予激素替代治疗和常规补钠可纠正低钠血症, Liang Lu 等人回顾性分析席汉综合征合并低血压的患者, 予激素代替治疗和纠正低钠血症后的 3~4 天患者低血压症状可恢复正常水平 [10]。本例患者入院时肌酸激酶、肌酸激酶同工酶异常升高, 既往无服用药物的病史, 无肝脏和心脏疾病, 肝脏、心脏彩超无异常。在肌酸激酶明显增高的内分泌疾病病因中, 垂体前叶功能减退(占 16.5%)排第三位[11]。唐超燕等人对垂体危象与无垂体危象的人进行对照研究, 发现与心肌酶谱相关的因素中, 肌酸激酶与 FT3 ( $r = -0.369, P = 0.045$ )、低血钠( $r = -0.428, P = 0.016$ )呈负相关[12]。肌酸激酶可与三磷酸腺苷可逆反应生成二磷酸腺苷和磷酸肌酸, 甲状腺低下时会影响三磷酸腺苷生成, 肌酸激酶堆积过多。本例患者病初贫血、全血细胞减少, 促红细胞生成素升高。目前, 席汉综合征导致的贫血和全血细胞减少的机制仍未明确, 自 1950 年代初以来, 已有文献描述了垂体及靶腺的激素影响骨髓的功能, 但引起贫血的原因尚未有共识[13]。有实验表明切除大鼠的垂体后叶并不会导致贫血, 垂体前叶可能会产生某种促



红细胞生成的因子,因此,这些患者的贫血是由于垂体前叶激素缺乏或未知因素,进而刺激肾脏促红细胞生成素的产生,促红细胞生成素升高[14]。另一观点认为,垂体功能减退导致垂体调节的促红细胞生成素水平降低,进而导致贫血[15]。该患者确诊为席汉综合征后予氢化可的松 100 mg q12h 静滴 3 天,后因无药改用甲强龙 80 mg q12h 静滴。激素治疗后患者血压、血钠逐渐恢复,肌酸激酶、全血细胞恢复至正常水平。胃纳改善,精神好转。后逐渐减少激素用量,患者好转后出院,嘱继续口服氢化可的松维持治疗。

席汉综合征主要是垂体功能减退的临床表现,还可表现为癫痫、精神病、低血糖、心脏异常(如心包积液)、血液学表现(如贫血、全血细胞减少)和骨质疏松症。垂体功能减退早期无特异性表现,临床症状多不典型。当伴随肿瘤,创伤,感染等应激时,可诱发垂体的危象。席汉综合征病程长,中老年人多见,既往产后大出血史因太久远常被忽略。常以其它系统的症状为首发表现的临床特点,合并其它疾病时易与其它疾病的典型症状重叠,容易造成误诊,拖延病情。

首诊医生难以在短时间里诊断席汉综合征,给及时救治带来困难,患者常因发展至垂体危象而被诊治。临床应加强对席汉综合征的认识,一方面指导产妇做好产前检查,避免产后出血。另一方面是对产后大出血的患者建立长期随访机制,定期复查垂体激素水平,同时对于可疑的席汉综合征患者应全面的评估垂体功能,完善内分泌相关检查,必要时请内分泌科医师协助诊治。从该例患者产后大出血至今 20 余年间才得到席汉综合征的明确诊断,一方面当腺垂体受损达到 75%时才会表现出典型的临床症状明显[16],另一方面临床缺乏对该疾病认识。故在临床上若出现难以用原发病解释的休克、低血糖、低钠血症、低血压、乏力等相关症状时,结合患者病史和相关检查,应警惕垂体危象的可能,完善血浆皮质醇、血清促肾上腺皮质激素等简单的检查,可无需等待实验检查结果,立即抢救[17]。

## 5. 研究的局限性

患者既往产后大出血史距今时间跨度长,患者及其家属不能回忆起既往出血量。患者病史长,诊断延迟,其垂体-肾上腺轴、垂体-甲状腺轴、垂体-性腺轴出现临床症状的先后顺序不易判断,不能很好地为今后的临床研究提供详细的数据支持。

## 参考文献

- [1] González-González, J.G., Borjas-Almaguer, O.D., Salcido-Montenegro, A., Rodríguez-Guajardo, R., Elizondo-Plazas, A., Montes-de-Oca-Luna, R. and Rodríguez-Gutiérrez, R. (2018) Sheehan's Syndrome Revisited: Underlying Autoimmunity or Hypoperfusion? *International Journal of Endocrinology*, **2018**, Article ID: 8415860. <https://doi.org/10.1155/2018/8415860>
- [2] De Bellis, A., Kelestimur, F., Sinisi, A.A., Ruocco, G., Tirelli, G., Battaglia, M., Bellastella, G., Conzo, G., Tanriverdi, F., Unluhizarci, K., Bizzarro, A. and Bellastella, A. (2008) Anti-Hypothalamus and Anti-Pituitary Antibodies May Contribute to Perpetuate the Hypopituitarism in Patients with Sheehan's Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, **158**, 147-152. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0647>
- [3] Diri, H., Kcraca, Z., Tanriverdi, F., Unluhizarci, K. and Kelestimur, F. (2016) Sheehan's Syndrome: New Insights into an Old Disease. *Endocrine*, **51**, 22-31. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0726-3>
- [4] Matsuzaki, S., Endo, M., Ueda, Y., Mimura, K., Kakigano, A., Egawa-Takata, T., Kumasawa, K., Yoshino, K. and Kimura, T. (2017) A Case of acute Sheehan's Syndrome and Literature Review: A Rare But Life-Threatening Complication of Postpartum Hemorrhage. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **17**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1380-y>
- [5] 石慧峰, 陈练, 王晓霞, 姜海, 董书, 庄昱, 魏瑗, 乔杰, 马旭东, 赵扬玉. 2016-2019 年中国严重产后出血的流行病学现状和变化趋势[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(7): 451-457.
- [6] Vaphiades, M.S., Simmons, D., Archer, R.L. and Stringer, W. (2003) Sheehan Syndrome: A Splinter of the Mind. *Survey of Ophthalmology*, **48**, 230-233. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(02\)00459-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(02)00459-9)
- [7] Antunes, J.L., Muraszko, K., Stark, R. and Chen, R. (1983) Pituitary Portal Blood Flow in Primates: A Doppler Study.

- Neurosurgery*, **12**, 492-495.
- [8] Karaca, Z., L away, B.A., Dokmetas, H.S., Atmaca, H. and Kelestimur, F. (2016) Sheehan Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16092. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.92>
- [9] Tessnow, A.H. and Wilson, J.D. (2010) The Changing Face of Sheehan's Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*, **340**, 402-406. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181f8c6df>
- [10] Liang, L., Liu, J.B., Chen, F.Q., Zhao, J. and Zhang, X.L. (2017) Refractory Hypotension Induced by Sheehan Syndrome with Pituitary Crisis: A Case Report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **13**, 2097-2101. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4188>
- [11] 哈斯, 郭玲玲, 谷伟军, 窦京涛, 杨国庆, 金楠, 等. 273 例肌酸激酶增高的内分泌疾病病因构成分析[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(12): 1165-1168.
- [12] 唐超燕, 张萍, 梁慧. 希恩综合征并垂体危象患者心肌酶谱临床分析[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(7): 542-544.
- [13] Feigin, W.M. and Gordon, A.S. (1950) Influence of Hypophysectomy on the Hemopoietic Response of Rats to Lowered Barometric Pressures. *Endocrinology*, **47**, 364-369. <https://doi.org/10.1210/endo-47-5-364>
- [14] Lindemann, R., Trygstad, O. and Halvorsen, S. (1969) Pituitary Control of Erythropoiesis. *Scandinavian Journal of Haematology*, **6**, 77-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1969.tb01807.x>
- [15] Quinkler, M., Beuschlein, F., Hahner, S., Meyer, G., Schöfl, C. and Stalla, G.K. (2013) Adrenal Cortical Insufficiency—A Life Threatening Illness with Multiple Etiologies. *Deutsches Arzteblatt International*, **110**, 882-888. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0882>
- [16] 张峻槐, 陈亚希. 席汉综合征并垂体危象 1 例诊治分析及文献复习[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(20): 3353-3354.
- [17] Puar, T.H., Stikkelbroeck, N.M., Smans, L.C., Zelissen, P.M. and Hermus, A.R. (2016) Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. *The American Journal of Medicine*, **129**, 339.E1-339.E9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.021>